

Aus der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Onkologische Ergebnisse und Toxizität bei Patientinnen mit paraaortaler
Metastasierung eines Zervixkarzinoms nach Radiochemotherapie

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Johanna Schram

aus Berlin

Datum der Promotion: 22.09.2017

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung.....	10
1.1 Epidemiologie	10
1.2 Ätiologie und Prävention	10
1.3 Histologie	10
1.4 Klinisches und radiologisches Staging.....	11
1.5 Operatives Staging	11
1.6 Überlebensvorteil nach operativem Staging	12
1.7 Lymphknotenmetastasen als wichtigster Prognosefaktor	13
1.8 Therapie.....	13
1.8.1 Operative Therapie	14
1.8.2 Kombinierte Radiochemotherapie	15
1.8.3 Chemotherapie	15
1.8.4 Radiotherapie mit Brachytherapie	15
1.8.5 EFRT	15
1.9 Prophylaktische Extended-Field-Radiation-Therapy (EFRT)	16
1.10 Toxizität durch Radiochemotherapie	16
1.10.1 Akuttoxizität	16
1.10.2 Spättoxizität.....	17
1.11 Lokale Rezidive, distante Metastasen und Gesamtüberleben	17
2 Herleitung der Aufgabenstellung.....	19
3 Material und Methoden	21
3.1 Die Datenrecherche	21
3.2 Ein- und Ausschlusskriterien der zu untersuchenden Patientengruppe	21
3.3 Das Patientinnenkollektiv	22
3.4 Erhebung und Dokumentation der Patientencharakteristika	24
3.4.1 Die Behandlungsdauer und das Alter der Patientinnen bei Erstdiagnose	24
3.4.2 Lymphgefäß- und Blutgefäßseinbruch	24
3.4.3 Grading	24
3.4.4 Histologie	24
3.4.5 Tumorgröße	24
3.4.6 Die FIGO-Klassifikation	25
3.5 Klinische Tumordiagnostik	25

3.6	Operatives Staging und Lymphknotenbefall.....	25
3.7	Alternative Untersuchungen zum operativen Staging	26
3.8	Therapieentscheidung.....	26
3.9	Bestrahlungsplanungs-CT	27
3.10	Bestrahlungsplanung.....	27
3.11	Dosierung und Fraktionierung.....	27
3.12	Dosisbeschränkungen	28
3.13	Bestrahlungstechnik.....	28
3.14	Brachytherapie.....	28
3.15	Chemotherapie	29
3.16	CTC- Kriterien (Common Terminology Criteria for Adverse Events)	29
3.17	Lokoregionäre- paraaortale und distante Rezidive	30
3.18	Kontrolle des Therapieerfolges- Nachsorgeuntersuchungen	30
3.19	Das krankheitsfreie (rezidivfreie) Überleben	31
3.20	Das Gesamtüberleben- (OS, Overall Survival).....	31
3.21	Der Nachbeobachtungszeitraum	31
3.22	Kaplan-Meier-Überlebenskurven	32
3.23	Weitere graphische Darstellungen	32
4	Ergebnisse	33
4.1	Altersverteilung bei Erstdiagnose.....	33
4.2	Lymphgefäßeinbruch	33
4.3	Blutgefäßeinbruch	34
4.4	Grading	34
4.5	Histologie	35
4.6	Tumorgröße	35
4.7	Klinisches FIGO-Stadium	35
4.8	Operatives und radiologisches Staging.....	36
4.9	Pelviner Lymphknotenstatus.....	36
4.10	Paraaortaler Lymphknotenbefall.....	37

4.11	Strahlentherapie	38
4.11.1	Indikationsstellung	38
4.11.2	Strahlentherapieplanungs-CT	38
4.11.3	Strahlentherapieplanung	39
4.11.4	Dosierung und Fraktionierung	39
4.11.5	Bestrahlungstechnik	39
4.11.6	Brachytherapie	40
4.12	Simultane Chemotherapie	41
4.13	Therapiedauer	42
4.14	Akuttoxizität	42
4.14.1	Gastrointestinale Toxizität.....	42
4.14.2	Urogenitale Toxizität	43
4.14.3	Hämatologische Toxizität	43
4.15	Spättoxizität	44
4.15.1	Gastrointestinale Toxizität.....	44
4.15.2	Urogenitale Toxizität	44
4.15.3	Unabhängige Zweitmalignome.....	46
4.16	Lokoregionäre Tumorkontrolle	46
4.17	Paraaortale Kontrolle	47
4.18	Fernmetastasen	48
4.19	Krankheitsfreies (rezidivfreies) Überleben	50
4.20	Gesamtüberleben (OS, Overall-Survival)	51
4.21	Nachbeobachtungszeitraum	51
5	Diskussion	52
6	Zusammenfassung	65
	Abkürzungsverzeichnis	69

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Flow-Chart Patientenrecherche	23
Abbildung 2: Prozentuale Altersverteilung bei Erstdiagnose	33
Abbildung 3: Lymphgefäßeinbruch	33
Abbildung 4: Blutgefäßeinbruch.....	34
Abbildung 5: Vorkommende Differenzierungsgrade in Prozent	34
Abbildung 6: Vorkommende Tumorgrößen.....	35
Abbildung 7: Prozentuale Verteilung der klinischen FIGO- Stadien.....	36
Abbildung 8: Darstellung der minimalen (rot), maximalen (grün) Anzahl entnommener pelvinen Lymphknoten und Anzahl der betroffenen Patientinnen (blau).....	37
Abbildung 9: Darstellung der minimalen (rot), maximalen (grün) Anzahl entnommener paraaortalen Lymphknoten und Anzahl der betroffenen Patientinnen (blau).....	38
Abbildung 10: Die verwendeten Bestrahlungstechniken.....	40
Abbildung 11: Planung- Magnetresonanztomographie einer Brachytherapie [64]	41
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve zum lokalrezidivfreien Überleben	47
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve zum fernmetastasenfreien Überleben	49
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve zum krankheitsfreien Überleben	50
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben.....	51

Abstract

Onkologische Ergebnisse und Toxizität bei Patientinnen mit paraaortaler Metastasierung eines Zervixkarzinoms nach Radiochemotherapie

Johanna Schram

Zielsetzung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war die Auswertung der onkologischen Ergebnisse und der Toxizität von Patientinnen mit primärer paraaortaler Metastasierung bei Zervixkarzinom nach Radiochemotherapie.

Material und Methoden

Insgesamt wurden 44 Patientinnen ausgewertet, welche alle eine histologische Sicherung des paraaortalen Lymphknotenbefalls erhalten hatten. Als Therapie erfolgte eine „Erweiterte-Feld-Bestrahlung“ (EFRT), eine kombinierte Chemotherapie und eine Brachytherapie. Die therapiebedingte Toxizität wurde gemäß der „Common Terminology Criteria for Adverse Events“ (CTCAE) dokumentiert. Die lokale und paraaortale Tumorkontrolle, sowie das fernmetastasenfreie Überleben, das krankheitsfreie Überleben (DFS) und das Gesamtüberleben (OS), wurden in Kaplan-Meier-Kurven graphisch dargestellt.

Ergebnisse

Bei 40 der 44 Patientinnen wurde ein operatives Staging mittels transperitonealer laparoskopischer Lymphadenektomie durchgeführt und bei 4 Patientinnen eine CT-gestützte Punktion. Der Zervixtumor wurde mit 1,8- 50,4 Gy bestrahlt. Für die Parametrien erfolgte beidseits ein Boost entweder mit 1,8- 9,0 Gy bzw. als simultan integrierter Boost mit 2,12- 59,36 Gy. Die Paraaortalregion wurde mit 1,8- 50,4 Gy bestrahlt. Als kombinierte Chemotherapie erhielten 38 der Patientinnen Cisplatin (40 mg/m²/KOF) und 5 Carboplatin (AUC 1,5- 2 pro Woche). Ab der 3. Therapiewoche wurde eine Brachytherapie begonnen. Der Nachbeobachtungszeitraum war 30- 76 Monate und im Mittel 25,1 Monate. 89% der Patientinnen entwickelten eine Akuttoxizität. Davon gab es keine gastrointestinale und urogenitale Akuttoxizität > Grad 3 und einen Fall von hämatologischer Toxizität Grad 4. 21 (48%) Patientinnen entwickelten eine Spättoxizität. Davon waren 20 ≤ Grad 3 gastrointestinale und urogenitale Toxizität und eine Grad 4 urogenitale Toxizität. Letztere entwickelte eine

vesiko-vaginale Fistel mit folgender Sepsis und verstarb 22 Monate nach Therapiebeginn. Die geschätzte lokalrezidivfreie Überlebensrate war 89,1% nach 2 Jahren und 83% nach 5 Jahren. Die paraaortale Tumorkontrolle lag nach 5 Jahren bei 98%. Das geschätzte fernmetastasenfreie Überleben war 64% nach 2 Jahren und 34% nach 5 Jahren. Das DFS lag nach 2 Jahren bei 61,4% und nach 5 Jahren bei 29,1%. Die Gesamtüberlebensrate betrug 68,4% nach 2 Jahren und 54,1% nach 5 Jahren.

Schlussfolgerung

In vorliegender Arbeit wurde ein komplett homogen diagnostiziertes und therapiertes Patientenkollektiv ausgewertet. Die sichere Diagnose der Krankheitsausdehnung und die passende stadienadaptierte Therapiewahl, können durch alleiniges klinisches Staging nicht erreicht werden. Die Therapie zeigte gute Verträglichkeit und brillante Ergebnisse in der lokalen und paraaortalen Tumorkontrolle. Trotz allem stellt die Reduzierung der Fernmetastasierungsrate derzeit die größte therapeutische Herausforderung dar und es bedarf der Entwicklung weiterer Chemotherapeutika zur Verbesserung der distanten Tumorkontrolle.

Abstract

Oncological outcome and toxicity in patients with cervical cancer and primary paraaortic lymphnode metastases after radiochemotherapy

Johanna Schram

Purpose

The aim of this study was to evaluate the therapeutic results and toxicity in a homogeneous patient group with cervical cancer and histologically confirmed primary paraaortic lymph node metastases after combined radiochemotherapy.

Patients and Methods

Altogether, 44 patients were evaluated. The therapy included extended-field-radiation-therapy, a combined chemotherapy and a subsequent brachytherapy. All toxicities were documented according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events. Local relapses, paraaortic relapses, the occurrence of distant metastases, the disease-free-survival (DFS) and the overall-survival (OS) were documented and depicted with Kaplan-Meier-Curves.

Results

40 of the 44 patients were diagnosed with laparoscopic operative staging. 4 patients underwent a CT-guided biopsy. The cervical tumor was irradiated with an overall dose of 50.4 Gy. The parametrium was irradiated with a single dose of 1.8 Gy up to an overall dose of 9 or with a simultaneously integrated boost (SIB) including a single dose of 2.12 Gy up to an overall dose of 59.36 Gy. The paraaortic region was irradiated up to an overall dose of 50.4 Gy. As combined chemotherapy 38 patients received cisplatin with a dose of 40/m²/body surface and 5 carboplatin with a dose of AUC 1.5- 2 per week. From the third week of therapy, a brachytherapy was started. The follow-up was 30- 76 months with a mean of 25.1 months. 89% of the patients showed acute toxicity. There was no acute gastrointestinal and/or genitourinary toxicity >grade-3 and one case of acute haematological toxicity grade 4. 21 patients (48%) developed late toxicity. 20 of them showed ≤ grade 3 toxicity and one a grade 5 genitourinary toxicity, due to a vesico-vaginal-fistula with consequential death due to sepsis. The estimated local tumor control was 89.1% after 2 years and 83% after 5 years. The paraaortic control was 98% after 5 years. The estimated distant metastases-free survival rate was 64% after 2 years

and 34% after 5 years. The DFS was 61.4% after 2 years and 29.1% after 5 years. The OS rate was 68.4% after 2 years and 54.1% after 5 years.

Conclusion

In this study a completely homogenously staged and treated group was evaluated. Optimal treatment cannot be reached with a clinical staging system only. The therapy showed a satisfying tolerance and an outstanding locoregional and paraaortic tumor control. Nevertheless, distant metastases were still the most important prognosis limiting factor. Therefore, there is a need to develop more effective chemotherapeutic substances.

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie

Das Zervixkarzinom zählt mit weltweit über 500.000 Fällen und 275.000 Todesfällen pro Jahr [1] zur zweithäufigsten Tumorerkrankung der Frau [2- 4]. Die Inzidenz des Zervixkarzinoms ist über die Jahre, auf Grund effektiver Screening-Methoden, in Ländern mit guter medizinischer Versorgung stetig zurückgegangen [1, 3, 4]. In Ländern mit schlechtem Zugang zu medizinischer Versorgung konnten diese Erfolge bedauerlicherweise nicht verzeichnet werden [1]. Dadurch wird die Wichtigkeit guter Vorsorge- und Therapiemöglichkeiten besonders deutlich. In Deutschland betrug die Inzidenz 1972 im Saarland noch 40 Fälle pro 100.000 Frauen pro Jahr, verglichen mit einer Inzidenz von 11,2 Fällen pro 100.000 im Jahr 2010 [5]. Im Gegensatz dazu kam es zu einem 50-bis 100fachen Anstieg der Inzidenz schwergradiger Präkanzerosen der Cervix uteri, welche damit in Deutschland bei ca. 1% liegen [6].

1.2 Ätiologie und Prävention

Als gesicherter Hauptfaktor der Krankheitsentstehung gilt eine Infektion mit high risk humanen Papillomaviren (HPV), die kombiniert mit der immunologischen Verfassung der Betroffenen und der Möglichkeit des HP-Virus zur Immunevasion, zu einer persistierenden Infektion und somit zur Tumorzellentwicklung führen [1]. Hierbei handelt es sich vor allem um die HPV-Typen 16, 18, 31, 33, 45, 51, 52 und 56 [3, 5]. Ein Ansatzpunkt der primären Prävention sind die Impfungen Gardasil® und Cervarix®, empfohlen für Mädchen zwischen 9 und 14 Jahren (www.rki.de, Zugriff 08/2014). Zusätzlich zu einer high-risk HPV-Infektion können die Einnahme von oralen Kontrazeptiva über einen langen Zeitraum, eine hohe Anzahl von Geburten, sowie eine Immunsuppression, als Nebenfaktoren zur Krankheitsentstehung des Zervixkarzinoms beitragen [5].

1.3 Histologie

Histologisch handelt es sich bei 80% der Zervixkarzinome um Plattenepithelkarzinome. Weitere 5 bis 15% sind Adenokarzinome, sowie einige seltene Tumortypen [5]. Prognoseunterschiede werden kontrovers diskutiert, wobei einige Arbeiten signifikant

schlechtere Ergebnisse für das seltener vorkommende Adenokarzinom zeigen konnten [7- 9]. Ebenso wurden aber auch gleichwertige Ergebnisse in der Prognose der vorkommenden histologischen Typen, gerade in fortgeschrittenem Tumorstadium, beschrieben [10].

1.4 Klinisches und radiologisches Staging

Das Zervixkarzinom wird als einziger gynäkologischer Tumor ausschließlich klinisch, nach der FIGO- Klassifikation, etabliert von der „International Federation of Gynecology and Obstetrics“, klassifiziert [10- 13]. Diese beinhaltet nicht den gesicherten prognosebestimmenden und therapiebeeinflussenden Faktor des Lymphknotenstatus [14]. Dies ist problematisch, da es bei Befall der pelvinen und/oder paraaortalen Lymphknoten zu einer Änderung des Therapiekonzeptes kommt [13], weg von den operativen Methoden wie Konisation, Trachelektomie bzw. radikaler Hysterektomie und die kombinierte Radiochemotherapie empfohlen wird [5]. Diese grundlegende, wichtige Therapieentscheidung kann jedoch in vielen Fällen nicht sicher getroffen werden [15]. Die limitierte Aussagekraft über die exakte Tumorausdehnung und den Lymphknotenbefall mit Hilfe von CT und MRT, gerade bei morphologisch oft unauffälligen befallenen paraaortalen Lymphknotenmetastasen [16, 17], führt bei zahlreichen Patientinnen zu Über- bzw. Untertherapie [18]. CT und MRT zeigen unbefriedigende Ergebnisse mit geringer Sensitivität bei der Detektion von Lymphknotenmetastasen [4, 10, 15, 19, 20], die gerade in fortgeschrittenen Tumorstadien in etwa 25% der Fälle vorkommen [21]. Auch die Hoffnung einer Verbesserung der Sensitivität durch metabolische Bildgebung, mittels 18-FDG-PET-CT, konnte nicht erfüllt werden [15, 22- 24].

1.5 Operatives Staging

Über den prognostisch relevanten Lymphknotenbefall kann ausschließlich nach operativem Staging bzw. Biopsie eine Aussage getroffen werden [10, 13]. Nur mit der exakten Information über die genaue Tumorausdehnung, kann eine stadienadaptierte Therapie gemäß dem Leitsatz „So viel wie nötig, so wenig wie möglich“, eingeleitet werden und verhindert eine prognoseverschlechternde unzureichende Therapie, ebenso wie die nicht zu rechtfertigende Belastung einer Übertherapie.

Angewendet werden beim operativen Staging die offene (Laparotomie), minimal invasive laparoskopische transperitoneale bzw. retroperitoneale Techniken und in neuerer Zeit Roboter-assistierte Techniken. Die Laparoskopie, die seit den 1990er Jahren die komplikationsreichere Laparotomie weitestgehend ersetzt [25], konnte nachweisen, dass sie sicher durchführbar ist, weniger Blutverlust und eine schnellere Rekonvaleszenz als die Laparotomie ermöglicht und damit zu keiner Verzögerung des Beginns der Radiochemotherapie führt [10, 13, 26- 28]. Das operative laparoskopische Staging wird in zahlreichen Arbeiten kontrovers diskutiert. So befürworten es viele Arbeiten als sichere und komplikationsarme diagnostische Methode, mit der Voraussetzung, dass die Operation von einem speziell für diese Aufgabe geschulten Team durchgeführt wird [10, 18, 25, 29, 30], wohingegen andere, auf Grund möglicher Komplikationen eines zusätzlichen operativen Eingriffes, Abstand von dem operativen Staging nehmen [3, 20, 26]. Die einzige kontrolliert-randomisierte Studie zu diesem Thema von Lai et.al. [16] konnte keine Verbesserung im Gesamtüberleben nach operativem Staging zeigen. Nach differenzierter Analyse der Daten führten die damals verwendeten, heute als überholt geltenden Strahlentherapietechniken, zu einer inakzeptablen Erhöhung der Toxizität. Zur abschließenden Klärung dieser Frage bedarf es weiterer Studien [26]. Eine weitere große randomisierte Studie (<http://clinicaltrials.gov> Identifier: NCT0104910), konnte letztes Jahr ihre Rekrutierung abschließen und lässt auf neue Erkenntnisse zu diesem Thema hoffen.

1.6 Überlebensvorteil nach operativem Staging

Neben der exakteren Einschätzung der Tumorausdehnung nach operativem Staging, konnte in einigen nicht randomisierten Arbeiten eine Verbesserung des Überlebens durch systematische Lymphadenektomie, am ehesten bedingt durch die operative Tumorreduktion, gezeigt werden [18, 25, 30]. Dieser Effekt wird aber wiederum in anderen Arbeiten kontrovers diskutiert [4, 10, 13, 16]. Die einzige randomisiert-kontrollierte Studie von Lai et al. [16] konnte keine Verbesserung nach operativem Staging aufweisen. Die Studie wurde aufgrund hoher therapiebedingter Toxizität abgebrochen, bedingt durch veraltete Bestrahlungstechnik. Des Weiteren ist die Aussagekraft der Arbeit durch die geringe Anzahl von behandelten Patienten begrenzt [26].

1.7 Lymphknotenmetastasen als wichtigster Prognosefaktor

Die Wahrscheinlichkeit eines pelvinen und paraaortalen Lymphknotenbefalls steigt mit dem Tumorstadium. So beschrieb Berman et al. [31] ein Vorkommen paraaortaler Lymphknotenmetastasen bei 5%, 16% bzw. 25% der Patientinnen im FIGO-Stadium IB, II bzw. III. Diese paraaortalen Metastasen zeigen sich oft morphologisch unauffällig, was es schwierig macht sie durch CT und MRT zu diagnostizieren [10, 32].

Die in vorliegender Arbeit betrachteten 44 Patientinnen zeigten alle eine primäre paraaortale Metastasierung. Die Prognose ist dann bekanntermaßen schlecht. Der Befund wird beim Zervixkarzinom bereits als Fernmetastasierung, verschlüsselt durch pM1(LYM) klassifiziert. Die Überlebenswahrscheinlichkeiten nach 3 Jahren werden mit 25-39% angegeben [15]. Dem paraaortalem Lymphknotenbefall wird zusammen mit dem Tumorstadium die wichtigste prognostische Bedeutung zugesprochen [15, 19] und es zeigt sich somit die enorme Wichtigkeit einer genauen Diagnostik und einer nachfolgenden adäquat angepassten Therapie.

1.8 Therapie

Die Therapiemöglichkeiten des Zervixkarzinoms variieren stadienabhängig [13]. So werden im Anfangsstadium, bei lokalem Tumorbefall ohne Lymphknotenbeteiligung, vor allem die operativen Therapieoptionen wie Konisation und Hysterektomie, eingesetzt, wohingegen das operative Vorgehen mit höhergradigem Tumorstadium weitestgehend in den Hintergrund tritt. Seit 1999 wird für das fortgeschrittene Zervixkarzinom eine kombinierte Radiochemotherapie empfohlen, welche eine transkutane Strahlentherapie, eine simultane cisplatin- basierte Chemotherapie, sowie eine intrazervikale Brachytherapie beinhaltet [21]. Das Bestrahlungsfeld umfasst bei paraaortal negativen Lymphknoten ausschließlich das Becken, bei paraaortal befallenen Lymphknoten wird eine „Erweiterte-Feld-Bestrahlung“ (EFRT) verschrieben [25]. Durch eine genaue Diagnostik mit operativem Staging und nachfolgender simultaner Radiochemotherapie, erhofft man sich eine gute lokale Kontrolle und damit eine Verbesserung der Fernmetastasierungsrate bzw. im Gesamtüberlebensrate [33].

In der Literatur finden sich zahlreiche Arbeiten zu EFRT mit simultaner Chemotherapie mit und ohne operatives Staging bei Zervixkarzinom, die allerdings ausschließlich inhomogene Patientenkollektive mit verschiedenen Stagingtechniken, Kombinationen von Chemotherapeutika und ungleichen Bestrahlungsdosen, Zielvolumina und

Techniken aufweisen [2, 14, 17, 21, 34- 40], die die Aussagekraft einschränken und die mit einer große Spannweite von publizierten onkologischen Ergebnissen und Toxizität wenig Rückschlüsse auf die tatsächliche Wirksamkeit und Verträglichkeit der Therapie zulassen. Die vorliegende Arbeit wertet ein äußerst homogenes Patientenkollektiv aus, welches nach bestem Wissen die einzige Arbeit zum aktuellen Zeitpunkt ist, bei dem alle Patientinnen ein operatives Staging oder eine CT-gestützte Punktion erhalten hatten und so eine histologische Sicherung des paraaortalen Lymphknotenbefalls vorlag. Des Weiteren erhielten alle Patientinnen eine kombinierte Radiochemotherapie, die meisten davon mit neuesten Bestrahlungstechniken. So bestanden optimale Bedingungen für gute onkologische Ergebnisse und eine Minimierung der therapiebedingten Toxizität und es können durch die homogene Patientengruppe und die einheitliche, an das Tumorstadium angepasste Therapie, eine Aussage über die Wirksamkeit und Verträglichkeit von operativem Staging bzw. Biopsie mit folgender EFRT und simultaner Chemotherapie, getroffen werden.

1.8.1 Operative Therapie

In frühen Stadien des Zervixkarzinoms sind operative Möglichkeiten die Therapie der 1. Wahl. Diese beinhalten die Konisation und die radikale Trachelektomie und die Hysterektomie mit oder ohne systematische pelvine Lymphadenektomie [5]. Operative Methoden kommen bei Frühstadien und insbesondere bei prämenopausalen Patientinnen mit potentielltem Kinderwunsch zum Einsatz. Somit kann im FIGO-Stadium IA1 entweder fertilitätserhaltend mit Konisation oder Trachelektomie oder mit radikaler Hysterektomie therapiert werden [5]. Im FIGO-Stadium IA1 L1, mit Lymphangiosis carcinomatosa , wird zusätzlich noch eine pelvine Lymphadenektomie durchgeführt. Im FIGO-Stadium IA2 wird bei Kinderwunsch mit Konisation bzw. radikaler Trachelektomie mit pelviner Lymphadenektomie und ohne Kinderwunsch mit einer radikalen Hysterektomie mit pelviner Lymphadenektomie therapiert. Für FIGO-Stadium IB, IIA und IIB gibt es keine fertilitätserhaltenden Maßnahmen und es wird eine radikale Hysterektomie mit pelviner Lymphadenektomie und bei Bedarf auch eine paraaortale Lymphadenektomie vorgenommen. Bei unteren paraaortalem Lymphknotenmetastasen kann auf die Hysterektomie verzichtet werden. Liegt ein Befall der oberen paraaortalen Lymphknoten vor muss das operative Vorgehen beendet werden und es wird eine kombinierte Radiochemotherapie empfohlen. Eine zusätzliche adjuvante Radiochemotherapie erfolgt bei vorliegenden Risikofaktoren wie

Lymphknotenmetastasen, R1- Resektion, tiefe Stromainvasion Lymph- und Blutgefäßeinbrüche etc. Liegt kein paraaortaler Lymphknotenbefall vor, zeigen operative Methoden und die kombinierte Radiochemotherapie in den FIGO-Stadien IB und II insgesamt ähnliche Langzeitergebnisse [5].

1.8.2 Kombinierte Radiochemotherapie

Die kombinierte Radiochemotherapie stellt seit 1999 für fortgeschrittene Stadien des Zervixkarzinoms die Standardtherapie dar [1, 2, 32]. Die Empfehlung erfolgte durch die Ergebnisse randomisierter Studien, die eine 30- bis 50%-ige Verringerung der Rezidive und damit eine Verbesserung des Gesamtüberlebens nach kombinierter Radiochemotherapie zeigen konnten, welche mit isolierter Radiotherapie nicht erreicht werden konnte [1, 2] .

1.8.3 Chemotherapie

Eine simultane Chemotherapie, kombiniert mit einer Radiotherapie bei lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom, konnte die lokale Kontrolle, das krankheitsfreie Überleben und das Gesamtüberleben im Vergleich zu einer isolierten Strahlentherapie deutlich verbessern [5, 35, 41]. Dabei wird als Chemotherapeutikum der Wahl Cisplatin in einer Dosierung von 40 mg/m^2 wöchentlich in 5 Zyklen verabreicht [5]. Bei Kontraindikation, wie zum Beispiel einer Niereninsuffizienz, kann wie in vorliegender Arbeit, alternativ eine Therapie mit Carboplatin verabreicht werden.

1.8.4 Radiotherapie mit Brachytherapie

Eine Radiotherapie bei Zervixkarzinom sollte in kurativer Absicht immer in Kombination mit einer cisplatin-haltigen Chemotherapie erfolgen [5, 41]. Ebenso sollte eine perkutane Therapie mit einer Brachytherapie, auch als Afterloading-Therapie bezeichnet, kombiniert werden, da nur so die benötigte Dosis verabreicht werden kann [5], der Tumor gezielt mit einer zusätzlich hohen Strahlendosis erreicht wird und die umliegenden Organe bestmöglich geschont werden können [42].

1.8.5 EFRT

Es konnte gezeigt werden, dass durch eine „Erweiterte-Feld-Bestrahlung“ (EFRT), auch beim paraaortal metastasierten Zervixkarzinom, von einem kurativem Therapieansatz ausgegangen werden kann [2, 43]. Es konnten in zahlreichen Arbeiten, ebenso wie in dieser Arbeit bestätigt, eine brillante paraaortale Tumorkontrolle beschrieben werden [2,

36, 44], die für den gesamten Verlauf der Erkrankung eine entscheidende Rolle spielt, da paraaortale Rezidive eine äußerst schlechte Prognose aufweisen [16,45]. Diese Therapie sollte keiner Patientin mit paraaortalem Lymphknotenbefall durch ungenaue Bildgebung vorenthalten werden. Bei der EFRT zeigen neue organschonende Techniken wie IMRT eine deutliche Reduktion der radiogenen Toxizität [46, 47].

1.9 Prophylaktische Extended-Field-Radiation-Therapy (EFRT)

Trotzdem sollten nicht alle vom Zervixkarzinom betroffenen Patientinnen, die eine Strahlentherapie erhalten, auch eine prophylaktische paraaortale Bestrahlung (EFRT), zusätzlich zur Beckenbestrahlung, verschrieben bekommen. Denn es konnte zwar eine Verbesserung des Gesamtüberlebens gezeigt werden [45], gleichzeitig traten aber nicht vertretbar hohe Therapienebenwirkungen auf [16, 48].

1.10 Toxizität durch Radiochemotherapie

Die akuten therapiebedingten Nebenwirkungen, wurden nach den CTC-Kriterien (Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 3.0) eingeteilt [49]. Es wird dabei zwischen Akuttoxizität, welche vom ersten Tag der Behandlung bis zum 90. Tag nach Therapiebeginn auftritt, und Spättoxizität, welche ab dem 91. Tag nach Therapiebeginn auftritt, unterschieden [49].

1.10.1 Akuttoxizität

Dabei wurden akute gastrointestinale, hämatologische und urogenitale Nebenwirkungen betrachtet.

Die akute therapiebedingte gastrointestinale Toxizität stellt eine bekannte Therapieherausforderung bei Radiochemotherapie dar [50]. Obwohl die gastrointestinale Therapiebelastung durch neue, organschonende Bestrahlungstechniken wie IMRT, im Gegensatz zu konventionellen Bestrahlungstechniken, reduziert werden konnte [17, 47], findet sich bei geschätzten 1/3 der Patienten, die eine kombinierte Radiochemotherapie erhalten, klinisch relevante GI-Toxizität [46, 50], welche allerdings auch nach EFRT in den meisten Arbeiten nur bei wenigen Patienten (<9%) in schweren Formen (\geq Grad 3 Toxizität) beobachtet werden kann [14, 46, 47, 51]. Erstaunlich schwere Nebenwirkungen zeigte Small et al. und Kuji et al. mit 31% und 37% Grad-3-GI-Toxizität. Dabei korreliert eine höhere

Strahlenbelastung des Darms mit simultaner Chemotherapie, mit einem vermehrten Auftreten von schwerer (\geq Grad 2) GI-Toxizität [50], ebenso wie die Anwendung älterer, weniger organschonender Bestrahlungstechniken [16, 47].

Die hämatologische Toxizität wird als häufigste Nebenwirkung nach Radiochemotherapie beschrieben. Dabei handelt es sich in den meisten Fällen um eine Grad 1 und 2 Toxizität [41]. Aber auch schwere (\geq Grad 3 Toxizität) Nebenwirkungen müssen leider in 20- bis 70% verzeichnet werden [8, 14, 17, 32, 41, 51].

Urogenitale Akuttoxizität tritt in etwa 27%- bis 97% der Fälle in leichterer Form (\leq Grad-2-Toxizität) auf [2, 14, 46, 51]. Schwere (\geq Grad 3 Toxizität) findet sich nur in <4% der Fälle [46, 51, 52]. Die meisten oben beschriebenen Nebenwirkungen lassen sich durch eine adäquate supportive Therapie gut beherrschen und rechtfertigen die effektive Therapie.

1.10.2 Spättoxizität

Die exakte Evaluation der Spättoxizität fehlt in vielen Arbeiten [21, 36, 50], obwohl es eine enorme Wichtigkeit für die Lebensqualität der Patientinnen darstellt. In vorliegender Arbeit wurde gastrointestinale und urogenitale Spättoxizität betrachtet.

Wie schon bei der Akuttoxizität beschrieben, kann durch neue, organschonende Bestrahlungstechnik wie IMRT, die gastrointestinale Spättoxizität reduziert werden [17, 47]. Ebenso konnte in einigen Arbeiten gezeigt werden, dass es nur in etwa 6- 12% der Fälle zu einer schweren (\geq Grad-3) Toxizität nach EFRT kommt, auch in Kombination mit simultaner Chemotherapie [14, 17, 32, 35, 41, 43, 47]. Urogenitale Spättoxizität, war in schweren (\geq Grad-3) Formen, in 0- 10% aufgetreten [2, 14, 32, 35, 41, 43]. Gravierende Raten an schwerer (\geq Grad-3) Toxizität mit 28% und 24% zeigte Small et al. und Grigsby, mit der Schlussfolgerung einer zu schlechten Verträglichkeit der Therapie [2, 53].

1.11 Lokale Rezidive, distante Metastasen und Gesamtüberleben

In vielen Arbeiten konnte gezeigt werden, dass eine primäre paraaortale Metastasierung bei Zervixkarzinom die Prognose gravierend verschlechtert [15, 19, 21, 41]. Gleichzeitig konnten mit einer EFRT und simultaner Chemotherapie kurative Therapieerfolge erzielt werden [2]. So werden durch kombinierte Strahlentherapie mit „Erweitertem Feld“ (EFRT) und Cisplatin-haltige Chemotherapie, eine gute bis sehr gute lokale Tumorkontrolle erzielt. Auch das krankheitsfreie Überleben, die

Fernmetastasierungsrate und das Gesamtüberleben wurden verbessert. Dabei kommt es zu einer breiten Streuung der Ergebnisse und es muss beim Vergleich beachtet werden, dass einige Studien als ausschließliche Diagnostik der Lymphknoten eine Bildgebung mit CT und MRT vornahmen und sich somit eine bessere Prognose durch wahrscheinliches Auftreten von falsch-positiv diagnostiziertem paraaortalem Lymphknotenbefall ergibt. Die Zahl von Studien mit histologisch gesichertem paraaortalen Lymphknotenbefall ist gering.

Zusammenfassend kommt es zu sehr unterschiedlicher Ergebnisse nach kombinierter Radiochemotherapie bei primärem paraaortalen Lymphknotenbefall bei Zervixkarzinom. Nach bildgebender oder histologischer Diagnostik konnte ein lokalrezidivfreies Überleben in den ersten 3 Jahren von 50- bis 83% gezeigt werden [17, 36, 41, 44, 53]. Trotzdem stellt die Fernmetastasierung mit 25- 50% in den ersten 2 bis 3 Jahren [41, 46] die größte verbleibende Therapieherausforderung dar und verringert mit häufigem, schnellem Krankheitsprogress das Gesamtüberleben deutlich [17, 36, 45, 51]. So liegt das Gesamtüberleben bei primär paraaortal metastasiertem Zervixkarzinom bei nur 25-39% nach 3 Jahren [41]. Für die Verbesserung dieser Ergebnisse bedarf es neben der Etablierung neuer diagnostischer Standards, wie operatives Staging, weiterer Forschung auf dem Gebiet der Entwicklung effektiverer Chemotherapeutika zur Verbesserung der systemischen Tumorkontrolle [1].

2 Herleitung der Aufgabenstellung

Um einer betroffenen Patientin mit primär histologisch gesichertem paraaortal metastasiertem Zervixkarzinom eine stadienadaptierte Therapie zukommen zu lassen, bedarf es vor allem der genauen Beurteilung der Krankheitsausbreitung, was durch die schlechte Sensitivität der häufig verwendeten bildgebenden Verfahren wie MRT und (PET)-CT eine Herausforderung darstellt. Das Zervixkarzinom wird als einziger gynäkologischer Tumor ausschließlich klinisch nach der FIGO-Klassifikation eingeteilt und dementsprechend therapiert. Dabei werden die prognostisch hochrelevanten Lymphknoten nicht mit erfasst, obwohl es bei paraaortalem Lymphknotenbefall zu einer Änderung des Therapieplanes kommt. Die enttäuschende Sensitivität der bildgebenden Verfahren in Bezug auf Lymphknotendetektion, vor allem der morphologisch oft unauffälligen paraaortalen Lymphknotenmetastasen, führt zu zahlreichen unter- bzw. übertherapierten Patientinnen. Dies ist fatal, da eine „Erweiterte-Feld-Bestrahlung“ (EFRT) einerseits eine kurative Therapiemöglichkeit für Patientinnen mit paraaortalem Lymphknotenbefall bietet und somit keiner dieser betroffenen Patientinnen vorenthalten werden sollte. Andererseits führt die größere Strahlenbelastung zu vermehrtem Auftreten von therapiebedingten Nebenwirkungen, die wiederum eine nicht-indizierte oder prophylaktische EFRT obsolet werden lassen. Dieses therapeutische Dilemma kann durch gut verträgliches laparoskopisches Staging, zur primären Lymphknotendiagnostik gelöst werden und es hat außerdem zur Folge, dass jede Patientin eine ihrem Tumorstadium angepasste Therapie erhalten kann ohne unnötigen Therapiebelastungen ausgesetzt zu sein. Das operative transperitoneale laparoskopische Staging wird seit 2005 standardmäßig an der Charité durchgeführt und es kamen dabei genügend Patientinnen mit primärem paraaortalem Lymphknotenbefall bei Zervixkarzinom zusammen, um das größte bisher beschriebene homogen und monozentrisch behandelte Patientenkollektiv erstmals retrospektiv auszuwerten. In der aktuellen Literatur sind homogene Untersuchungen mit operativem Staging bei primär paraaortal metastasierten Zervixkarzinom selten. Viele Arbeiten zeigen eine breite Streuung an diagnostische Maßnahmen, unterschiedlichen Tumorstadien und differierenden Therapien, so dass dem zu Folge auch unterschiedlichste Ergebnisse zur Verträglichkeit und Wirkung einer EFRT mit

kombinierter Chemotherapie bei primär paraaortal metastasierten Zervixkarzinom vorliegen.

Damit stellte sich die Frage, welche onkologischen Ergebnisse und therapiebedingte Toxizität nach kombinierter Radiochemotherapie bei primär paraaortale metastasiertem Zervixkarzinom auftreten. Denn nur bei einem Patientenkollektiv mit einheitlicher und sicherer Diagnostik und einer homogenen Therapie, können Aussagen über die Wirksamkeit und Verträglichkeit der Maßnahmen getroffen werden, um diese für die Zukunft weiterhin stetig zu verbessern.

3 Material und Methoden

3.1 Die Datenrecherche

Die Untersuchung der relevanten Daten für die retrospektive Auswertung der Doktorarbeit mit dem Thema „Onkologische Ergebnisse und Toxizität von Patientinnen mit paraaortaler Metastasierung eines Zervixkarzinoms nach Radiochemotherapie“, begann im September 2011 mit einer Suche in der internen Datenbank „Aria“ (Oncology Information System von Varian Medical Systems, Inc., 3100 Hansen Way M / S MGM Palo Alto CA 94304). Bei der Datenbank Aria handelt es sich um ein spezielles Informationssystem für onkologische Institutionen.

Die Suchkriterien der ersten Recherche waren „CER“ für Zervix und „PAO“, für ein paraaortales Bestrahlungsfeld. Die Anzahl der Treffer betrug 490 Patienten und Patientinnen.

3.2 Ein- und Ausschlusskriterien der zu untersuchenden Patientengruppe

Unter den 490 erstmaligen Treffern waren 136 bestrahlte männliche Patienten, die für unsere Fragestellung nicht relevant waren. Für weitere Auswertungen wurden im Varian Medical Systems (Inc. 3100 Hansen Way, Palo Alto, CA 94304-1038) die CT(Computertomographie)-Pläne eingesehen. Aus den CT- Plänen wurde ersichtlich, ob die Patienten paraaortal, mit einem sogenannten „Extended Field“ („erweiterten Feld“) bestrahlt worden waren oder ausschließlich in der Beckenregion. Das Ergebnis waren 258 ausschließlich beckenbestrahlte Patientinnen, die nicht für eine weitere Auswertung in Frage kamen und 96 becken-sowie paraaortal bestrahlten Patientinnen. Bei diesen 96 musste nun zusätzlich in den Arztbriefen überprüft werden, ob sie wegen eines primär diagnostizierten Zervixkarzinoms mit paraaortaler Lymphknotenmetastasierung, auf Grund anderer Tumorerkrankungen oder wegen eines Rezidivs in Behandlung gewesen waren.

Die Suche der relevanten Arztbriefe, setzte sich hauptsächlich im SAP-for-Healthcare® der Charité Berlin fort. SAP steht für „Systeme, Anwendungen und Produkte in der Datenverarbeitung“ und ist ein Unternehmen für Softwareentwicklung mit Stammsitz in Walldorf [54].

Für Patientinnen die vor 2007 in Behandlung waren, gab es häufig keinen Eintrag im SAP, sodass auf eine interne Datenbank (Microsoft Office Word 2003) für die nötigen Informationen zugegriffen wurde.

Für 21 der 96 Patientinnen war weder ein Arztbrief noch ein SAP Eintrag zu finden. Die Nachforschungen setzten sich nun im Archiv fort.

Die Einführung in den erforderlichen Suchablauf wurde von dem dort arbeitenden Personal gewährleistet. Elf der Akten fanden sich im Stationsarchiv, in dem alphabetisch nach Nachnamen sortiert wird. Die Akten der weiteren fünf Patientinnen befanden sich im hauseigenen Archiv der Strahlenklinik.

Fünf weitere Akten, die sich nicht mehr im hauseigenen Archiv befanden, wurden im Zentralarchiv angefordert.

Das Ergebnis der oben genannten Nachforschungen war die Information, dass 23 der 96 Patientinnen aufgrund einer anderen Tumorerkrankung in der Becken- und Paraaortalregion bestrahlt worden waren, 23 wegen eines Tumorrezidivs und bei weiteren 18 war aufgrund von Komorbidität oder eindeutiger Bildgebung auf eine histologische Sicherung durch Lymphadenektomie oder Biopsie verzichtet worden. Diese Patientinnen kamen somit für eine weitere Auswertung nicht in Frage.

3.3 Das Patientinnenkollektiv

Am Ende der primären Datenrecherche fanden sich 29 für die Fragestellung passende Patientinnen (siehe

Abbildung 1). Nach September 2011 kamen noch insgesamt 15 passende Patientinnen hinzu, bei denen die Behandlung erst nach September 2011 begonnen hatte. So konnten insgesamt 44 Patientinnen für die Auswertung berücksichtigt werden (

Abbildung 1). Der nächste Schritt war die Anlage einer Datenbank. Verwendet wurde hierfür Microsoft Excel®- 2010. In diese Datenbank wurden alle 44 passenden Patientinnen pseudonymisiert eingetragen. Alle 44 wiesen ein primär paraaortal metastasiertes Zervixkarzinom auf und der Befund war durch eine Biopsie oder pelvine und paraaortale Lymphadenektomie histologisch gesichert worden. Therapeutisch hatten alle Patientinnen eine kombinierte Radiochemotherapie erhalten.

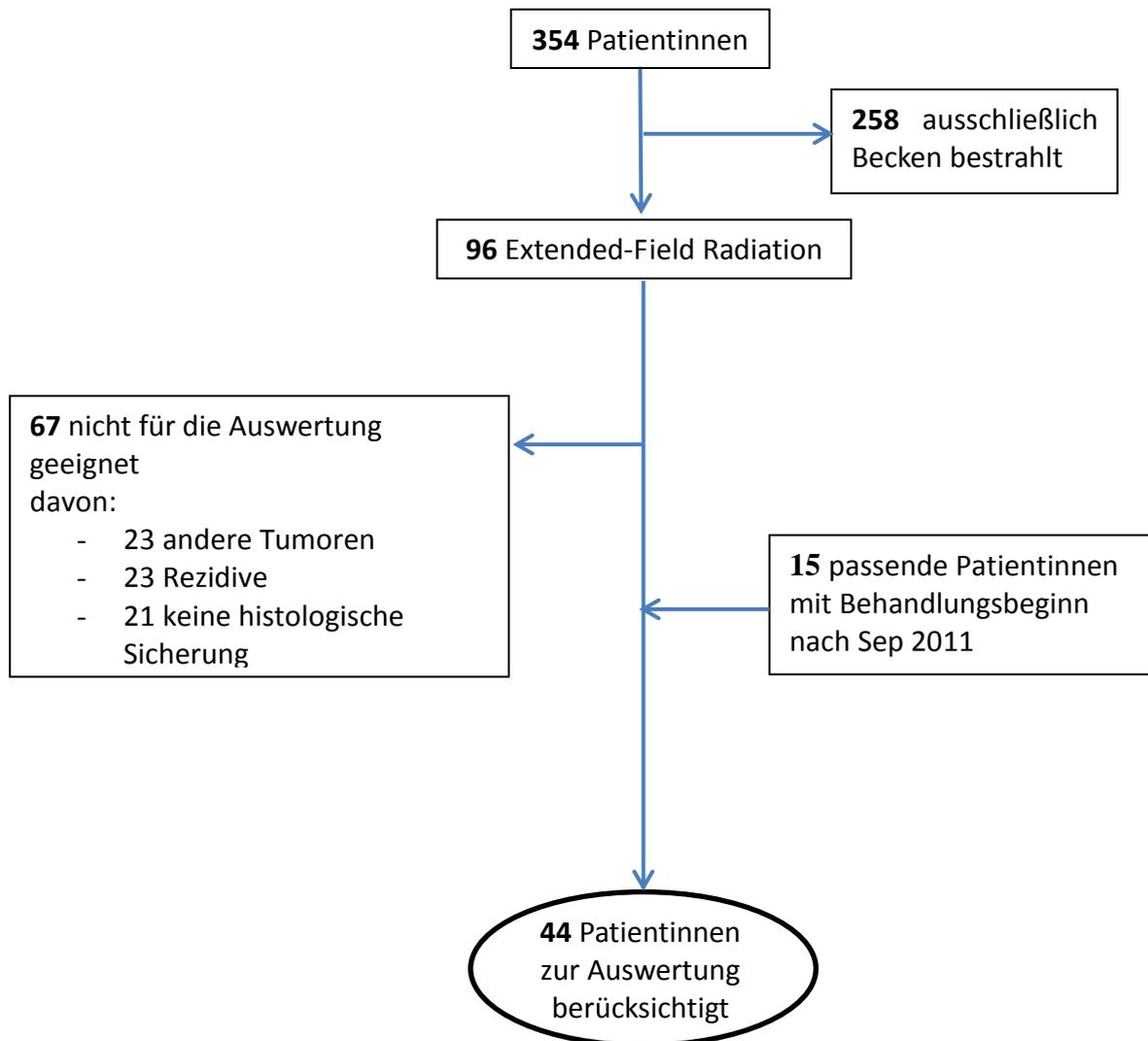


Abbildung 1: Flow-Chart Patientenrecherche

3.4 Erhebung und Dokumentation der Patientencharakteristika

Von den 44 passenden Patientinnen, die zwischen August 2003 und Februar 2014 in der Radioonkologie und Strahlentherapie der Charité behandelt worden waren, mussten nun verschiedene untersuchte Parameter, Werte und Daten aus den Arztbriefen dokumentiert werden.

Auf diese wurde wie zuvor beschrieben, über das SAP, eine interne Datenbank oder das Archiv zugegriffen.

3.4.1 Die Behandlungsdauer und das Alter der Patientinnen bei Erstdiagnose

Die genaue Dauer der Behandlung in Tagen wurde mit Hilfe des Datums des ersten und letzten Bestrahlungstages dokumentiert. Ebenso konnte daraus mit Hilfe des Geburtsjahres, das Alter bei Erstdiagnose abgeleitet werden.

3.4.2 Lymphgefäß- und Blutgefäßeinbruch

Aus dem pathologischen Befund konnte entnommen werden, ob bei der jeweiligen Patientin ein Lymphgefäß- oder Blutgefäßeinbruch vorlag, die als L0 (keine Lymphgefäßeinbrüche) oder L1 (positive Lymphgefäßeinbrüche) bzw. V0 (kein Blutgefäßeinbruch) oder V1 (positiver Blutgefäßeinbruch) dokumentiert wurden.

3.4.3 Grading

Grading bedeutet die Einteilung eines Tumors von G1 bis G3, je nach histologischem Differenzierungsgrad. G1 steht für einen gut differenzierten, dem Ursprungsgewebe noch ähnlichen Tumor, G2 für mäßig differenziert und G3 für schlecht differenziert [5].

3.4.4 Histologie

Die Operations- und Biopsiepräparate wurden gemäß der WHO-Klassifikation von 1994 histologisch ausgewertet. Dabei handelte es sich in den meisten Fällen um ein Plattenepithelkarzinom, gefolgt von Adenokarzinomen.

3.4.5 Tumorgroße

Bei der Tumorgroße wurde dokumentiert, ob es sich hierbei um einen Tumor >4cm oder <4cm handelte. Diese Größe konnte den pathologischen, bzw. bei den nicht operierten Patientinnen den radiologischen Befunden, entnommen werden.

3.4.6 Die FIGO-Klassifikation

Die FIGO-Klassifikation ist eine Stadieneinteilung von gynäkologischen Tumoren, die von der „International Federation of Gynecology and Obstetrics“ etabliert wurde. Sie basiert ausschließlich auf klinischen- und nicht auf chirurgischen Kriterien [11].

Die FIGO-Klassifikation beinhaltet die Stadien FIGO 0-IV. FIGO 0 bezeichnet ein Karzinoma in situ, FIGO I ein nicht invasives Karzinom, welches sich ausschließlich auf die Zervix beschränkt, FIGO IA ein ausschließlich mikroskopisch invasives und FIGO IB ein klinisch invasives Zervixkarzinom. Bei FIGO-Stadium IIA ist das obere Drittel der Vagina mit befallen, bei IIB die Parametrien und bei IIIA das untere Drittel der Vagina. Von FIGO IIIB spricht man, wenn der Tumor die Beckenwand erreicht hat und von FIGO IV, wenn die Blase und das Rektum mit befallen sind [55].

Das jeweilige FIGO-Stadium der 44 Patientinnen war in den pathologischen Befunden vermerkt und wurde dokumentiert.

3.5 Klinische Tumordiagnostik

Die Untersuchungen zur klinischen Beurteilung der Tumorausdehnung und des FIGO-Stadiums umfassen eine Inspektion der Vagina und Portio uteri mittels Spiegel und eine bimanuelle vaginale und rektovaginale Untersuchung. Ebenfalls wird häufig eine Kolposkopie durchgeführt, die bei auffälligem Befund für eine gezielte Gewebeentnahme genutzt werden kann. Werden intrazervikale Veränderungen erkannt, so wird eine Kürettage zur Diagnosesicherung verwendet. Des Weiteren wurde eine Zysto- und Rektoskopie und eine Röntgenthoraxaufnahme durchgeführt. Zusätzlich war bei einigen Patientinnen, die später keine diagnostische Lymphadenektomie erhielten, eine CT (Computertomographie)-Abdomen-Aufnahme zur Einschätzung des klinischen Krankheitsstadiums sinnvoll. Ab FIGO-Stadium III wurde ein CT-Thorax verordnet und auf das Röntgen-Thorax verzichtet. Außerdem wurde eine Sonographie der Nieren und eine MRT (Magnetresonanztomographie)- Untersuchung des Beckens durchgeführt.

3.6 Operatives Staging und Lymphknotenbefall

Relevant für die histologische Sicherung der Diagnose „primär paraaortal metastasiertes Zervixkarzinom“ war neben einer CT- bzw. einer MRT-Untersuchung

eine durchgeführte „Staging-Operation“ zur Beurteilung des Krankheitsstadiums notwendig.

In diesem Fall, bedeutet „Staging-Operation“ eine transperitoneale laparoskopische Lymphadenektomie aller suspekten pelvinen, sowie paraaortalen Lymphknoten. War diese Operation durchgeführt worden, wurden die pathologischen Ergebnisse mit genauer Anzahl der entnommenen und befallenen Lymphknoten in der Datenbank dokumentiert.

3.7 Alternative Untersuchungen zum operativen Staging

Die 4 Patientinnen, die keiner Staging-Operation unterzogen worden waren, hatten eine CT- bzw. eine MRT-Untersuchung erhalten, um das Stadium der Krankheit klinisch einschätzen zu können. Waren dabei metastasenverdächtige paraaortale Lymphknoten entdeckt worden, wurde bei diesen Patientinnen zusätzlich eine CT- gestützte Punktion der suspekten Lymphknoten durchgeführt, so dass ebenfalls ein gesichertes histologisches Ergebnis vorlag.

3.8 Therapieentscheidung

Ab 2005 wurde das chirurgische Staging im Sinne einer transperitonealen systematischen pelvinen und paraaortalen Lymphadenektomie bei allen in der Charité behandelten Zervixkarzinompatientinnen durchgeführt. 2009 wurde die Therapieoptimierungsstudie Uterus-11 [56] ins Leben gerufen und dem Studiendesign entsprechend alle teilnehmenden Patientinnen zum Staging in einen klinischen Arm (Arm-A) und einen operativen Arm (Arm B) randomisiert. Die Studie untersucht den Wert des laparoskopischen Stagings im Rahmen eines multizentrischen randomisierten Settings. Die Hälfte der in dieser Studie randomisierten Patientinnen erhielt ein klinisches Staging und konnte für die Auswertung durch fehlendes operatives Staging nicht verwendet werden.

Bei allen operierten Patientinnen konnten die mit paraaortalem Lymphknotenbefall mit in die Auswertung aufgenommen werden. Die Indikation zur Radiochemotherapie ergab sich aus dem FIGO-Stadium ab IIB bzw. unabhängig vom FIGO-Stadium bei Nachweis einer paraaortalen ± pelviner Lymphknotenmetastasierung [5]. Daher wurden alle in dieser Arbeit ausgewerteten Patientinnen primär mit einer kombinierten Radiochemotherapie behandelt.

3.9 Bestrahlungsplanungs-CT

In Vorbereitung auf die Bestrahlung erfolgte ein Bestrahlungsplanungs-CT (CT-Scanner Light Speed®, GE Health Care, General Electronic Company, NYSE, GE) in Rückenlage mit gefüllter Harnblase zur bestmöglichen Schonung der Harnblase. Der Darm sollte entleert sein. Die Arme und Hände wurden auf dem Brustkorb verschränkt. Es erfolgte der Einsatz von Lagerungsmitteln wie des sogenannten Kniefix und Fußfix, um eine reproduzierbare Lagerung zu ermöglichen. Das Planungs-CT erfolgte in 2mm Schichten vom Oberrand des Zwerchfells bis zum Trochanter minor. Die 3D-Datensätze wurden in das jeweils aktuelle Bestrahlungsplanungssystem (derzeit Eclipse, Version XYZ, Fa. Varian) übernommen.

3.10 Bestrahlungsplanung

Entsprechend der ICRU-63-Richtlinie [57] für die Bestrahlungsplanung wurden zunächst die Risikoorgane konturiert. Dann erfolgt die Festlegung der Zielvolumina (GTV= gross tumor volume; CTV= clinical target volume; PTV= planning target volume).

Als GTV wurde der Zervixtumor definiert; als CTV die pelvinen und paraaortalen Lymphabflusswege, die Zervix, der Uterus und wenn die oberen 1,5 cm der Scheide infiltriert waren, entsprechend mehr. Um das CTV wurde ein isotroper Saum von 1 cm für das PTV hinzugegeben.

3.11 Dosierung und Fraktionierung

Auf das PTV wurden 50,4 Gy Gesamtdosis (GD) in 1,8 Gy Einzeldosen (ED) verschrieben. Für die Parametrien erfolgte beidseits ein Boost, entweder sequentiell für alle 3D-therapierten Patientinnen unter Beibehaltung der Fraktionierung und Dosierung mit 1,8 Gy ED bis 9,0 Gy GD, zusätzlich zu den bereits applizierten 50,4 Gy bzw. als simultan integrierter Boost bei Anwendung der modernen Techniken mit 2,12 Gy ED bis 59,36 Gy GD in den beiden Parametranregionen. Die Festlegung der Parametrien erfolgte nach Clipmarkierung während des operativen Stagings bzw. nach anatomischen Landmarken [58]. Die paraaortale Lymphknoten-Region wurde mit einem „Erweiterten Feld“ mit einer ED von 1,8 Gy bis zu einer GD von 50,4 Gy bestrahlt.

3.12 Dosisbeschränkungen

Die Dosisvorgaben für die Risikoorgane orientierten sich für die perkutane Bestrahlung an den sog. Quantec-Daten und anderen Publikationen [50, 58]. Ziel war die Abdeckung des Zielvolumens mit der verschriebenen Dosis bei optimaler Schonung des Dünndarmes. Die mittlere Dosis für den Dünndarm sollte in der IMRT-Ära 30 Gy nicht überschreiten, 20% des Dünndarmes sollten mit nicht mehr als 45 Gy belastet werden. Falls eine Pexie der Ovarien erfolgt war, wurden diese konturiert und die Dosis möglichst gering (2-5 Gy) gehalten.

3.13 Bestrahlungstechnik

Die verwendete Bestrahlungstechnik war abhängig vom Behandlungszeitpunkt und der aktuell verfügbaren Technik.

Die Bestrahlung erfolgte an den jeweils gängigen Linearbeschleunigern (Clinac 2001, 2003) für die 3D-Ära unter Verwendung von 18 MV-Photonen. Die Bestrahlung wurde auf der Basis der 4-Felder-Technik ausgeführt, wobei das Isozentrum im Bereich L4-5 lag, um einen sicheren Feldanschluß zu gewährleisten. Die modernen Bestrahlungspläne wurden mit 6-MV-Photonen an Linearbeschleunigern (DHX, Fa. Varian) mit der 3-D-4-Felder-Technik (3D4FT) bestrahlt. Außerdem kam die Tomotherapie (Accuray), Intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) und Volumetrische Arc-Technik Intensitätsmodulierte Arc Therapie (VMAT) zum Einsatz.

Es erfolgten 2-3x wöchentliche Kontrollen der Lagerung mittels sogenannter DRRs (digitale Röntgenaufnahmen vor Bestrahlung) bzw. täglich vor der Bestrahlung mittels der entsprechenden On-board-Imaging-Systeme (OBI) der modernen Geräte.

3.14 Brachytherapie

Ab der 3. Behandlungswoche wurde eine intrakavitäre Brachytherapie begonnen.

Es wurde eine intrazervikale HDR- tumorumschließende Brachytherapie mittels Ir-192 (Fa. Varian) durchgeführt. Bei allen nach 2006 therapierten Patientinnen erfolgte eine 3D-MRT-basierte Brachytherapieplanung. Die benötigte MRT- Aufnahme wurde in der 3.-4. Therapiewoche unter laufender EFRT angefertigt. Zielvolumen war hier der sichtbare makroskopische Resttumor inklusive der Zervix. Dabei wurde eine CT- und MRT-kompatible Ring-Stift-Kombination mit verschiedenen Stiftlängen (2,4 und 6cm) und verschiedenen Winkeln (30, 45 und 60 Grad) verwendet (Fa. Varian).

Vor jeder Applikation erfolgte die Kontrolle der Applikatorposition unter Durchleuchtung. Die Bestrahlungsplanung erfolgte mit dem Planungssystem BrachyVision®, Fa. Varian. Um die Strahlenbelastung für das Rektum möglichst gering zu halten, wurde die Scheide austamponiert und die Strahlenbelastung des Rektums über eine Messsonde (AM6) erfasst. Die Festlegung von Zielvolumen und Dosisbeschränkungen der Risikoorgane erfolgte in Anlehnung an die entsprechenden Empfehlungen [59, 60]. Die Bestrahlung erfolgte entweder in 5 Sitzungen, im Abstand von mindestens 72 Stunden, mit jeweils 5 Gy tumorumschließender Bestrahlung oder in 6 Sitzungen ebenfalls mit einer Einzeldosis von 5 Gy.

3.15 Chemotherapie

Bei der angewandten simultanen Chemotherapie, handelte es sich um Cisplatin, welches mit einer Dosis von 40mg/m² Körperoberfläche (KOF) in fünf Zyklen verabreicht wurde. Lag durch eingeschränkte Nierenfunktion eine Kontraindikation für Cisplatin vor, so wurde stattdessen mit Carboplatin mit einer Dosis von AUC 1.5 wöchentlich für insgesamt 5 Mal therapiert. Die Chemotherapie wurde an den Tagen 1, 8, 15, 22 und 29 der perkutanen Bestrahlung verabreicht.

3.16 CTC- Kriterien (Common Terminology Criteria for Adverse Events)

Die während der Behandlung aufgetretenen Nebenwirkungen wurden in Akuttoxizität und Spättoxizität eingeteilt. Die Akuttoxizität war ab Behandlungsbeginn bis drei Monate danach aufgetreten. Zur Spättoxizität wurden alle therapieassoziierten Nebenwirkungen gezählt, die sich mehr als 3 Monate nach Therapiebeginn entwickelt hatten. Betrachtet wurden gastrointestinale-, gastrourogenitale- und hämatogene Nebenwirkungen. Diese wiederum wurden nach den CTC-Kriterien (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE, Version 3.0, veröffentlicht am 09.08.2006) [49] schweregradabhängig dokumentiert.

Die Dokumentation erfolgte mit Hilfe dieser Terminologie, entwickelt für die Gradeinteilung unerwünschter Ereignisse einer Tumorbehandlung. Diese werden nach Schweregradskalen von 0 bis 5: mild, moderat, schwerwiegend, lebensbedrohlich, Tod, eingeteilt und die unterschiedlichen Nebenwirkungsgruppen thematisch zusammengefasst [49].

Mithilfe der in den Arztbriefen dokumentierten Nebenwirkungen, sowie den Laborberichten während und nach der Behandlung, konnte die Akut- und Spättoxizität für die Patientinnen festgehalten werden.

3.17 Lokoregionäre- paraaortale und distante Rezidive

Ebenfalls relevant für die Einschätzung der Wirksamkeit der Behandlungsmethode war die Frage, ob Rezidive aufgetreten waren und wenn ja wo und wann sie sich manifestiert hatten. Dafür wurden die Rezidive in lokoregionäre- paraaortale und distante Rezidive eingeteilt. Als lokoregionäres Rezidiv wurden alle Rezidive bezeichnet die im kleinen Becken aufgetreten waren. Nicht mit eingeschlossen waren dabei Fälle von inguinale und paraaortale Lymphknotenmetastasierung. Paraaortale Rezidive wurden separat betrachtet und inguinale Metastasierung wurde als Fernmetastasierung gewertet, ebenso wie alle weiteren Organmetastasen. Das lokoregionäre rezidivfreie-Überleben und das fernmetastasenfreie Überleben wurden in Monaten angegeben und graphisch, in einer Kaplan-Meier-Kurve, dargestellt (Abbildung 12, Abbildung 13). Ebenso graphisch dargestellt wurde das krankheitsfreie Überleben (Abbildung 14), welches alle Rezidive und Metastasen zusammen darstellt. Die Grafiken wurden in IBM SPSS Statistics [61] erstellt.

3.18 Kontrolle des Therapieerfolges- Nachsorgeuntersuchungen

Die Nachuntersuchungen wurden in verschiedener Form, in den ersten 3 Monaten nach Therapieabschluss alle 6 Wochen durchgeführt (Tabelle 1). Vom 3. bis zum 18. Monat alle 3 Monate und vom 18. bis zum 48. Monat jedes halbe Jahr. Nach 48 Monaten wurde eine übliche jährliche gynäkologische Krebsvorsorgeuntersuchung empfohlen. Bei jedem dieser Nachsorgetermine wurde eine gynäkologische Untersuchung durchgeführt.

Planmäßig wurde fünfmal eine Abrasio zur lokalen Therapiekontrolle eingesetzt.

Eine Röntgen-Thorax-Untersuchung war dreimalig geplant. Ebenfalls wurde eine Sonographie des Oberbauches und der Nieren empfohlen und des Weiteren fünf MRT-Kontrollen über die ersten 48 Monate.

Tabelle 1: Geplante Nachsorgeuntersuchungen

Untersuchungen	Nachsorgeuntersuchung nach Therapieabschluss (Zeit in Monaten)													
	1,5	3	6	9	12	15	18	24	30	36	42	48	60	72
Anamnese	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		
Gynäkologische Untersuchung		x		x	x	x	x		x	x	x	x		
Abrasio (mit Narkose)	x		x		x			x				x		
Röntgen bzw. CT-Thorax					x			x				x		
Sonographie Oberbauch und Nieren			x				x	x	x	x	x	x	x	x
MRT Becken	x				x			x		x		x		

3.19 Das krankheitsfreie (rezidivfreie) Überleben

Das rezidivfreie Überleben wurde definiert als der Zeitraum zwischen Erstdiagnose und dem Auftreten eines Tumorrezidivs oder Fernmetastasen. Die Ergebnisse wurden in einer Kaplan-Meier-Kurve mit IBM Statistics SPSS 21 [61] graphisch dargestellt (Abbildung 14).

3.20 Das Gesamtüberleben- (OS, Overall Survival)

Das Gesamtüberleben der 44 Patientinnen, wurde in einer Kaplan-Meier-Kurve dargestellt (Abbildung 15) und erfasst alle Todesfälle, gleich ob tumorbedingt oder nicht.

3.21 Der Nachbeobachtungszeitraum

Als Nachbeobachtungszeitraum wurde die Zeit zwischen dem ersten Behandlungstag und der letzten Nachsorge oder dem Tod der Patientin, definiert.

3.22 Kaplan-Meier-Überlebenskurven

Die statistische Darstellung der Ergebnisse erfolgte anhand von Kaplan-Meier-Kurven, die mit IBM Statistics SPSS 21 [61] erstellt wurden.

Es wurden insgesamt 4 Kaplan-Meier-Kurven abgebildet, die zum einen das lokoregionäre rezidivfreie- und das fernmetastasenfreie Überleben und zum anderen das Rezidivfreie- und das Gesamtüberleben darstellten. Die paraaortale Kontrolle wurde aufgrund von zu wenigen Ereignissen nicht graphisch festgehalten, sondern ausschließlich im Ergebnisteil diskutiert.

3.23 Weitere graphische Darstellungen

Kleinere graphische Darstellungen zu den erhobenen Patientencharakteristika erfolgten mit Microsoft Word 2010 [62] und Microsoft Excel®- 2010.

4 Ergebnisse

4.1 Altersverteilung bei Erstdiagnose

Das mittlere Erkrankungsalter der 44 Patientinnen lag bei 50 Jahren, wobei die Jüngste 28 Jahre und die Ältteste 81 Jahre bei Erstdiagnose waren.

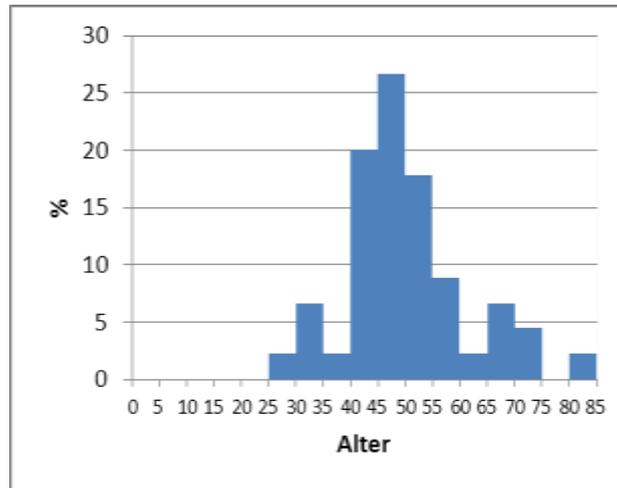


Abbildung 2: Prozentuale Altersverteilung bei Erstdiagnose

4.2 Lymphgefäßeinbruch

Ein Lymphgefäßeinbruch (L1) lag bei 19 der 44 Patientinnen vor. Bei 19 konnte eine Lymphgefäßinvasion ausgeschlossen werden (L0) und bei 6 war das Ergebnis unklar (Lx).

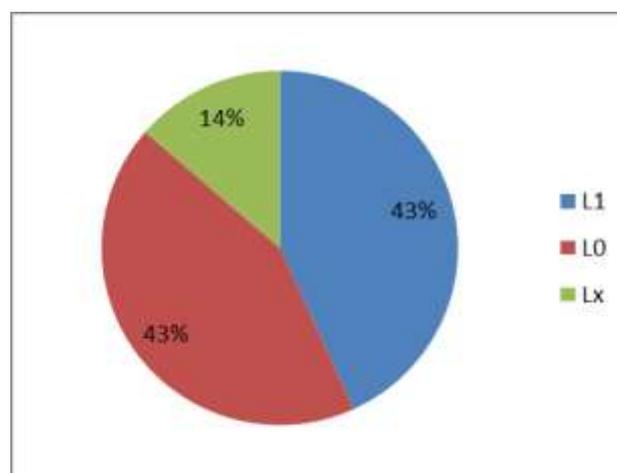


Abbildung 3: Lymphgefäßeinbruch

4.3 Blutgefäßeinbruch

Ein Blutgefäßeinbruch (V1) fand sich bei 10 Patientinnen. 27 weitere waren frei davon (V0) und bei 7 war das Ergebnis nicht eindeutig und in den pathologischen Befunden als Vx bezeichnet.

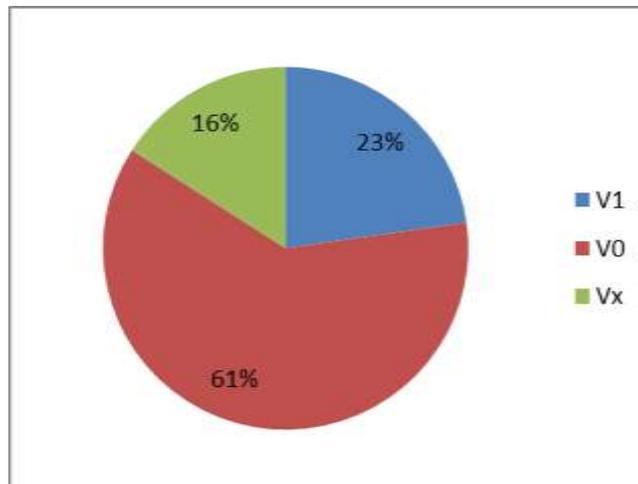


Abbildung 4: Blutgefäßeinbruch

4.4 Grading

Bei 28 (63,6%) der 44 Patientinnen lag ein Grading, welches auch als Differenzierungsgrad bezeichnet wird, von G2 vor und bei 16 (36,4%) von G3.

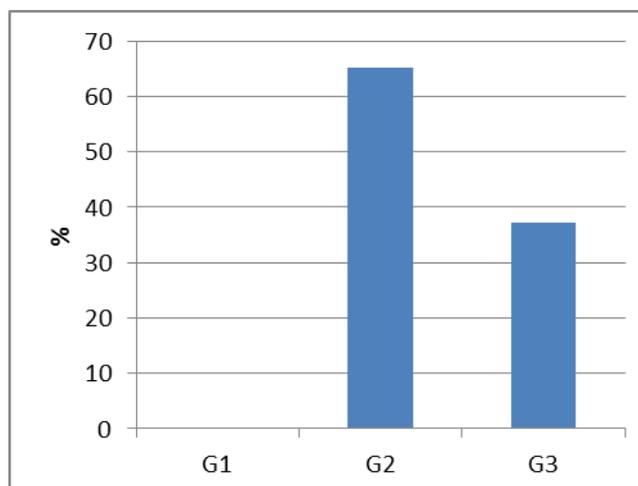


Abbildung 5: Vorkommende Differenzierungsgrade in Prozent

4.5 Histologie

Bei den histologischen Ergebnissen fanden sich 36 Plattenepithelkarzinome (82%) und in 8 Fällen ein Adenokarzinome (18%).

4.6 TumorgroÙe

Die TumorgroÙe war bei 37 der 44 Patientinnen > 4cm, bei fünf < 4cm und bei zweien lagen keine Informationen zur TumorgroÙe vor. Eine davon war extern operiert worden.

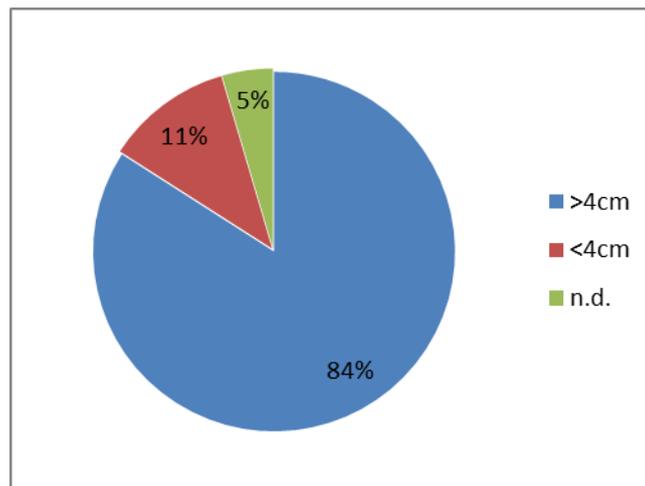


Abbildung 6: Vorkommende TumorgroÙen

4.7 Klinisches FIGO-Stadium

28 der 44 Patientinnen hatten bei Erstdiagnose ein klinisches Tumorstadium, gemäÙ der FIGO-Klassifikation [11], von FIGO IIB mit Tumoreinbruch in die Parametrien. Bei 9 fand sich mit Erreichen des Tumors der Beckenwand ein FIGO- Stadium von IIIB. Vier Patientinnen wiesen ein FIGO-Stadium von IIA, mit Infiltration des oberen Drittels der Vagina und drei ein FIGO-Stadium von IVA, mit Tumorbefall der Blase oder des Rektums, auf.

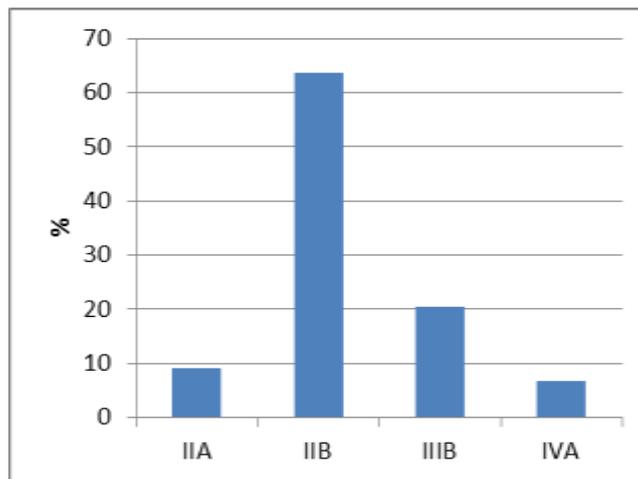


Abbildung 7: Prozentuale Verteilung der klinischen FIGO- Stadien

4.8 Operatives und radiologisches Staging

Bei 40 Patientinnen hatte ein operatives Staging stattgefunden, welches bei 39 komplikationslos durchgeführt werden konnte. Dabei war es bei 7 (16%) zur postoperativen Ausbildung einer Lymphozele gekommen, welche nur in 2 Fällen symptomatisch wurde. Bei einer auswärts operierten Patientin kam es anschließend an die laparoskopische pelvine und paraaortale Lymphadenektomie zu unklarem Fieber und zu dem Verdacht auf einen retroperitonealen Abszess. Bei folgender Relaparoskopie kam es zu iatrogenen Verletzung der Aorta und Vena cava inferior. Es wurde intraoperativ auf eine Laparotomie mit Einbeziehen der Gefäßchirurgen umgestellt. Die Patientin konnte mit einer Aortenklammer unterhalb der kreuzenden Nierenvene, mit einer Übernäherung der Defekte im Bereich der infrarenalen Aorta, des Längsrisses im Bereich der V. cava inferior und der rechten Vena iliaca communis, entsprechend notfallmäßig versorgt werden. Der weitere Verlauf war unauffällig.

Bei vier weiteren Patientinnen hatte die CT- bzw. MRT-Untersuchung den Verdacht auf paraaortal vergrößerte Lymphknoten ergeben. Die daraufhin durchgeführte CT-gestützte Punktion konnte diesen Verdacht eines primär paraaortal metastasiertes Zervixkarzinoms bestätigen.

4.9 Pelviner Lymphknotenstatus

Die Anzahl der befallenen pelvinen Lymphknoten aller 40 operierten Patientinnen wurde in Abbildung 8 dargestellt. Im Mittel wurden 17,6 pelvine Lymphknoten entnommen. Der Lymphknotenbefall reichte von Null befallenen pelvinen Lymphknoten bis zu maximal

25. Außerdem zeigte sich bei einer Patientin ein pelvines Lymphknotenkonglomerat. Durchschnittlich waren 6,7 Lymphknoten befallen.

Vier der Patientinnen mit fehlenden Angaben hatten keine Staging-Operation, sondern eine Bildgebung mit folgender Punktion von suspekten Lymphknoten erhalten, sodass keine Dokumentation der Anzahl der befallenen Lymphknoten erwartet werden konnte.

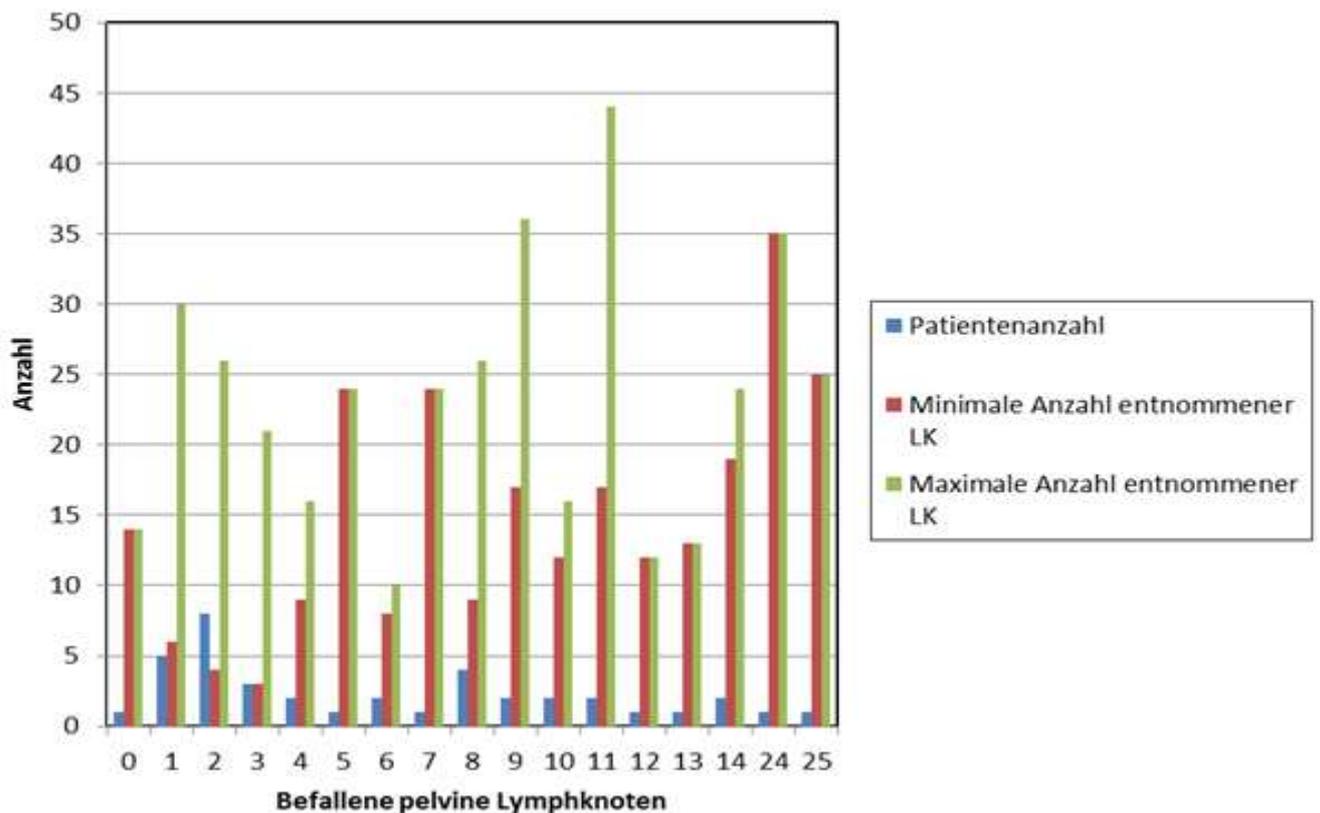


Abbildung 8: Darstellung der minimalen (rot), maximalen (grün) Anzahl entnommener pelvinen Lymphknoten und Anzahl der betroffenen Patientinnen (blau)

4.10 Paraaortaler Lymphknotenbefall

Die Anzahl der paraaortal befallenen Lymphknoten war bei allen 40 operativ diagnostizierten Patientinnen angegeben worden. Entnommen wurden im Mittel 17 Lymphknoten. Der Lymphknotenbefall reichte von einem bis zu 25 positiven paraaortalen Lymphknoten. Durchschnittlich waren 6,6 Lymphknoten befallen. Die Ergebnisse wurden in Abbildung 9 dargestellt. Eine Patientin zeigte eine paraaortale Skip-Metastase ohne pelvinen Lymphknotenbefall.

Vier Patientinnen hatten zur Diagnosesicherung einer primären paraaortalen Metastasierung eine Bildgebung, sowie eine CT- gestützte Punktion der verdächtigen Lymphknoten erhalten.

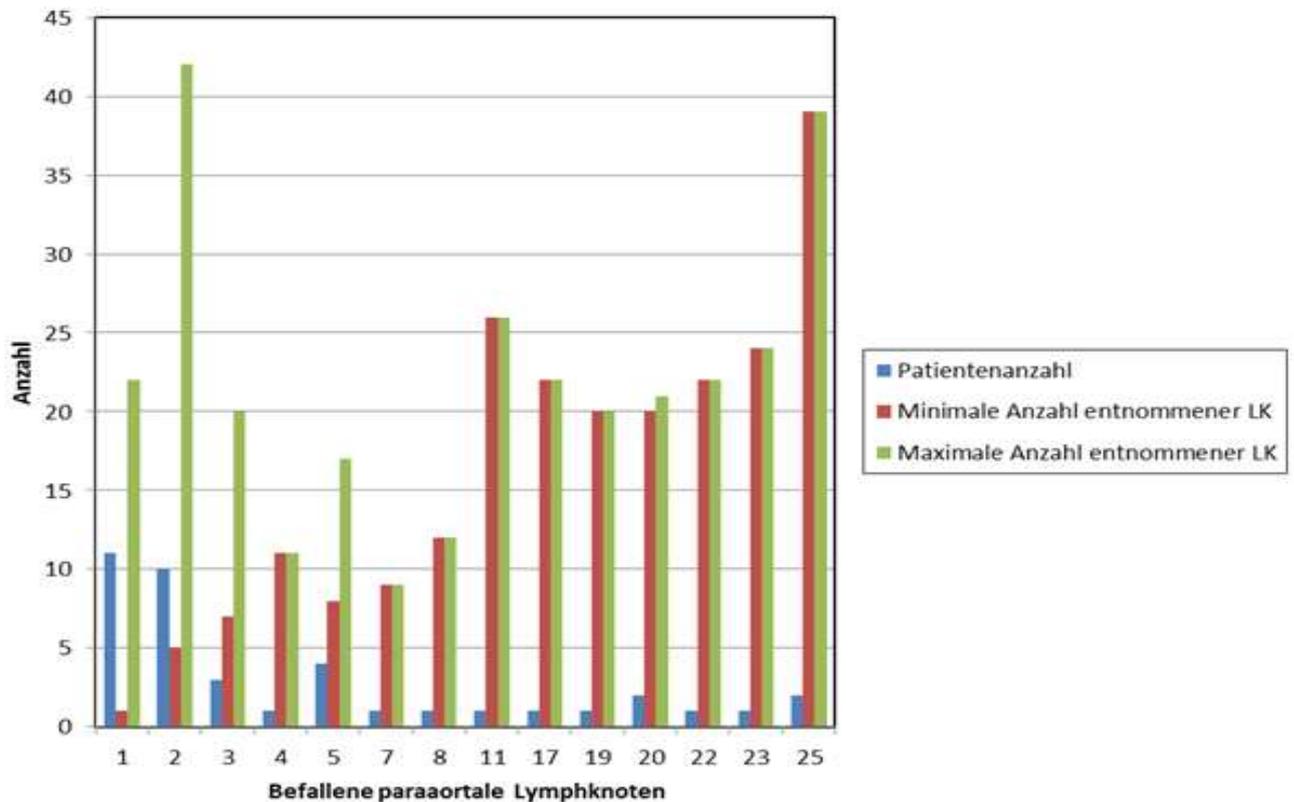


Abbildung 9: Darstellung der minimalen (rot), maximalen (grün) Anzahl entnommener paraaortalen Lymphknoten und Anzahl der betroffenen Patientinnen (blau)

4.11 Strahlentherapie

4.11.1 Indikationsstellung

Vor Einleitung der Therapie erfolgte mit jeder Patientin ein ausführliches Gespräch, in dem Therapieziel und Ablauf der Therapie sowie zu erwartende Akut- und Spätreaktionen ausführlich und individualisiert dargelegt wurden. Die Patientin erhielt ausreichend Zeit für die Therapieentscheidung. Nach Einwilligung wurde die Bestrahlungsplanung begonnen.

4.11.2 Strahlentherapieplanungs-CT

In Vorbereitung auf die Bestrahlung erfolgte bei allen 44 Patientinnen ein Bestrahlungsplanungs-CT (CT-Scanner Light Speed®, GE Health Care, General

Electronic Company, NYSE, GE). Eine genaue Beschreibung der Vorgehensweise wurde im Methodenteil beschrieben.

4.11.3 Strahlentherapieplanung

Entsprechend der ICRU-63 Vorgabe [57] für die Bestrahlungsplanung wurden zunächst die Risikoorgane Blase, Rektum, Sigma, Hüftköpfe, ggf. Ovarien nach Ovaripexie, konturiert. Als Dünndarm wurde die gesamte Peritonealhöhle bis 2 Schichten oberhalb der oberen PTV-Schicht definiert, exklusive Muskeln, Gefäße, andere Risikoorgane und die pelvinen und paraaortalen Lymphabflusswege (CTV). Dann erfolgte die Festlegung der Zielvolumina (GTV= gross tumor volume; CTV= clinical target volume; PTV= planning target volume).

Als GTV wurden der Zervixtumor definiert, als CTV die pelvinen und paraaortalen Lymphabflusswege, die Zervix, der Uterus und wenn die oberen 1,5 cm der Scheide infiltriert waren, entsprechend mehr. Um das CTV wurde ein isotroper Saum von 1 cm für das PTV hinzugegeben.

4.11.4 Dosierung und Fraktionierung

Auf das PTV wurde eine Gesamtdosis von 50,4 Gy in 1,8 Gy Einzeldosen verschrieben, welches bei allen 44 Patientinnen durchgeführt wurde. Eine Patientin musste die Therapie wegen nicht näher erläuterten Gründen vorzeitig abbrechen. Für die Parametrien erfolgte beidseits ein Boost, entweder sequentiell für alle 3D-therapierten Patientinnen unter Beibehaltung der Fraktionierung und Dosierung mit 1,8 Gy ED bis 9,0 Gy zusätzlich zu den bereits applizierten 50,4 Gy bzw. als simultan integrierter Boost bei Anwendung der modernen Techniken mit 2,12 Gy ED bis 59,36 Gy GD in den beiden Parametrianregionen. Der simultan integrierte Boost wurde bei 37 der 44 Patientinnen angewendet. Die Festlegung der Parametrien erfolgte nach Clipmarkierung während des operativen Stagings bzw. nach anatomischen Landmarken [63]. Die paraaortalen Lymphknoten wurden bei allen 44 Patientinnen mit einer ED von 1,8 Gy bis zu einer GD von 50,4 Gy bestrahlt.

4.11.5 Bestrahlungstechnik

Die Bestrahlung erfolgte an den jeweils gängigen Linearbeschleunigern (Clinac 2001, 2003, Fa. Varian) für die 3D-Ära mit 18-MV-Photonen. Bei 5 Patientinnen wurde die Vierfeldertechnik (0°, 180°, 90°- und 270°-Felder) angewandt. Bei 14 Patientinnen

wurde die Strahlentherapie mittels Tomotherapie® (Accuray), bei 17 mit Intensitätsmodulierter Radiotherapie (IMRT) und bei 8 mit Volumetrischer Arc-Technik (Rapid Arc®) durchgeführt. Die Bestrahlungen mittels Tomotherapie, Rapid Arc und konventioneller IMRT erfolgten mit 6-MV-Photonen. Es erfolgte eine 2-5x wöchentliche Kontrolle der Lagerung mittels DRRs (digitale Röntgenaufnahmen vor Bestrahlung) bzw. täglich vor Bestrahlung mittels der entsprechenden On-Board-Imaging-Systeme (OBI) der modernen Geräte.

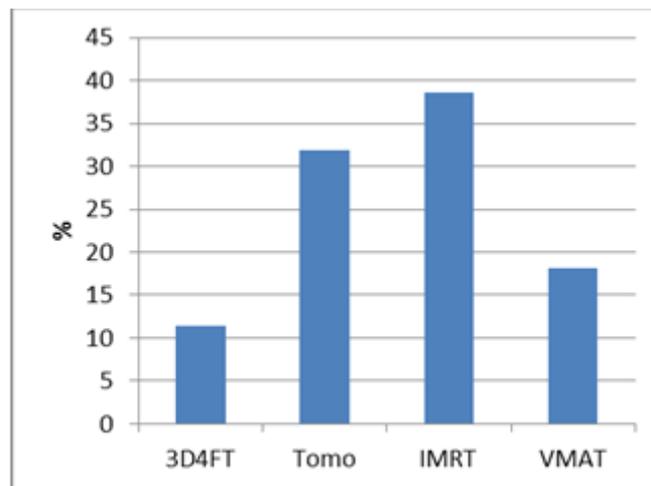


Abbildung 10: Die verwendeten Bestrahlungstechniken

4.11.6 Brachytherapie

Bei allen Patientinnen wurde eine intrazervikale HDR- tumorumschließende Brachytherapie mittels Ir-192 (Fa. Varian) durchgeführt. Diese erfolgte bei 17 der Patientinnen in 6 Sitzungen im Abstand von mindestens 72 Stunden, mit einer Einzeldosis von 5 Gy, bis zu einer Gesamtdosis von 30 Gy und bei den restlichen 27 Patientinnen in 5 Sitzungen, ebenfalls mit einem Mindestabstand von 72 Stunden, bei einer Einzeldosis von 5 Gy, bis zu einer Gesamtdosis von 25 Gy. Von letzterer Gruppe kam es bei einer Patientin, wie schon vorher berichtet, zu einem Therapieabbruch, so dass nur 3 der 5 geplanten Sitzungen durchgeführt werden konnten. Bei allen nach 2006 therapierten Patientinnen erfolgte eine 3D-MRT-basierte Brachytherapieplanung unter Verwendung eines MRTs, welches in der 3.-4. Therapiewoche unter laufender EFRT angefertigt wurde. Zielvolumen war hier der sichtbare makroskopische Resttumor inklusive der Zervix. Angewandt wurde eine CT- und MRT-kompatible Ring-Stift-

Kombination mit verschiedenen Stiftlängen (2, 4,6 cm) und verschiedenen Winkeln (30, 45, 60 Grad) (Fa. Varian).

Vor jeder Applikation erfolgte die Kontrolle der Applikatorposition unter Durchleuchtung. Zur Distanzierung des Rektums von der Quelle wurde die Scheide tamponiert.

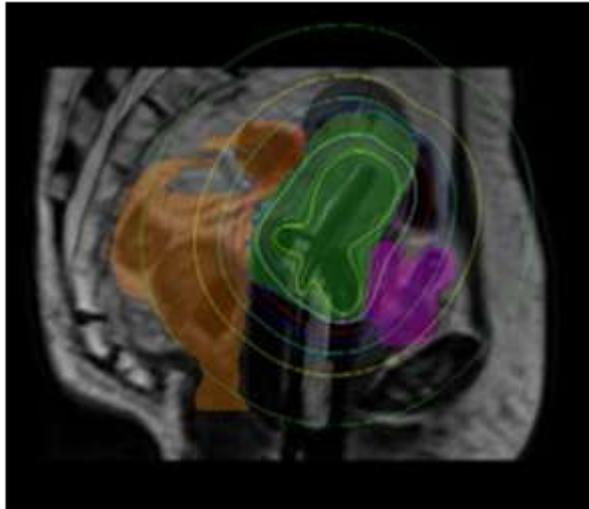


Abbildung 11: Planung- Magnetresonanztomographie einer Brachytherapie [64]

4.12 Simultane Chemotherapie

43 der 44 Patientinnen hatten eine simultane Chemotherapie erhalten. Bei 38 Patientinnen wurde Cisplatin in einer Dosierung von $40\text{mg}/\text{m}^2$ Körperoberfläche (KOF) angesetzt. Bei einer dieser Patientinnen musste die Chemotherapie nach 2 Cisplatingaben, wegen schlechter Nierenwerte, auf Carboplatin, AUC 2 wöchentliche Gabe in 3 weiteren Zyklen, umgestellt werden. Bei 5 Patientinnen konnten wegen auftretenden Nebenwirkungen nur 4 der 5 Zyklen verabreicht werden. Der Grund war bei allen fünf hämatologische Toxizität. Fünf Patientinnen erhielten wegen initial eingeschränkter Nierenfunktion, Carboplatin anstelle von Cisplatin. Bei drei Patientinnen wurde eine Dosis von AUC 1,5 bei wöchentlicher Gabe in 5 Zyklen verabreicht, wobei es bei einer Patientin, wie schon bei den Bestrahlungsergebnissen berichtet, zum Abbruch der Therapie kam, sodass nur 3 Zyklen verabreicht werden konnten. Zwei weitere erhielten eine Dosis von AUC 2, bei wöchentlicher Gabe, für insgesamt 5 Zyklen. Eine Patientin hatte wegen nicht näher angegebener Begründung keine Chemotherapie erhalten.

Tabelle 2: Chemotherapie

Chemotherapie	Patientenanzahl
Cisplatin (40 mg/m ² /KOF)	38
▪ davon abgebrochen	5
▪ davon auf Carboplatin umgestellt	1
Carboplatin (AUC 1,5- 2/ Woche)	5
▪ davon abgebrochen	1
Keine Chemotherapie erhalten	1

4.13 Therapiedauer

Der Behandlungszeitraum von dem ersten bis letzten Bestrahlungstag erstreckte sich im Mittel über 48 Tage, wobei die kürzeste Behandlungsdauer 30 Tage und die längste 60 Tage betrug.

4.14 Akuttoxizität

Akute Nebenwirkungen der Behandlung waren bei 39 (88,6%) der 44 Patientinnen aufgetreten. Diese variierten vom Schweregrad von 1 bis 4 und wurden gemäß der Common Terminology Criteria for Adverse Events [49] dokumentiert. Erfasst wurden gastrointestinale, urogenitale und hämatologische Toxizität.

4.14.1 Gastrointestinale Toxizität

Bei 9 (20%) Patientinnen war es zu keiner gastrointestinalen Akuttoxizität gekommen. Eine Grad 1 Toxizität lag bei 26 (60%) Patientinnen vor. Dabei handelte es sich um eine Mukositis, in 2 Fällen um eine Obstipation, in 8 Fällen um Nausea und als häufigste Nebenwirkung um Diarrhoe mit insgesamt 14 Fällen, die einmal zusätzlich durch eine Kolitis und drei Mal von gleichzeitig auftretender Nausea begleitet wurde.

Eine Grad 2 Toxizität lag bei 7 (16%) Patientinnen vor. Eine äußerte sich in Form einer Kolitis, drei hatten Nausea und bei weiteren drei kam es zu Diarrhoe. Diese wurde bei einer Patientin zusätzlich durch Nausea Grad 1 begleitet.

Die schwerwiegendsten gastrointestinalen Nebenwirkungen waren Grad 3 Toxizitäten, welche in zwei Fällen (4%) auftraten. Einmal handelte es sich um Diarrhoe und das andere Mal um eine schwere diffuse Gastritis.

4.14.2 Urogenitale Toxizität

Bei 26 (60%) Patientinnen war es zu keiner urogenitalen Toxizität gekommen. Eine Grad 1 Toxizität trat bei 10 (22%) Patientinnen auf. Dabei handelte es sich jeweils einmal um eine Strangurie und eine Urininkontinenz, jeweils zweimal um einen Harnstau und eine Pollakisurie und fünfmal um eine Zystitis.

Bei 7 (16%) Patientinnen musste eine Grad 2 Toxizität vermerkt werden. Dabei kam es in fünf Fällen zu einer Pollakisurie, in einem Fall zu Fluor vaginalis und in einem weiteren Fall zu einer Zystitis.

Eine Grad 3 Toxizität lag in einem Fall (2%) vor, wobei es dabei zu einer schweren Zystitis kam, in Kombination auftretend mit einer vesiko- vaginalen-Fistel und einer vaginalen Mukositis.

4.14.3 Hämatologische Toxizität

18 (41%) Patientinnen entwickelten keinerlei hämatologischen Toxizität. Eine Grad 1 Toxizität fand sich in vier Fällen (9%). Dabei handelte es sich bei einer Patientin um einen Anämie und bei den drei weiteren Patientinnen um eine Leukopenie.

Eine Grad 2 Toxizität konnte in 11 Fällen (25%) beobachtet werden, wobei es hier jeweils einmal zu einer Thrombozytopenie und einmal zu einer Panzytopenie, kam. Bei vier Patientinnen kam es zweimal zu einer isolierten Leukopenie und zweimal zu einer Leuko-Thrombo-Neutropenie. Des Weiteren gab es 5 Fälle einer Anämie, welche bei zwei Patientinnen von einer zusätzlichen Leukopenie begleitet wurden.

Eine Grad 3 Toxizität trat in 10 Fällen (23%) auf. Bei einer Patientin äußerte sich diese in Form einer Lymphozytopenie. Bei drei weiteren kam es zu einer Anämie und bei den restlichen 6 manifestierte sich eine schwere Leukopenie, die in zwei Fällen von einer Thrombozytopenie, ebenfalls Grad 3, begleitet wurde. In einem weiteren Fall trat gleichzeitig eine Anämie Grad 3 und bei einer Patientin eine Anämie Grad 2, auf.

Eine Akuttoxizität Grad 4 konnte in einem Fall (2%) vermerkt werden. Die Patientin entwickelte unter der Therapie eine Thrombozytopenie Grad 4, die von einer Anämie und einer Leukopenie, jeweils Grad 3, begleitet wurden.

Tabelle 3: Akuttoxizität nach den Common Terminology Criteria of Adverse Events (CTCAE) [49]

Grad	0	1	2	3	4	5
GI	9 (20%)	26 (60%)	7 (16%)	2 (4%)	0	0
GU	26 (60%)	10 (22%)	7 (16%)	1 (2%)	0	0
HAEM	18 (41%)	4 (9%)	11 (25%)	10 (23%)	1 (2%)	0

(GI= Gastrointestinal, GU= Urogenital, HAEM= Hämatologisch)

4.15 Spättoxizität

Spättoxizitäten waren nach einem mittleren Beobachtungszeitraum von 25,1 Monaten bei 21 (48%) der 44 Patientinnen aufgetreten. 24 hatten keine therapieassoziierten Spät komplikationen entwickelt und bei einer Patientin lagen keine Informationen dazu vor. Betrachtet wurden gastrointestinale- und urogenitale Toxizität die gemäß der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) [49] erfasst wurde.

4.15.1 Gastrointestinale Toxizität

Bei 33 (77%) von 43 Patientinnen war keine gastrointestinales Spättoxizität aufgetreten. Eine Grad 1 Toxizität fand sich in 4 Fällen (8%). Dabei klagten zwei Patientinnen über imperativen Stuhlgang, eine über wechselnde Diarrhoen und Obstipationen und eine weitere über eine Kolitis.

Eine Patientin entwickelte als Spät komplikation eine Sigmastenose Grad 2 und eine weitere berichtete über imperativen Stuhlgang Grad 2 (4%).

Eine Grad 3 Toxizität war in fünf Fällen (11%) dokumentiert. Es handelte sich hierbei um eine Kolitis, einen Ileus mit einer Dünndarmfistel, eine rektovaginale Fistel, eine Sigmastenose und um eine erhöhte Stuhlfrequenz, assoziiert mit schwerer Dranginkontinenz. Bei einer Patientin lagen keine Informationen zu Spät komplikationen vor.

4.15.2 Urogenitale Toxizität

Bei 27 (63%) von 43 Patientinnen war es zu keiner urogenitalen Spättoxizität gekommen. Bei drei Patientinnen (7%) konnte eine Grad 1 Toxizität beobachtet

werden. Von diesen entwickelte eine Patientin einen Harnstau und zwei weitere eine Urininkontinenz.

Des Weiteren konnte bei fünf Patientinnen (11%) ein Harnstau beobachtet werden, der als Grad 2 Toxizität gewertet wurde.

Eine Grad 3 Toxizität war acht Mal (19%) aufgetreten, dabei klagten zwei Patientinnen über Urininkontinenzbeschwerden, eine andere über Pollakisurie und zwei weitere entwickelten eine Ureterstenose, welche mittels Doppel-J(DJ)-Kathetern versorgt werden musste. Des Weiteren kam es bei einer Patientin zur Entwicklung einer Schrumpfniere bei radiogener Uretherstenose, mit konsekutivem Funktionsverlust der rechten Niere. Zur Prophylaxe von Komplikationen wurde von den Urologen die Indikation zur Nephrektomie gestellt.

Eine weitere Patientin zeigte Zeichen einer chronischen Niereninsuffizienz unklarer Genese, am ehesten postrenal und aufgrund von platinhaltiger Chemotherapie und eine andere fiel mit einem schweren cisplatininduziertes Nierenversagen auf, welches sich aber zurückbildete und keine langfristige Dialysebehandlung nach sich zog. Bei einer Patientin bildete sich eine schwere Scheidenverklebung, welche operativ geweitet wurde. Als folgende Komplikation kam es zu einer rektovaginale Fistel, die mit einem Anus praeter versorgt wurde.

Bei einer weiteren Patientin manifestierte sich eine vesiko-vaginale Fistel, die für zahlreiche aufsteigende Infektionen sorgte und an der die Patientin nach mehrmaligen intensivpflichtigen Krankenhausaufenthalten, 22 Monate nach Therapiebeginn, durch eine Urosepsis verstarb. Dieser Fall wird als Toxizitätsgrad 5 gewertet (2%). Für eine Patientin lagen keine Informationen zu möglichen Spättoxizitäten vor.

Tabelle 4: Spättoxizität nach den Common Terminology Criteria of Adverse Events (CTCAE) [49]:

Grad	0	1	2	3	4	5
GI	33 (75%)	4 (8%)	2 (4%)	5 (11%)	0	0
GU	27 (61%)	3 (7%)	5 (11%)	8 (19%)	0	1(2%)*

(GI= Gastrointestinal, GU= Urogenital, *Versterben nach Sepsis durch vesiko-vaginale Fistel)

4.15.3 Unabhängige Zweitmalignome

Sieben Monate nach Erstdiagnose wurde bei einer Patientin ein Mammakarzinom rechts diagnostiziert. Es handelte sich hierbei um einen lokalen, nicht lymphogen- oder fernmetastasierten Befund, der chemotherapeutisch mit Epirubicin therapiert wurde. Die Patientin ist im gesamten Nachbeobachtungszeitraum tumorfrei.

4.16 Lokoregionäre Tumorkontrolle

Die lokoregionäre Tumorkontrolle, definiert als alle Rezidive im kleinen Becken, ausgeschlossen paraaortaler und inguinaler Lymphknoten, wurde durch regelmäßige gynäkologische Untersuchungen, insgesamt mindestens einer und bis zu fünf Kontrollküretagen und MRT- Untersuchungen des Beckens, bewertet (siehe Tabelle 1). 38 Patientinnen zeigten über einen mittleren Nachbeobachtungszeitraum von 25,1 Monaten einen negativen Befund.

Bei der Betrachtung der unten abgebildeten Kaplan-Meier-Kurve zeigt sich eine geschätzte 2 Jahres lokalrezidivfreie Überlebensrate von 89,1% und eine 5-Jahres-lokalrezidivfreie-Überlebensrate von 82,8%.

Im Detail betrachtet, kam es bei 6 Patientinnen nach mittleren 22 Monaten Nachbeobachtungszeit zu einem lokoregionären Rezidiv. Das früheste Lokalrezidiv wurde 5 Monate nach Erstdiagnose bei einer Patientin im kleinen Becken diagnostiziert. Ein weiteres Rezidiv im kleinen Becken mit Blaseninfiltration zeigte sich in einem Fall nach 7 Monaten. Bei einer anderen war nach 8 Monaten ein Rezidiv im kleinen Becken mit Infiltration der Vagina aufgetreten. Nach 12 Monaten rezidivfreiem Überleben entwickelte eine Patientin ein Lokalrezidiv im Bereich der Parametrien und bei einer weiteren zeigte sich nach 33 Monaten ein ca. 4,5 cm großes Rezidiv im kleinen Becken mit Blaseninfiltration. Nach 67 Monaten wurden bei einer Patientin suspekta pelvine Lymphknoten bei der Kontroll-CT-Untersuchung entdeckt, die histologisch gesichert und als Lymphknotenmetastasen des bekannten Plattenepithelkarzinoms gewertet wurden. Bei fünf der sechs betroffenen Patientinnen war zusätzlich zu den oben beschriebenen lokalen- und lokoregionären Rezidiven eine simultane Fernmetastasierung aufgetreten.

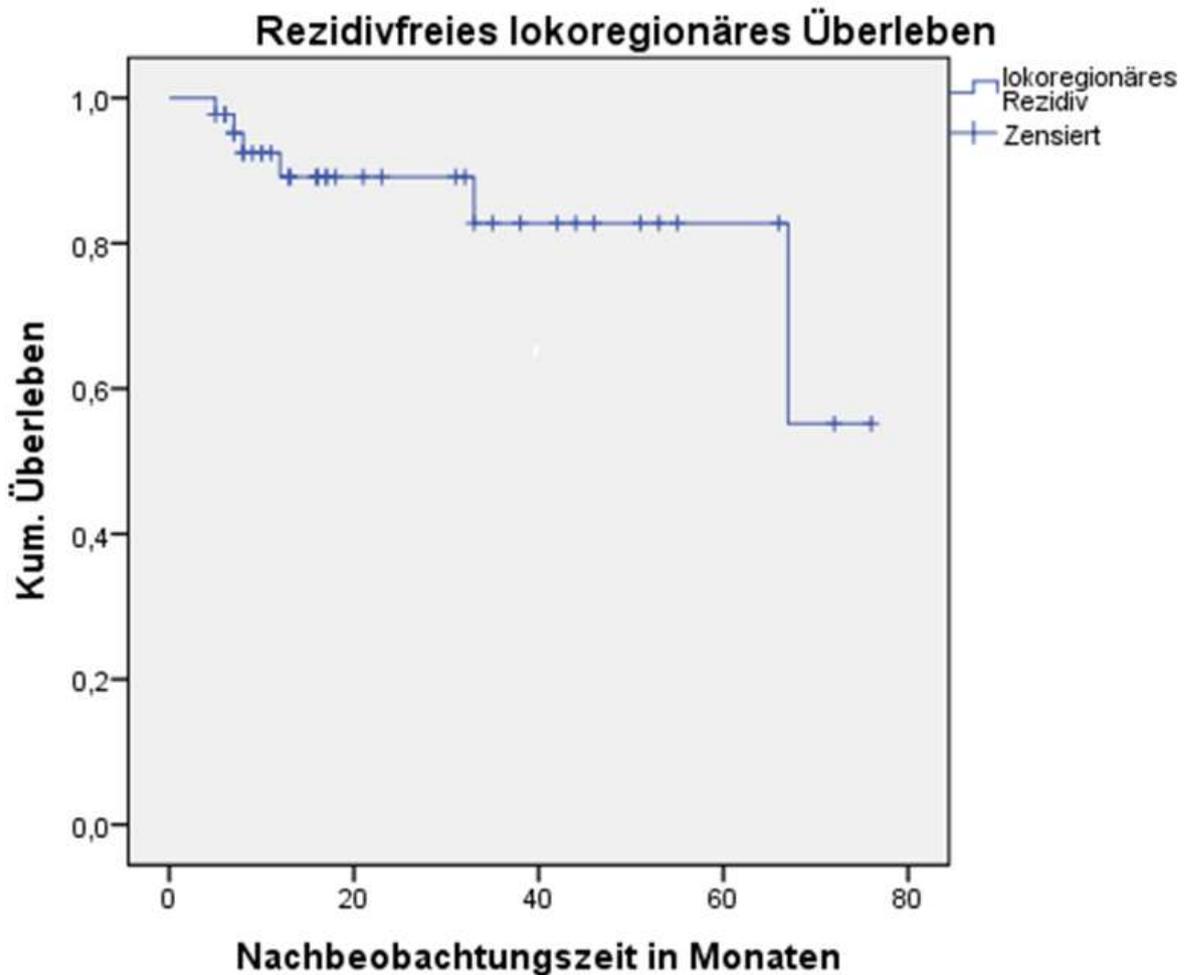


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve zum lokalrezidivfreien Überleben

4.17 Paraaortale Kontrolle

Die paraaortalen Lymphknoten wurden durch Positronen-Emissions-Tomographie (PET) oder eine MRT-Untersuchung beurteilt. Diese Untersuchung war bei 43 der 44 Patientinnen nach einem mittleren Beobachtungszeitraum von 25,1 Monaten unauffällig. Dies entspricht einer paraaortalen Tumorkontrolle von 98%.

Bei einer Patientin zeigte sich 10 Monate nach Behandlungsende ein vergrößerter paraaortaler Lymphknoten, bei insgesamt progressivem Tumorgeschehen mit Peritonealkarzinose und Fernmetastasierung in zervikale Lymphknoten.

4.18 Fernmetastasen

Eine Fernmetastasierung, welche definiert war als eine Metastasierung außerhalb des Beckens auftretend, ausgeschlossen der paraaortalen Lymphknoten, war über einen mittleren Nachbeobachtungszeitraum von 25,1 Monaten nach mittleren 16 Monaten bei 21 (48%) der 44 Patientinnen aufgetreten.

Bei der Betrachtung der unten abgebildeten Kaplan-Meier-Überlebenskurve zeigt sich ein geschätztes fernmetastasenfreies- Überleben von 64% nach 2 Jahren und von 34% nach 5 Jahren.

Dabei traten die frühesten Manifestationen von Fernmetastasen 4 Monate nach Therapiebeginn auf. Zwei Patientinnen entwickelten Lebermetastasen und eine davon zusätzlich eine simultane Peritonealkarzinose. Fünf Monate nach Erstdiagnose zeigten drei weitere Patientinnen deutliche Symptome einer Peritonealkarzinose, welche dann bestätigt wurde. Eine davon hatte zu diesem Zeitpunkt ebenfalls Lebermetastasen und bei der anderen kam es 9 Monate später zu weiterer Progredienz mit ossärer Metastasierung. Nach 6 Monaten Nachbeobachtungszeit fielen zwei Patientinnen mit Lebermetastasen und eine mit zusätzlichen Lungenmetastasen auf. Eine weitere Peritonealkarzinose zeigte sich nach 8 Monaten, ebenso wie zwei Fälle von inguinale Lymphknotenmetastasierung. Eine Patientin entwickelte Leber- und Lungenmetastasen, 11 Monate nach Therapiebeginn. Nach 12 Monaten wurde bei zwei Patientinnen eine Fernmetastasierung diagnostiziert. Es handelte sich dabei im ersten Fall um eine Peritonealkarzinose, Bauchwandmetastasen und den Befall eines zervikalen Lymphknotens und im zweiten Fall um paratracheale Metastasen, sowie eine hämodynamisch wirksame perimyokardiale Raumforderung, mit hochwahrscheinlich maligner Genese, welche aber nicht weiter pathologisch untersucht wurde. Des Weiteren zeigte eine Patientin nach 15 Monaten eine ausgeprägte Fernmetastasierung in Form von disseminierten subkutanen und ossären Metastasen mit Einbeziehung der Wirbelkörperhinterkante ohne Frakturvorkommen und Metastasen in den Halsweichteilen und Leberfiliae. Bei weiteren Zwei kam es nach 18 Monaten zur Manifestation von Fernmetastasen in der Lunge bzw. bei der anderen zu disseminierten ossären Metastasen und späterer Peritonealkarzinose. Nach 23 Monaten zeigte eine Patientin eine umschriebene Peritonealkarzinose am Sigma mit Infiltration und Stenose und eine weitere nach 26 Monaten zerebrale Metastasen. Ein Befall der inguinalen Lymphknoten, sowie eine Tumordinfiltration der

Oberschenkelmuskulatur, zeigte sich in einem Fall nach 33 Monaten Nachbeobachtungszeit. Die Diagnose von paraösophagealen Metastasen wurde bei einer Patientin nach 48 Monaten gestellt. Die späteste hier beschriebene Manifestation einer Fernmetastasierung zeigte sich nach 67 Monaten in Form von Lungen-und Mediastinalmetastasen, bei gleichzeitig diagnostizierter lokaler Progredienz.

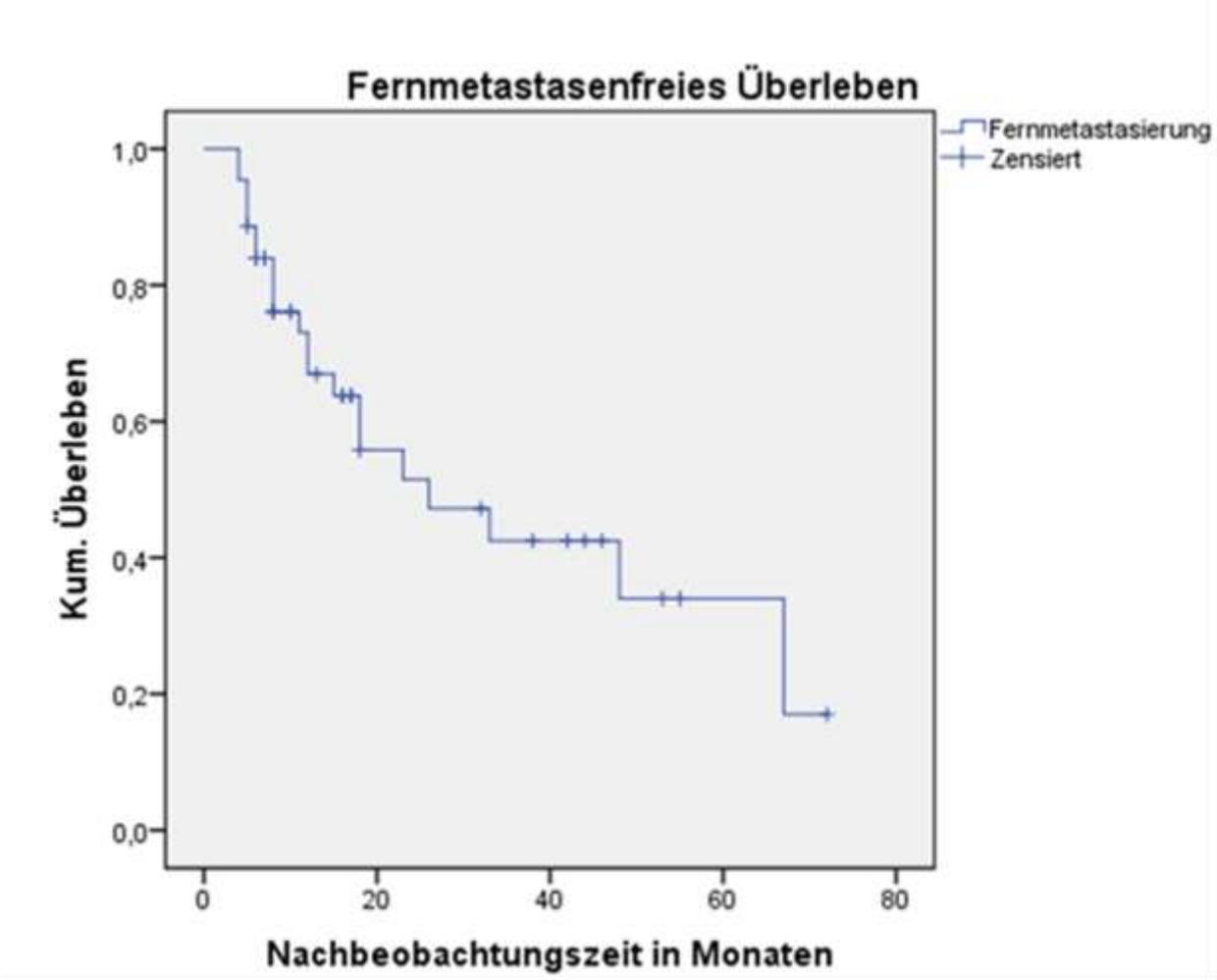


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve zum fernmetastasenfreien Überleben

4.19 Krankheitsfreies (rezidivfreies) Überleben

Das krankheitsfreie Überleben, definiert als der Nachbeobachtungszeitraum in dem keine Rezidive oder Metastasen aufgetreten waren, betrug im Mittel 19,7 Monate nach Erstdiagnose. Wobei das früheste Rezidiv nach 4 Monaten und das späteste Rezidiv nach 72 Monaten aufgetreten war. Nach diesen mittleren 19,7 Monaten war es bei 23 (52,3%) der 44 Patientinnen zu einem lokoregionären- bzw. paraaortalen Rezidiv und/oder einer Fernmetastasierung gekommen.

Die Kaplan-Meier-Kurven zeigen ein geschätztes krankheitsfreies-Überleben von 61,4% nach 2 Jahren und 29,1% nach 5 Jahren.

Bei den Rezidiven bzw. Metastasen, handelte es sich in 21 Fällen um eine zuerst aufgetretene Fernmetastasierung. Bei fünf dieser Patientinnen trat simultan zur Fernmetastasierung ein lokoregionäres Rezidiv auf. Nur eine Patientin wies ein isoliertes lokoregionäres Rezidiv auf.

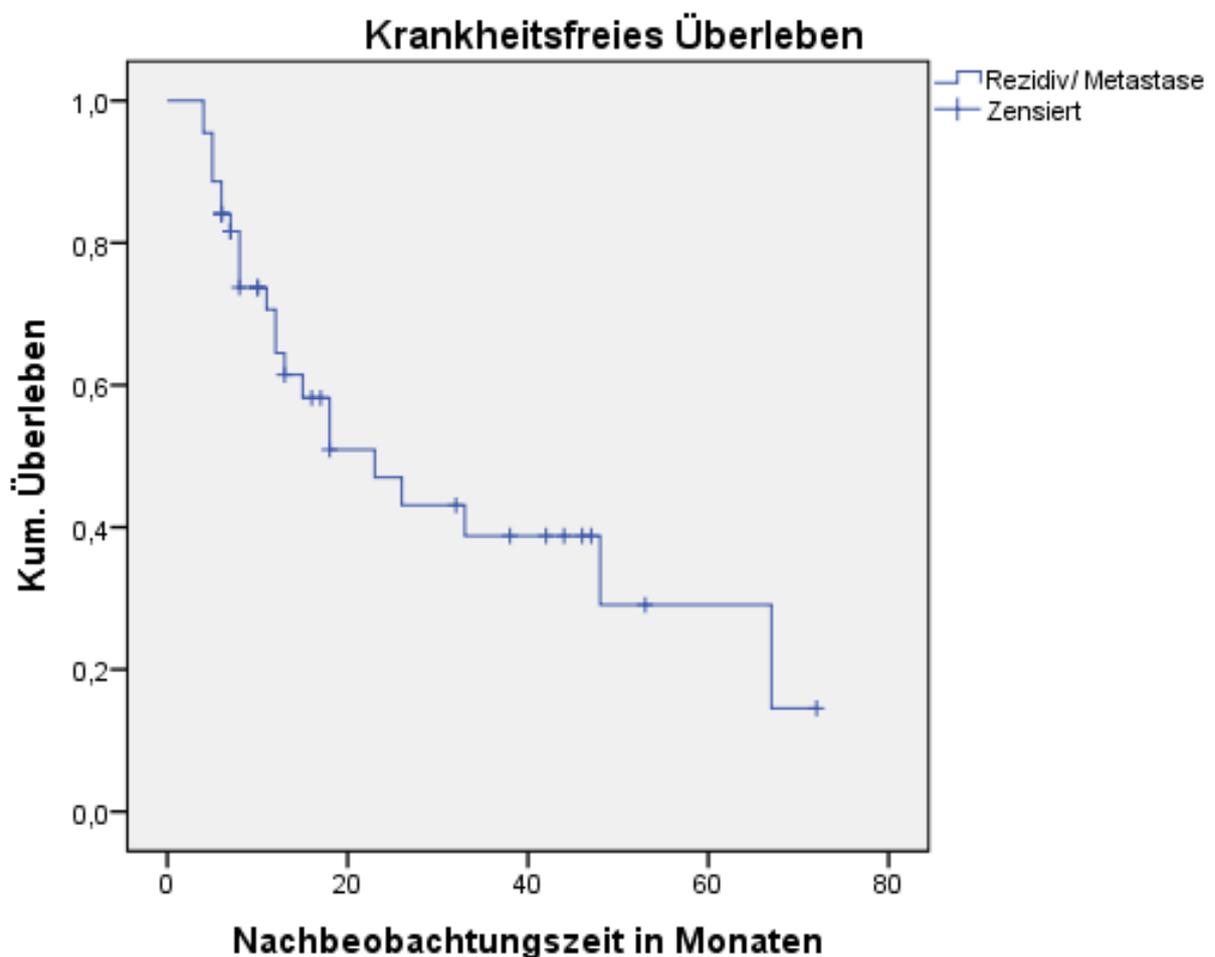


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve zum krankheitsfreien Überleben

4.20 Gesamtüberleben (OS, Overall-Survival)

In einem mittleren Nachbeobachtungszeitraum von 25,1 Monaten mit einem Minimum von 6 und einem Maximum von 76 Monaten betrug das Gesamtüberleben 73,4%. Die unten abgebildete Kaplan-Meier-Kurve zeigt ein geschätztes 2-Jahres-Gesamtüberleben von 68,4% und 5-Jahres-Gesamtüberleben von 54,1%. 12 der 44 Patientinnen waren verstorben. Von diesen verstarben 10 tumorbedingt, eine an einer Sepsis durch eine therapiebedingte vesiko-vaginaler-Fistel (Grad 5 Toxizität) und eine weitere an einer Lungenarterienembolie.

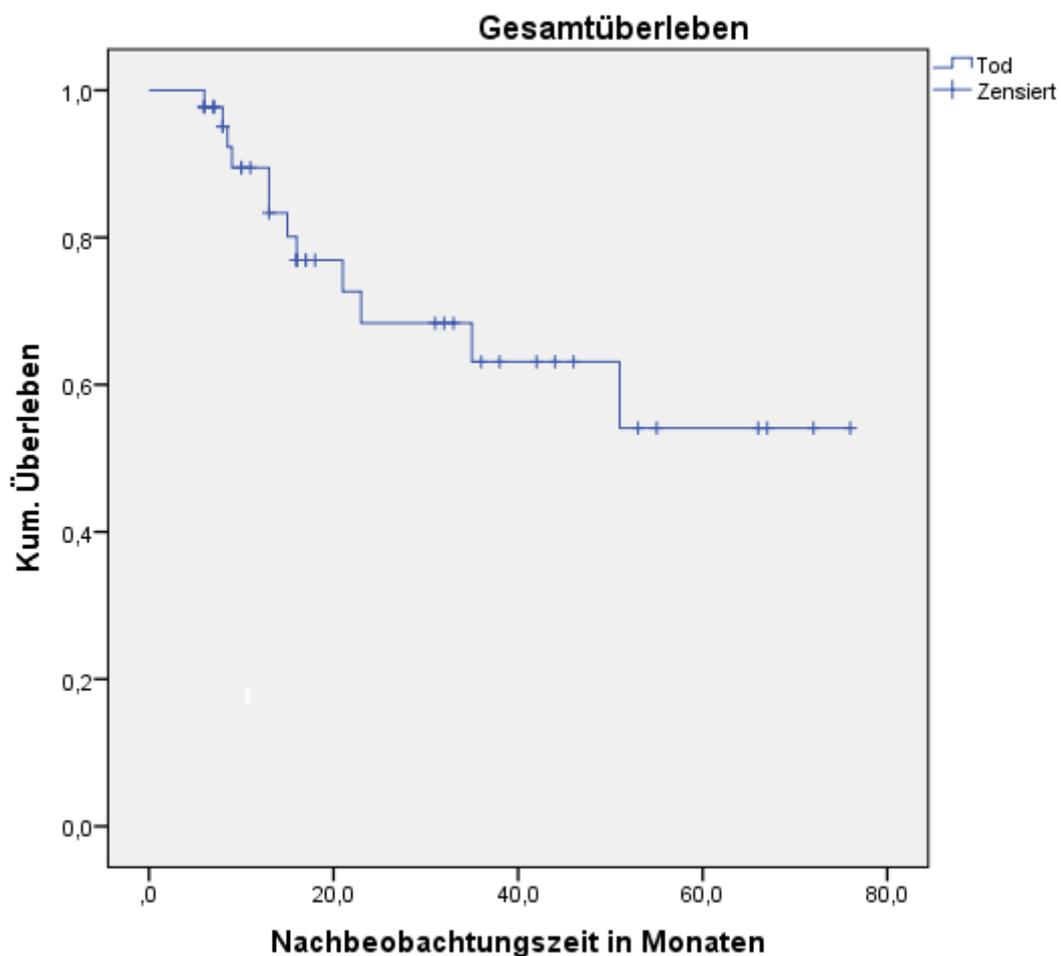


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben

4.21 Nachbeobachtungszeitraum

Der Nachbeobachtungszeitraum betrug im Mittel 25,1 Monate bei einem Minimum von 6 und einem Maximum von 76 Monaten.

5 Diskussion

Das Zervixkarzinom zählt mit einer Inzidenz von 11,2 Fällen pro 100.000 Frauen pro Jahr in Deutschland [6] und mit einer relativen 5-Jahresüberlebensrate von bundesweiten 69% [6], zu den vierthäufigsten Todesursache durch gynäkologische Tumoren in Deutschland [5]. Weltweit werden über 500.000 Fälle und 275.000 Todesfällen pro Jahr verzeichnet [1] und das Zervixkarzinom ist damit die zweithäufigste Tumorerkrankung der Frau [2- 4].

Die Besonderheit vorliegender Arbeit liegt auf der Betrachtung 44 primär paraaortal metastasierten Zervixkarzinompatientinnen. Diese Patientinnen weisen durch diesen fortgeschrittenen Primärbefund eine deutlich schlechtere Gesamtprognose auf [3, 10, 14, 19, 29] und stellen sowohl in der Diagnostik der primären Tumorausdehnung, als auch in der Wahl der stadienadaptierten Therapie, eine Herausforderung dar [10]. Für alle Patientinnen lag durch ein operatives Staging oder eine Biospie eine histologische Sicherung des Lymphknotenbefalls vor. Das Ziel der Studie war die retrospektive Auswertung onkologischer Ergebnisse und therapiebedingter Toxizität nach Radiochemotherapie mit „Erweiterter-Feld-Bestrahlung“ (EFRT) bei histologisch gesicherter primärer paraaortaler Metastasierung bei Zervixkarzinom.

Durch die bei allen Patientinnen durchgeführte histologische Sicherung des paraaortalen Lymphknotenbefalls und die nachfolgend verabreichte kombinierte Radiochemotherapie, zeigt sich in vorliegender Arbeit ein äußerst einheitliches Patientenkollektiv, welches in Hinblick auf Homogenität in Diagnostik und Therapie, sowie die Anzahl der untersuchten Patientinnen (n=44) einmalig in der Literatur ist [2, 14, 21, 34- 36, 38- 40, 65]. Durch das operative Staging kann eine sichere Aussage über die Tumorausdehnung getroffen werden, die in dieser Genauigkeit durch ein rein klinisches Staging nach den FIGO- Kriterien nicht erreicht werden kann [4, 19, 20, 29, 66]. Durch das operative Staging zeigen die vorliegenden Ergebnisse keine auf Grund von ungenauer Bildgebung entstandene Verfälschung des krankheitsfreien Überlebens bzw. des Gesamtüberlebens durch falsch-positiven Lymphknotenbefall, der wie oben erläutert, mit einer besseren Prognose einhergeht. Ebenso konnte bei paraaortal-negativem Lymphknotenbefall eine unnötigen Therapiebelastung, zum Beispiel durch eine ungerechtfertigte EFRT, vermieden werden. Die Vermutung der unbefriedigenden

Genauigkeit von den viel verwendeten bildgebenden Verfahren wie (PET)- CT und MRT bei der Detektion von Lymphknotenmetastasen, konnte in zahlreichen Publikationen gezeigt werden [19, 20, 25, 29, 30, 66- 69].

Dies führt zu der Schlussfolgerung, dass ausschließlich die histologische Sicherung durch diagnostische pelvine und paraaortale Lymphadenektomie oder Punktion eine sichere Aussage über die Tumorausdehnung eines Zervixkarzinoms ermöglicht [3, 10].

In der vorliegenden Arbeit wurde bei 40 Patientinnen eine transperitoneale laparoskopische Lymphadenektomie und bei 4 Patientinnen eine CT- gestützte Punktion vorgenommen. Dieses Verfahren verlief bei allen an der Charité vorgenommenen Operationen (n=39) und Punktionen (n=4) ohne schwerwiegende Komplikationen und konnte so als eine sichere diagnostische Methode eingeschätzt werden. Bei einer extern operierten Patientin kam es zu einer intraoperativen Gefäßverletzung und in 7 Fällen (16%) postoperativ zum Auftreten von Lymphozelen. Zahlreiche Arbeiten zu dem Thema zeigen eine geringe Komplikationsrate bei laparoskopischer pelviner und paraaortaler Lymphadenektomie, mit der Voraussetzung, dass es sich um speziell für diese Aufgabe ausgebildete Operateure handelt [3, 18, 25, 29, 30, 70, 71], ansonsten kann es zu Komplikationen kommen [3, 20]. So kann durch das operative Staging eine exakte und sichere Diagnostik [4, 10] und mit der Lymphknotenresektion eine Tumorreduktion erreicht werden, welche es möglich werden lässt, die risikoorgan-belastende paraaortale Bestrahlungsdosis auf etwa 50 Gy zu reduzieren [10, 13].

Außerdem kann davon ausgegangen werden, dass sich durch die operative Lymphadenektomie bei pelvinem und paraaortalem Lymphknotenbefall und die dadurch folgende verbesserte paraaortale Rezidivkontrolle, ein prognostischer Vorteil für ein längeres krankheitsfreies Überleben und Gesamtüberleben ergibt [4, 18, 25, 30, 72], der im Falle von Mikrometastasen sogar gleichzusetzen ist mit der Prognose eines Zervixkarzinoms ohne Lymphknotenbefall [10, 30].

Die einzige prospektive randomisierte Studie zum operativen Staging bei Zervixkarzinom von Lai et.al. 2003 [16] zeigt ein signifikant schlechteres Gesamtüberleben und ein geringeres krankheitsfreies Überleben nach operativem Staging im Vergleich zu klinischem Staging. Die Arbeit ist durch mehrere Faktoren wie ein kleines Patientenkollektiv, ungleiche Tumorverteilung und nicht vergleichbare Therapieansätze in den Gruppen, sowie ein vermutlich zu ungenau durchgeführtes

operativen Staging und der Verwendung nebenwirkungsreicher veralteter Bestrahlungstechnik in ihrer Aussagekraft limitiert [10, 26]. Es bedarf weiterer großer randomisierter Studien um eine genaue Aussage zum Nutzen und Risiko des operativem Stagings im Vergleich zu ausschließlich klinischer Diagnostik treffen zu können [26].

Im Vergleich zu dem Lymphknotenstatus spielen Alter, Lymphgefäß- bzw. Blutgefäßeinbrüche, Differenzierungsgrad und histologischer Typ eine prognostisch untergeordnete Rolle [10, 71, 73]. Diese Aspekte werden dennoch nachfolgend als weitere interessante Patientencharakteristika diskutiert.

So zeigte sich bei der ausgewerteten Patientenkohorte bei Erstdiagnose ein mittleres Alter von 50 Jahren (Abbildung 2) und ist so vergleichbar mit dem bundesweiten Altersdurchschnitt bei Erstdiagnose des Zervixkarzinoms, der 2010 in Deutschland bei 53 Jahren lag [6], ebenso wie mit vergleichbarer Literatur [7, 10, 29, 32, 36]. Somit kann davon ausgegangen werden, dass primärer paraaortaler Lymphknotenbefall gleichmäßig in allen vom Zervixkarzinom betroffenen Altersstufen auftritt.

Primäre Lymphgefäßeinbrüche (Abbildung 3) zeigten sich bei 43% der Patientinnen. 6 Patientinnen konnten durch einen unklaren Befund (Lx) nicht berücksichtigt werden, so dass die Fallzahl mit 38 Patientinnen als relativ gering gewertet werden muss. Insgesamt ist die prognostische Relevanz von Lymphgefäßeinbrüchen bei Zervixkarzinom nicht abschließend geklärt [5]. Generell gilt der Faktor eventuell in frühen Stadien der Erkrankung mit in Erwägung zu ziehen, da er auch ein hohes Risiko für generellen Lymphknotenbefall birgt [5, 74]. Dieser primäre Lymphknotenbefall lag bei dem hier betrachteten Patientenkollektiv von vornherein vor. Trotzdem bleibt auch bei frühen Tumorstadien der Lymphgefäßeinbruch als isoliert betrachteter prognostischer Risikofaktor mit therapeutischer Konsequenz fraglich [12, 75].

Zehn (23%) der untersuchten Patientinnen wiesen bei Erstdiagnose Blutgefäßeinbrüche auf (Abbildung 4). Dabei lagen auch hier eine hohe Anzahl (n=7) von nicht eindeutigen pathologischen Ergebnissen (Vx) vor, so dass die Aussagekraft dieses Parameters ebenso als begrenzt einzuordnen ist.

Blutgefäßeinbrüche zeigen als isolierter Prognosefaktor des fortgeschrittenen Zervixkarzinoms eine untergeordnete Rolle [5, 10], aber haben, ebenso wie die erwähnten Lymphgefäßeinbrüche, in frühen Stadien der Tumorerkrankung, gerade auch in Kombination auftretend mit Lymphgefäßeinbrüchen, einen negativen prognostischen Einfluss auf das Gesamtüberleben (OS) und das krankheitsfreie Überleben [75].

Leider konnte der Status des Lymphgefäß- und Blutgefäßeinbruchs nicht bei allen Patientinnen geklärt werden. Obwohl diese Untersuchung in der Aufarbeitung des Hysterektomiepräparates als Standard gilt, wird von Seiten der Pathologen häufig die Untersuchung an Biopsien, Probeentnahmen oder Konisationen nicht durchgeführt, mit der Begründung, dass das vorhandene Gewebe nicht sicher repräsentativ ist. Das heißt, dass im Falle eines Negativbefundes nicht auszuschließen ist, dass an anderer Stelle des Tumors, der nicht zur Aufarbeitung gelangte, der Nachweis nicht doch hätte durchgeführt werden können.

Ein Differenzierungsgrad (Grading) von G2 fand sich bei 28 (63,6%) und von G3 bei 16 (36,4%) der 44 Patientinnen. Für die genaue Aussagekraft dieses Parameters fehlen ausreichend Daten [5] und in manchen Ländern, wie z.B. Frankreich, wird der Differenzierungsgrad in den pathologischen Befunden auf Grund niedriger therapeutischer Konsequenz nicht mit evaluiert [74]. In anderen Arbeiten konnte keine signifikante Beeinflussung der Gesamtprognose durch unterschiedliche Differenzierungsgrade aufgezeichnet werden [10]. In Deutschland ist die Untersuchung des Differenzierungsgrades Teil des histologischen Befundberichtes nach Operation bzw. Biopsie und es wird bei einem schlecht-differenzierten (G3) Tumor von einer schlechteren Prognose ausgegangen [5]. Die erhobenen Daten weisen somit, mit ausschließlich mäßig(G2)- bis schlecht(G3) differenzierten Tumoren, einen eher ungünstig zu wertenden Primärbefund auf.

Histologisch handelte es sich bei den untersuchten Patientinnen um 36 Plattenepithelkarzinome (82%) und 8 Adenokarzinome (18%). Diese Verteilung konnte vergleichbar in anderen Arbeiten gefunden werden [7, 10]. Die Auswirkung des histologischen Typs auf die Prognose wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Dabei kamen einige Studien zu dem Ergebnis einer schlechteren Prognose in Bezug auf Therapieansprache und Gesamtüberleben des Adenokarzinoms als seltenere Tumorart

[7- 9] und andere konnten keine signifikanten Unterschiede evaluieren, vor allem in fortgeschrittenem Tumorstadien, vergleichbar mit vorliegender Arbeit [10].

Gemäß dem klinischen Staging nach der FIGO- Klassifikation kam es in der ausgewerteten Patientengruppe zu FIGO-Stadien IIA- IVA, mit einem Häufigkeitsgipfel bei IIB, der auch bei vergleichbaren Arbeiten so zu finden ist [2, 30]. Dies zeigt, dass auch klinisch bei allen Patientinnen ein fortgeschrittenes Tumorstadium vorlag, welches einen isolierten Risikofaktor darstellt [43]. Der durch operatives Staging bzw. Biopsie detektierte Lymphknotenbefall wird als Fernmetastasierung gewertet und führt zu einer Änderung des Therapieplanes [5]. Dadurch wird deutlich, dass es durch den in der FIGO-Klassifikation nicht berücksichtigten prognostisch hochrelevanten Lymphknotenbefall zu einer ungenauen Einschätzung des Tumorstadiums und demzufolge zur inadäquaten Therapie kommt. Zur fehlerhaften Beurteilung kommt es vor allem in fortgeschrittenen Tumorstadien. So konnte gezeigt werden, dass es in 25% der Fälle von FIGO-Stadium I und II und in 65%- 90% der Fälle in Stadium IIB zur falschen Einschätzung der Krankheitsausdehnung und somit zur inadäquaten Therapie kommt [10, 19, 20, 30]. Diese Erkenntnis sollte zur Aufnahme der exakten operativen Lymphknotendiagnostik als Bestandteil der Routinediagnostik durch geschulte Teams [25] in die FIGO-Klassifikation führen [76].

Durch die zusätzliche operative Diagnostik konnte bei der vorliegenden Patientengruppe eine genaue Aussage zum Ausmaß des Lymphknotenbefalls getroffen werden. Dabei lag die Anzahl der befallenen pelvinen Lymphknoten zwischen 0 und 25. Im Mittel wurden 17,6 Lymphknoten entnommen, wobei das Minimum 12 und das Maximum 44 waren (Abbildung 8). Diese Anzahl ist so vergleichbar in der Literatur zu finden [10, 18, 77]. Der paraaortale Befall reichte von einem bis 25 Lymphknoten, bei einer entnommenen mittleren Anzahl von 17 Lymphknoten (Abbildung 9), vergleichbar mit ähnlichen Arbeiten [10, 18, 77]. Eine der hier ausgewerteten Patientinnen zeigte eine paraaortale Skip-Metastase ohne pelvinen Lymphknotenbefall in einem FIGO-Stadium von IIB, welche beim Zervixkarzinom sehr selten auftritt und bei der Diagnostik leicht übersehen werden kann, aber die entscheidend von einer stadienadaptierten Therapie profitiert [10, 78].

Nur eine eingeschränkte Aussage über die exakte Ausdehnung des pelvinen und paraaortalen Lymphknotenbefalls konnte bei den 4 Patientinnen getroffen werden, bei denen eine Punktion durchgeführt wurde und so ausschließlich der histologisch

gesicherte Lymphknotenbefall ohne eine genaue Anzahl der befallenen Lymphknoten erhoben werden konnte.

Therapeutisch erhielten alle 44 Patientinnen eine durchschnittlich 48 Tage dauernde Behandlung in Form einer transkutanen pelvinen und paraaortalen Strahlentherapie, einer intrazervikale Brachytherapie und einer simultanen Chemotherapie. Die Strahlentherapie erfolgte lokal und paraaortal mit je einer Einzeldosis (ED) von 1,8 Gy bis zu einer Gesamtdosis (GD) von 50,4 Gy und in der Region der Parametrien mit einer ED von 2,12 Gy bis zu einer GD von 59,36 Gy. Die hier gewählte Bestrahlungsdosis ist ähnlich mit vergleichbaren Arbeiten [4, 25, 36, 41, 43] . Die Ergebnisse der EFRT mit einer paraaortalen Tumorkontrolle von 98% zeigen die Effizienz der Therapie, welche auch in anderen Arbeiten mit einer überragende Tumorkontrolle von 84%- bis 100%, bei einer Bestrahlung der Paraaortalregion mit mindestens 50,4 Gy GD gezeigt werden konnte [36, 44]. Ein solches Ergebnis wird durch eine geringere Strahlendosis bzw. eine ausschließliche Beckenbestrahlung mit Chemotherapie stark verschlechtert [36, 43]. Gleichzeitig zeigte Rash et al., dass eine Bestrahlung der Paraaortalregion mit ≥ 54 Gy, zu einer Abnahme des Gesamtüberlebens führte. Dies führt zu der Annahme, dass auf die von einigen Autoren empfohlene Dosisescalation bis zu 59,4 Gy bei makroskopischen paraaortalen Lymphknotenmetastasen [14] durch operatives Staging verzichtet und somit die Therapiebelastung gesenkt werden kann. Diese Annahme wird durch die Arbeit von Gouy et al. [25] bestätigt, der eine deutlich verbesserte 2-Jahres-Überlebensrate bei Patientinnen mit mikroskopischen paraaortalen Lymphknotenmetastasen, im Vergleich zu Patientinnen mit makroskopischem Lymphknotenbefall zeigen konnte. In vorliegender Arbeit wurde auf die Differenzierung zwischen makroskopischem und mikroskopischem Lymphknotenbefall mangels detailliert genug ausgeführter pathologischer Befunde verzichtet.

Die simultane Chemotherapie erfolgte mit Cisplatin (40 mg/m² KOF) bzw. bei schlechten Nierenwerten mit Carboplatin (AUC 2 bzw. 1,5) und wurde bei 43 der 44 Patientinnen durchgeführt, wobei bei 6 die Therapie auf Grund von Toxizität vorzeitig beendet werden musste (Tabelle 2).

Die deutliche Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens durch Radiotherapie mit simultaner Chemotherapie, im Vergleich zu alleiniger Radiotherapie, konnte in zahlreichen Publikationen mit vergleichbarer

verabreichteter Dosis gezeigt werden [21, 36, 41, 43, 47, 51]. Trotz allem muss immer wieder der Nutzen der Therapie gegen mögliche starke Nebenwirkungen abgewogen werden [2, 21, 43]. Es zeigt sich aber, dass in vielen Fällen eine akzeptierbare Anzahl an schweren Nebenwirkungen auftritt, die den Nutzen der Therapie eindeutig überwiegen lassen [4, 10, 36, 41, 43].

Ebenso zeigen die neuen schonenden Bestrahlungstechniken wie die IMRT und Tomotherapie, die auch bei einem Großteil der hier ausgewerteten Patientinnen zum Einsatz kamen, deutlich geringere gastrointestinale Nebenwirkungen [47].

Die therapiebedingte Toxizität der kombinierten Radiochemotherapie wurden gemäß den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE, Version 3.0) [49] erfasst. Betrachtet wurden hämatologische, gastrointestinale und urogenitale Toxizität. In der Literatur finden sich unterschiedliche Angaben zu therapiebedingter Toxizität. Manche Autoren beschreiben ausschließlich gastrointestinale Nebenwirkungen [47] oder gar keine radiogene Toxizität [4, 44]. Wie in Tabelle 3 zu erkennen, kam es in vorliegender Arbeit zu einer hämatologischen Akuttoxizität Grad 3 von 22,7%. Das größte Problem war dabei die in 6 (13,6%) Fällen beobachtete Leukopenie. Eine Grad 4 Toxizität wurde nur in einem Fall (2,3%) dokumentiert. Eine Beschreibung der hämatologischen Toxizität konnte in vergleichbaren Arbeiten gefunden werden. Walker et al. [21] beschrieb bei ähnlicher Therapiedosis eine Grad 3-bis 4 Leukopenie in 10,4% der Fälle, wobei es sich hierbei um eine kleinere Patientengruppe (n=19) handelte und nur 68,4% der Patientinnen die komplette geplante Strahlentherapie nach 9 Wochen erhalten hatten [21]. Bei vorliegender Arbeit hatten 43 von 44 Patientinnen nach 9 Wochen die komplette geplante Strahlentherapie und Chemotherapie erhalten und waren somit einer größeren Therapiebelastung ausgesetzt. Small et al. [2] berichteten über ein Vorkommen von Leukopenie mit 62% Grad 3 und 19% Grad 4 nach simultaner Radiochemotherapie, welches eine nicht zu akzeptierende hohe Rate an Nebenwirkungen darstellt. Ebenso kam es bei Kim et al. [14] zu einer hämatologischen Grad 3- und 4 Toxizität von 70%. Malfetano et al. [33] hingegen beobachtete in einem sehr kleinen Patientenkollektiv (n=13) keine schwere (\geq Grad 3) hämatologische Toxizität. Kuji et al. [41] beschrieb eine hämatologische Grad 3 Toxizität von 25% und eine Grad-4-Toxizität von 12,5%, welche vorliegender Arbeit am nächsten kommen, in der insgesamt zufriedenstellende Ergebnisse der hämatologischen Toxizität gezeigt werden konnten.

Bei der nicht-hämatologische Akuttoxizität, war keine Grad 4 Toxizität aufgetreten. Wohingegen in vergleichbaren Arbeiten eine nicht-hämatologische Akuttoxizität Grad 3 und 4 von 12-19% beschrieben wurde [2, 34, 38, 79]. In vorliegender Arbeit kam es zu einer gastrointestinalen (GI) Grad 1 Toxizität von 59,1%, Grad-2 von 15,9% und Grad 3 von nur 4,5 %. Dies zeigt, dass die Therapie mit EFRT selbstverständlich eine Belastung für den Gastrointestinaltrakt darstellt, aber durch moderne organschonende Bestrahlungstechniken und eine Limitierung der Bestrahlungsdosis auf 50,4 Gy in der Paraaortalregion fast ausschließlich leichte Formen (\leq Grad 2) von Nebenwirkungen hervorgerufen werden. Diese Limitierung der paraaortalen Bestrahlungsdosis ist durch das operative Staging möglich, da so nach dem Staging bei keiner Patientin ein makroskopischer Lymphknotenbefall vorlag, der eine eventuelle Dosisescalation erforderlich gemacht hätte. Ganz andere Ergebnisse lieferte Small et al. [2], mit einer Grad 1,2,3,4, Toxizität von 19%, 42,3%, 30,7% und 3,84%, welches eine nicht tolerierbare hohe Rate an Nebenwirkungen darstellt. Dies könnte durch eine breitere Nutzung der IMRT möglicherweise verbessert werden [2]. Diese Vermutung kann durch die Arbeit von Poorvu et al. [47] untermauert werden, der eine niedrige GI- Akuttoxizität mit \leq Grad 3 von 6,5% bei Nutzung von IMRT in der EFRT zeigen konnte.

Eine eher untergeordnete Rolle spielte schwere urogenitale Akuttoxizität. Eine Grad 1, 2 und 3 Toxizität wurde in 22,7%, 15,9% und 2,3% erhoben. So wird deutlich, dass eine zu erwartende Belastung des Urogenitaltraktes vorliegt, aber schwere Nebenwirkung (≥ 3) weitestgehend vermieden werden können. Ähnliche Ergebnisse wurden von Small et al. [2] und Kim et al. [14] mit einer Grad 1 Toxizität von 26,9% und einer geringen Grad 2 Toxizität von 3,8% bzw. Grad 0- 2 Toxizität von 97% und Grad 3 Toxizität von 3- bis 4% beschrieben. In einigen Arbeiten werden ausschließlich gastrointestinale und hämatologische Toxizität betrachtet [21, 41].

Zusammenfassend stehen bei dem Management der akuten Therapiebelastung bei kombinierter Radiochemotherapie schwere hämatologische und gastrointestinale Nebenwirkungen als Therapielimitierung im Vordergrund, welche bei den hier ausgewerteten Patientinnen in einem tolerierbaren Maße beschrieben wurden und dem eindeutigen Nutzen der Therapie, wie oben gezeigt, in der Regel unterzuordnen sind.

Bei der hier ausgewerteten Spättoxizität wurden gastrointestinale und urogenitale Nebenwirkungen beschrieben (Tabelle 4). Vordergründig waren hierbei schwere (≥ 3) urogenitale Nebenwirkungen von 20,9% in Form von Urininkontinenz, Ureterstenosen,

Nierenversagen und Fistelbildung aufgetreten. Dabei führte Letzteres in einem Fall durch folgende Infektion und Sepsis 22 Monate nach Therapiebeginn zum Tode der Patientin (Grad 5 Toxizität). Leichte Spättoxizität, (Grad 1 und 2), traten in 6,9% und 11,6% der Fälle auf. Small et al.[2] beschrieb eine urogenitale Grad 1 und 2 Toxizität von 28% und 12% und zeigte gleichzeitig eine geringe Grad 3 Toxizität von 4%, allerdings bei kleinem Patientenkollektiv (n=25) und einem mittleren Nachbeobachtungszeitraum von nur 17,1 Monaten, welches eine Beurteilung der Spättoxizität nur eingeschränkt zulässt. Kim et al. [14] beschrieb eine späte Grad 3 Toxizität in 9% der Fälle. Allerdings hatten von der geringen Patientenzahl (n=33), 5 Patientinnen keine komplette Bestrahlungstherapie erhalten und bei sieben konnte die Chemotherapie nicht wie geplant beendet werden, so dass die Therapiebelastung deutlich geringer als in vorliegender Arbeit zu werten ist.

Als schwerste gastrointestinale Spättoxizität waren 5 Fälle (11,6%) von Grad 3 Toxizität aufgetreten. Ein besseres Ergebnis der schweren (≥ 3) gastrointestinalen Toxizität zeigte Poorvu et al. [47] mit 6,5%, wobei nur ca. die Hälfte der ausgewerteten Patientinnen eine simultane Chemotherapie erhalten hatten, alle Patientinnen ausschließlich mit organschonender IMRT behandelt wurden und in Folge dessen die Therapiebelastung geringer ausfiel. Small et al. [2] beschrieb nach vergleichbarer Therapie ebenfalls eine gastrointestinale Grad 3 Spättoxizität von 12%, aber es kam zusätzlich noch zu 16% Grad 4 Toxizität. In vorliegender Arbeit konnte keine gastrointestinale Spättoxizität > Grad 3 beobachtet werden.

Aufgetretene Rezidive und Metastasen wurden in lokoregionäre Rezidive, paraaortale Rezidive und distante Metastasen eingeteilt. Ein lokoregionäres Rezidiv, definiert als im kleinen Becken auftretendes Rezidiv, ausgeschlossen paraaortaler und inguinaler Lymphknoten, die wie oben erläutert kontrolliert wurden (Tabelle 1), zeigten sich im Nachbeobachtungszeitraum bei 6 Patientinnen (13,6%). Auffällig war dabei, dass es bei 5 dieser Patientinnen (11,4%) zu einem simultanen lokoregionären Rezidiv und einer Fernmetastasierung gekommen war, welches eine nicht aufzuhaltende Krankheitsprogression vermuten lässt. Anhand der Kaplan-Meier-Kurven lag die geschätzte 2-Jahres-Überlebensrate ohne lokoregionäres Rezidiv bei 89,1% und nach 5-Jahren bei 82,8%. Ein gutes Ansprechen mit wenigen Rezidiven (0- 17%) innerhalb des Bestrahlungsfeldes konnte in zahlreichen vergleichbaren Publikationen gezeigt werden [14, 33, 41, 44] und spricht für eine ausreichend hoch gewählte

Bestrahlungsdosis mit gutem Ansprechen der Tumorerkrankung und vertretbaren Nebenwirkungen. Dies gilt auch für die paraaortale Tumorkontrolle, die bei der untersuchten Patientengruppe abgesehen von einer Patientin, die gleichzeitig eine Fernmetastasierung aufwies, im gesamten Nachbeobachtungszeitraum negativ ausfiel. Dieses erfreuliche Ergebnis mit 98%iger Tumorkontrolle in der Paraaortalregion über den gesamten Nachbeobachtungszeitraum konnte in ähnlichen Arbeiten vergleichbar gezeigt werden [33, 44] und unterstreicht die Wichtigkeit und Effizienz der Bestrahlung im „erweiterten Feld“ (EFRT). So zeigte Jang et al. [36] und Rash et al. [44], dass es mit einer ausreichenden paraaortalen Bestrahlungsdosis ($\geq 50,4$ Gy bzw. ≥ 54 Gy), wie es auch bei den ausgewerteten Patientinnen mit 50,4 Gy GD verschrieben wurde, nur in 0-7% zu paraaortalen Rezidiven im Bestrahlungsfeld kommt. Dieses Ergebnis kann durch eine isolierte Beckenbestrahlung und simultane Chemotherapie nicht erreicht werden [41]. Auch Small et al. [2] zeigte mit 7,7% Rezidiven im kleinen Becken und paraaortal ein gutes Ergebnis. Gleichzeitig zeigt die Arbeit Einschränkungen beim Staging, denn nur 58% der 26 Patienten erhielten ein operatives Staging [2], so dass durch die ungenügende Sensitivität von CT und MRT, wie oben beschrieben, von einer gewissen Anzahl von Patientinnen mit falsch-positivem Lymphknotenbefall auszugehen ist. Diese Tatsache wiederum beeinflusst die Ergebnisse des Krankheitsverlaufs positiv und stellt eine mögliche Erklärung der niedrigen Rezidivrate dar. Außerdem wurden nicht ausschließlich Patientinnen mit paraaortalem Lymphknotenbefall betrachtet, sondern auch 19,9% mit ausschließlichem Befall der iliakalen Lymphknoten, die ebenfalls keine vergleichbare Prognose aufweisen.

Abgesehen vom Bestrahlungsfeld und der verschriebenen Dosis wurde von Gouy et al. [25] und Leblanc et al. [4] gezeigt, dass durch die operative Lymphadenektomie die paraaortale Tumorkontrolle signifikant verbessert werden konnte. Diese Beobachtung wurde von Small et al. [2] nicht bestätigt, aber diese Arbeit ist begrenzt in ihrer Aussagekraft zur Darstellung solcher Signifikanzen, bedingt durch die kleine Anzahl der ausgewerteten Patientinnen mit operativem Staging (n=15) [2].

Zusammenfassend konnte bei vorliegender Arbeit eine sehr gute lokoregionäre Kontrolle und eine brillante paraaortale Tumorkontrolle erzielt werden, die Hoffnung macht auf gute Therapieoptionen mit operativem Staging und kombinierter

Radiochemotherapie auch bei solch fortgeschrittenem Primärbefund des Zervixkarzinoms.

Das geschätzte fernmetastasenfreie-Überleben lag nach 2 Jahren bei 64% und nach 5 Jahren bei 34%. 21 (47,7%) der 44 Patientinnen wiesen nach mittleren 16 Monaten eine Fernmetastastasierung auf. Ausgenommen aus der Wertung als Fernmetastasierung waren paraaortalen Lymphknotenmetastasen, welche separat betrachtet wurden. Von diesen 21 Patientinnen hatte sich, wie schon oben erläutert, in 5 Fällen (11,4%) eine simultane lokale Progression gezeigt. Bei der Fernmetastasierung handelte es sich hauptsächlich um Peritonealkarzinosen und Lebermetastasen. Diese Zahlen machen die Aggressivität der Grunderkrankung deutlich und weisen im Zusammenhang mit den sehr guten lokalen und paraaortalen Ergebnissen darauf hin, dass es weiterer Forschung im Gebiet einer noch zielgerichteteren Chemotherapie bedarf, die eine weitere Verbesserung der Ergebnisse in der distanten Metastasierung erzielt. Trotzdem sind die vorliegenden Ergebnisse zufriedenstellend und vergleichbar mit einer ähnlichen Arbeit von Walker et al., der ebenso operatives Staging anwandte [21]. Die Arbeiten von Jang et al. [36] und Kuji et al. [41], zeigten etwas bessere Ergebnisse beim geschätzten fernmetastasenfreien-Überleben mit 67,5% und 70,8% nach 3 Jahren, allerdings ohne vorangegangenes operatives Staging, wodurch es zu einer sehr wahrscheinlichen Prognoseverbesserung durch falsch-positiv diagnostizierte paraaortale Lymphknoten kommt, die wie oben beschrieben durch die geringe Sensitivität von CT und MRT die Ergebnisse entscheidend verbessern können. Ganz andere Ergebnisse lieferte Small et al. [2] mit nur 15,4% Fernmetastasierung ohne operatives Staging, allerdings eingeschränkt durch ein hohes Nicht-Ansprechen der primären Therapie auf die regionalen und paraaortalen Lymphknoten von 38,5%, welche somit nicht mehr in die primäre Fernmetastasierungsrate eingegangen waren. Eine niedrigere Fernmetastasierungsrate mit 27,3% nach 32,9 Monaten mittleren Nachbeobachtungszeitraum mit operativem Staging und kombinierter Radiochemotherapie bei primär paraaortal metastasiertem Zervixkarzinom zeigte Leblanc et al. [4] mit seiner Arbeit. Auffällig ist dabei aber eine gleichzeitig hohe Lokal- und simultane Lokal- und Fern Rezidivrate mit 31,8%.

Insgesamt konnte gezeigt werden, dass auch bei einem fortgeschrittenen Primärbefund, wie er bei primärer paraaortaler Metastasierung des Zervixkarzinoms vorliegt, die Fernmetastasierungsrate nach kombinierter Radiochemotherapie mit Cisplatin

zufriedenstellend ist, wenngleich eine Verbesserung der Chemotherapie die Prognose deutlich steigern würde, da distante Metastasen immer noch die größte Therapieherausforderung darstellen [45, 51].

So konnte zusammenfassend aus allen lokoregionären- sowie paraaortalen Rezidiven und distanten Metastasen ein geschätztes krankheitsfreies Überleben (DFS) von 61,4% nach 2 Jahren und von 29,1% nach 5 Jahren beschrieben werden (Abbildung 14). Dies konnte eine Verbesserung gegenüber vergleichbaren Arbeiten zeigen. So beschrieb Small et al. [2] in einem sehr geringen Nachbeobachtungszeitraum von nur 12 Monaten, ein geschätztes krankheitsfreies Überleben (DFS) von 50%. Dabei hatten von den 26 untersuchten Patientinnen nur 15 (58%) ein operatives Staging erhalten, welches eigentlich, wie oben erwähnt, bessere Ergebnisse im DFS erwarten ließe. Andererseits sprechen die erfreulichen Ergebnisse vorliegender Arbeit für einen zusätzlichen prognoseverbessernden Effekt durch eine systematische pelvine und paraaortale Lymphadenektomie, welcher auch in der Literatur zu finden ist [25]. Auch Rash et al. [44] zeigte nach 2 Jahren ein geschätztes DFS von 50%, welches nach 4 Jahren immer noch bei 50% lag. Eingeschränkt wird die Arbeit durch die geringe Anzahl der Patienten (n=18), einen kurzen Nachbeobachtungszeitraum von mittleren 18,7 Monaten und ausschließlich bildgebende Diagnostik mit CT und MRT, welches die Vergleichbarkeit einschränkt. Ein ähnliches Ergebnis wie in vorliegender Arbeit zeigte Morice et al. [30] mit einem geschätzten 3-Jahres-Krankheitsfreiem-Überleben von 34% nach systematischer pelviner und paraaortaler Lymphadenektomie, welches bei den hier ausgewerteten Patientinnen nach 3 Jahren bei 38,8% lag.

Insgesamt konnten sehr gute Ergebnisse, auch im aktuellen Literaturvergleich, für das prognoseentscheidende krankheitsfreie Überleben gezeigt werden, welches den Erfolg einer stadienadaptierten Therapie mit kombinierter Radiochemotherapie auch bei fortgeschrittenem Zervixkarzinom deutlich macht.

Ebenso gute Ergebnisse konnten durch die angewandte Therapie beim Gesamtüberleben (OS) erreicht werden. Dieses lag nach 2 Jahren bei geschätzten 68,4%, nach 3 Jahren bei 63,1% und nach 5 Jahren bei 54,1%. Bei den 11 eingetretenen Todesfällen handelte es sich in 9 Fällen um tumorbedingtes Versterben durch Krankheitsprogression, in einem Fall um eine therapiebedingte Sepsis nach vesiko-vaginaler Fistel mit letalem Ausgang und um eine Lungenarterienembolie. Ebenso, wie schon erwähnt, ist bei der Betrachtung des OS wichtig, ob ein operatives

Staging bzw. eine Biopsie gesicherte Diagnostik des paraaortalen Lymphknotenbefalls vorlag oder eine ausschließlich mit MRT oder CT durchgeführte Diagnostik angewendet worden war. Diese Unsicherheit durch ungenaue radiologische Diagnostik konnte bei vorliegender Arbeit durch komplett durchgeführtes operatives Staging bzw. Biopsie bei ausnahmslos allen Patientinnen ausgeschlossen werden. Ähnlich durchgeführte Studien, die eine laparoskopische Lymphadenektomie beinhalteten, zeigten ausgenommen der Arbeit von Malfetano et al. [33], welche leicht bessere Ergebnisse zeigte, durchgängig schlechtere Zahlen beim Gesamtüberleben. So beschrieb Malfetano et al. [33] ein 3-Jahres-Gesamtüberleben nach laparoskopischem Staging von 69,3% vs. 63,1% in vorliegender Arbeit, allerdings nur für ein sehr kleines Patientenkollektiv mit n=15. Morice et al. zeigte ebenso nach operativem Staging eine OS nach 3 Jahren von nur 35%. Kim et al. [14] zeigte nach biopsie-gesichertem primären paraaortalem Lymphknotenbefall eine 5-Jahresüberlebensrate von 42% vs. 54,1% in vorliegender Arbeit.

Weitere Studien, bei denen ausschließlich ein klinisches Staging durchgeführt worden war, zeigten wie oben erwähnt zu erwartende bessere Ergebnisse mit 78% OS nach 2 Jahren [44] und 72% nach 3 Jahren [41]. Jang et al. beschrieb ein OS von 44,3% nach 2,5 Jahren [36], wobei bei dieser Arbeit nur 75% der Patienten eine simultane Chemotherapie erhalten hatten. Die restlichen 25%, welche eine alleinige Radiotherapie erhielten, beeinflussten das Ergebnis negativ, da sie ein signifikant schlechteres Überleben zeigten [36].

Zusammenfassend konnten in vorliegender Arbeit ein gutes Gesamtüberleben gezeigt werden, welches trotz des schwerwiegenden Primärbefundes Hoffnung für gute Therapieoptionen lässt.

6 Zusammenfassung

Das Ziel vorliegender Arbeit war die Auswertung eines homogen diagnostizierten Patientenkollektivs mit primär paraaortal metastasiertem Zervixkarzinom. Voraussetzung war die histologische Sicherung des paraaortalen Lymphknotenbefalls mittels operativem Staging oder Biopsie. In vielen Arbeiten konnte bereits gezeigt werden, dass die bildgebenden Verfahren wie MRT und (PET)-CT keine zufriedenstellenden Ergebnisse bei der Detektion befallener pelviner und paraaortaler Lymphknoten liefern können. Nach einheitlichem Staging wurde bei allen Patientinnen eine stadienadaptierte Therapie mit einer kombinierten Radiochemotherapie durchgeführt. Homogene Auswertungen zu primär paraaortal metastasiertem Zervixkarzinom mit operativer Diagnostik und einheitlichem therapeutischem Ansatz finden sich selten in der Literatur und dementsprechend kommt es zu einer breiten Streuung der publizierten Ergebnisse und der beschriebenen therapiebedingten Toxizität.

Ausgewertet wurden 44 Patientinnen, welche zwischen August 2003 und Februar 2014 mit der Diagnose eines primär paraaortal metastasierten Zervixkarzinoms in der Charité behandelt worden waren. Bei allen Patientinnen war eine histologische Sicherung des Lymphknotenbefalls durchgeführt worden. Dafür erfolgte entweder ein operatives Staging mit laparoskopischer transperitonealer pelviner und paraaortaler Lymphadenektomie oder eine CT- gestützte Punktion der suspekten Lymphknoten. Therapeutisch wurde eine Radiotherapie mit „Erweiterter-Feld-Bestrahlung“ (EFRT), eine simultane Chemotherapie und eine anschließende Brachytherapie angewandt. Es wurden diverse Patientencharakteristika wie Alter, Lymphgefäß- und Blutgefäßeinbrüche, Grading, Histologie, Tumorgröße, FIGO-Stadien, sowie pelviner- und paraaortaler Lymphknotenbefall betrachtet. Zur Beurteilung des Therapieablaufes wurden Therapieplanung, Therapiebeginn, Therapiedauer, verabreichte Strahlendosis und Dosierung der Chemotherapie erläutert. Des Weiteren wurden alle aufgetretenen therapiebedingten Nebenwirkungen gemäß der „Common Terminology Criteria for Adverse Events“ (CTCAE, Version 3.0) dokumentiert. Unterschieden wurde dabei zwischen Akuttoxizität, welche vom ersten Tag der Behandlung bis zum 90. Tag nach Therapiebeginn aufgetreten war, und Spättoxizität, welche sich ab dem 91. Tag nach

Therapiebeginn manifestierte. Als Akuttoxizität wurde gastrointestinale, hämatologische und urogenitale Toxizität erfasst. Bei der Spättoxizität wurden gastrointestinale und urogenitale Nebenwirkungen dokumentiert. Aufgetretene Lokalrezidive, paraaortale Rezidive, Fernmetastasen, das krankheitsfreie Überleben (DFS) und das Gesamtüberleben (OS) wurden beschrieben und anhand von Kaplan-Meier-Kurven graphisch dargestellt.

Die diagnostischen Maßnahmen wurden bei 40 Patientinnen mittels laparoskopischer transperitonealer pelviner und paraortaler Lymphadenektomie und bei 4 Patientinnen durch eine CT-gestützte Punktion durchgeführt. Dabei verliefen sowohl das operative Staging als auch die Punktion komplikationslos. Bei allen 40 operierten Patientinnen wurden in der pelvinen, ebenso wie in der paraortalen Region durchschnittlich 17 Lymphknoten entnommen. Befallen waren im Mittel 6,7 der pelvinen und 6,5 der paraortalen Lymphknoten. Die erhobenen Patientencharakteristika zeigten ein mittleres Erkrankungsalter von 50 Jahren, positive Lymphgefäßeinbrüche (L1) von 43% und positive Blutgefäßeinbrüche (V1) von 23%. Histologisch lagen in 82% ein Plattenepithelkarzinom und in 18% ein Adenokarzinom vor. Beim Grading zeigten 64% einen Differenzierungsgrad von G2 und 36% von G3. Die Tumorgröße betrug bei 84% >4cm und das FIGO-Stadium reichte von FIGO IIA- bis IVA, mit 64% FIGO-Stadium IIB. Vor Therapiebeginn wurden jeder Patientin in einem ausführlichen Aufklärungsgespräch die therapeutischen Möglichkeiten und Risiken erläutert. Nach Bedenkzeit und Einwilligung erfolgte die Therapieplanung bei allen 44 Patientinnen durch ein Bestrahlungsplanungs-CT (CT-Scanner Light Speed®, GE Health Care, General Electronic Company, NYSE, GE), mit Konturierung der Risikoorgane und Festlegung der Zielvolumina. Der Zervixtumor wurde mit 1,8- 50,4 Gy bestrahlt. Für die Parametrien erfolgte beidseits ein Boost entweder mit 1,8 Gy Einzeldosis (ED) bis 9,0 Gy Gesamtdosis (GD) zusätzlich zu den bereits applizierten 50,4 Gy bzw. als simultan integrierter Boost bei Anwendung der modernen Techniken mit 2,12 Gy ED bis 59,36 Gy GD in den beiden Parametranregionen. Die paraaortale Region wurde bei allen 44 Patientinnen mit ED von 1,8 Gy, bis zu einer GD von 50,4 Gy bestrahlt. Simultan erhielten 38 der Patientinnen eine Chemotherapie mit Cisplatin in einer Dosierung von 40 mg/m²/KOF und 5 eine Chemotherapie mit Carboplatin mit einer Dosierung von AUC 1,5- 2 pro Woche. Ab der 3. Woche nach Therapiebeginn wurde eine MRT-gesteuerte Brachytherapie begonnen, bei der in 5- 6 Sitzungen mit einer ED von 5 Gy intrakavitär

bestrahlt wurde. Die Therapiedauer erstreckte sich im Durchschnitt über 48 Tage. Der Nachbeobachtungszeitraum reichte von 30- 76 Monaten, mit durchschnittlichen 25,1 Monaten. Eine Akuttoxizität war bei 89% der Patientinnen aufgetreten. Dabei kam es zu keinem Auftreten sehr schwerer (>Grad 3 Toxizität) gastrointestinaler und urogenitaler Nebenwirkungen. Es wurde ein Fall von hämatologischer Grad-4-Toxizität verzeichnet. Ein Auftreten von Spättoxizität wurde bei 21 (48%) der Patientinnen beschrieben. Dabei handelte es sich um 20 Fälle von \leq Grad 3 Toxizität und einen Fall von Grad 5 Toxizität. Letztere Patientin entwickelte eine vesiko-vaginale Fistel und verstarb 22 Monate nach Therapiebeginn an einer Sepsis. Gute Ergebnisse konnten in der lokalen Rezidivrate, definiert als alle im kleinen Becken aufgetretenen Rezidive, gezeigt werden. So konnte eine geschätzte lokalrezidivfreie-Überlebensrate von 89,1% nach 2 Jahren und von 83% nach 5 Jahren gezeigt werden. Ebenso ausgezeichnet zeigte sich die paraaortale-rezidivfreie-Überlebensrate mit geschätzten 98% nach 5 Jahren. Eine Fernmetastasierung war bei 21 (48%) der behandelten Patientinnen aufgetreten. Dabei war es am Häufigsten zum Auftreten von Lungenmetastasen und Peritonealkarzinose gekommen. Insgesamt zeigte sich eine geschätzte fernmetastasenfreie-Überlebensrate von 64% nach 2 Jahren und von 34% nach 5 Jahren. Mit allen aufgetretenen Rezidiven und Metastasen konnte ein geschätztes krankheitsfreies-Überleben von 61,4% nach 2 Jahren und 29% nach 5 Jahren gezeigt werden. Die Gesamtüberlebensrate betrug geschätzte 68,4% nach 2 Jahren und 54% nach 5 Jahren.

In vorliegender Arbeit konnte durch die diagnostische laparoskopische pelvine und paraaortale Lymphadenektomie (n=40) bzw. Biospie (n=4) eine homogene Gruppe von 44 Patientinnen mit ausschließlich histologisch gesichertem primärem paraaortalem Lymphknotenbefall bei Zervixkarzinom betrachtet werden. Diese Auswertung ist in Bezug auf Homogenität in Diagnostik und Therapie sowie der Größe des Patientenkollektivs einmalig in der Literatur. Alle Patientinnen hatten eine dem Tumorstadium optimal angepasste Therapie in Form einer kombinierten Radiochemotherapie erhalten, welches durch alleiniges klinisches Staging nach FIGO-Klassifikation nicht erreicht werden kann. Die Therapie wies insgesamt eine gute Verträglichkeit und eine brillante lokoregionäre und paraaortale Tumorkontrolle auf. Auch für die Fernmetastasierungsrate sowie das krankheitsfreie-Überleben und das Gesamtüberleben konnten gute Ergebnisse gezeigt werden. Trotz allem stellt die Fernmetastasierungsrate auch in vergleichbaren Arbeiten den größten

überlebenslimitierenden Faktor dar und es bedarf neben der Etablierung einer besseren primären Diagnostik zur Einschätzung der Tumorausdehnung weiterer Forschung bei der Entwicklung effektiver, aber nicht weniger verträglicher systemischer Therapien zur Reduktion der distanten Metastasen.

Abkürzungsverzeichnis

3D4FT	3-dimensionale-4-Feldertechnik
bzw.	beziehungsweise
CER	Zervix
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DJ	Doppel-J
ED	Einzel dosis
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics
GI	Gastrointestinal
GD	Gesamtdosis
GU	Urogenital
Gy	Gray
HAEM	Hämatologisch
IMRT	Intensitätsmodulierte Radiotherapie
KOF	Körperoberfläche
LK	Lymphknoten
MRT	Magnetresonanztomographie
PAO	Paraaortales Bestrahlungsfeld
SAP	Systeme, Anwendungen und Produkte in der Datenverarbeitung
WHO	World Health Organisation

Literaturverzeichnis

- 1 Dizon DS, Mackay HJ, Thomas GM, Werner TL, Kohn EC, Hess D, Rose PG, Covens AL: State of the science in cervical cancer: Where we are today and where we need to go. *Cancer* 2014;120:2282-2288.
- 2 Small W, Winter K, Levenback C, Iyer R, Gaffney D, Asbell S, Erickson B, Jhingran A, Greven K: 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.
- 3 Benedetti Panici P, Basile S, Angioli R: Pelvic and aortic lymphadenectomy in cervical cancer: The standardization of surgical procedure and its clinical impact. *Gynecol Oncol* 2009;113:284-290.
- 4 Leblanc E, Narducci F, Frumovitz M, Lesoin A, Castelain B, Baranzelli MC, Taieb S, Fournier C, Querleu D: Therapeutic value of pretherapeutic extraperitoneal laparoscopic staging of locally advanced cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 2007;105:304-311.
- 5 Beckmann MW, Mallmann P, et.al.: Interdisziplinäre s2-leitlinien für die diagnostik und therapie des Zervixkarzinoms. www.krebsgesellschaft.de/download/II_zervix.pdf, 2008.
- 6 www.krebsdaten.de
- 7 Noh JM, Park W, Kim YS, Kim JY, Kim HJ, Kim J, Kim JH, Yoon MS, Choi JH, Yoon WS, Huh SJ: Comparison of clinical outcomes of adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma in uterine cervical cancer patients receiving surgical resection followed by radiotherapy: A multicenter retrospective study (krog 13-10). *Gynecol Oncol* 2014;132:618-623.
- 8 Park JY, Kim DY, Kim JH, Kim YM, Kim YT, Nam JH: Outcomes after radical hysterectomy in patients with early-stage adenocarcinoma of uterine cervix. *Br J Cancer* 2010;102:1692-1698.
- 9 Mabuchi S, Okazawa M, Matsuo K, Kawano M, Suzuki O, Miyatake T, Enomoto T, Kamiura S, Ogawa K, Kimura T: Impact of histological subtype on survival of patients with surgically-treated stage ia2-iiB cervical cancer: Adenocarcinoma versus squamous cell carcinoma. *Gynecol Oncol* 2012;127:114-120.
- 10 Marnitz S KC, Roth C et al: Is there a benefit of pretreatment laparoscopic transperitoneal surgical staging in patients with advanced cervical cancer? *Gynecologic Oncology* 2005;99:536-544.
- 11 www.figo.org
- 12 Creasman WT, Kohler MF: Is lymph vascular space involvement an independent prognostic factor in early cervical cancer? *Gynecol Oncol* 2004;92:525-529.

- 13 Fagotti A, Fanfani F, Longo R, Legge F, Mari A, Gagliardi ML, Scambia G: Which role for pre-treatment laparoscopic staging? *Gynecol Oncol* 2007;107:S101-105.
- 14 Kim YS, Kim JH, Ahn SD, Lee SW, Shin SS, Nam JH, Kim YT, Kim YM, Choi EK: High-dose extended-field irradiation and high-dose-rate brachytherapy with concurrent chemotherapy for cervical cancer with positive para-aortic lymph nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:1522-1528.
- 15 Selman TJ, Mann C, Zamora J, Appleyard TL, Khan K: Diagnostic accuracy of tests for lymph node status in primary cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2008;178:855-862.
- 16 Lai CH, Huang KG, Hong JH, Lee CL, Chou HH, Chang TC, Hsueh S, Huang HJ, Ng KK, Tsai CS: Randomized trial of surgical staging (extraperitoneal or laparoscopic) versus clinical staging in locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2003;89:160-167.
- 17 Beriwal S, Gan GN, Heron DE, Selvaraj RN, Kim H, Lalonde R, Kelley JL, Edwards RP: 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.
- 18 Marnitz S, Köhler C, Affonso RJ, Schneider A, Chiantera V, Tsounoda A, Vercellino F: Validity of laparoscopic staging to avoid adjuvant chemoradiation following radical surgery in patients with early cervical cancer. *Oncology* 2012;83:346-353.
- 19 Gil-Moreno A, Díaz-Feijoo B, Pérez-Benavente A, del Campo JM, Xercavins J, Martínez-Palones JM: Impact of extraperitoneal lymphadenectomy on treatment and survival in patients with locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2008;110:S33-35.
- 20 Ramirez PT, Milam MR: Laparoscopic extraperitoneal paraaortic lymphadenectomy in patients with locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2007;104:9-12.
- 21 Walker JL, Morrison A, DiSilvestro P, von Gruenigen VE, Group GO: A phase i/ii study of extended field radiation therapy with concomitant paclitaxel and cisplatin chemotherapy in patients with cervical carcinoma metastatic to the para-aortic lymph nodes: A gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 2009;112:78-84.
- 22 Tsai CS, Lai CH, Chang TC, Yen TC, Ng KK, Hsueh S, Lee SP, Hong JH: A prospective randomized trial to study the impact of pretreatment fdg-pet for cervical cancer patients with mri-detected positive pelvic but negative para-aortic lymphadenopathy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:477-484.
- 23 Lazzari R, Cecconi A, Jereczek-Fossa BA, Travaini LL, Dell' Acqua V, Cattani F, Rizzo S, Fodor C, Landoni F, Orecchia R: The role of [(18)f]fdg-pet/ct in staging

- and treatment planning for volumetric modulated rapidarc radiotherapy in cervical cancer: Experience of the european institute of oncology, milan, italy. *Ecancelmedicalscience* 2014;8:405.
- 24 Leblanc E, Gauthier H, Querleu D, Ferron G, Zerdoud S, Morice P, Uzan C, Lumbroso S, Lecuru F, Bats AS, Ghazzar N, Bannier M, Houvenaeghel G, Brenot-Rossi I, Narducci F: Accuracy of 18-fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography in the pretherapeutic detection of occult para-aortic node involvement in patients with a locally advanced cervical carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2011;18:2302-2309.
 - 25 Gouy S MP, Narducci F et al.: Nodal-staging surgery for locally advanced cervical cancer in the era of pet. *The Lancet Oncology* 2012;13:212-220.
 - 26 Brockbank E, Kokka F, Bryant A, Pomel C, Reynolds K: Pre-treatment surgical para-aortic lymph node assessment in locally advanced cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;3:CD008217.
 - 27 Ghezzi F, Cromi A, Serati M, Uccella S, Formenti G, Bogani G, Vanoli P: Radiation-induced bowel complications: Laparoscopic versus open staging of gynecologic malignancy. *Ann Surg Oncol* 2011;18:782-791.
 - 28 Fastrez M, Goffin F, Vergote I, Vandromme J, Petit P, Leunen K, Degueldre M: Multi-center experience of robot-assisted laparoscopic para-aortic lymphadenectomy for staging of locally advanced cervical carcinoma. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2013;92:895-901.
 - 29 Hertel H, Köhler C, Elhawary T, Michels W, Possover M, Schneider A: Laparoscopic staging compared with imaging techniques in the staging of advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2002;87:46-51.
 - 30 Morice P, Castaigne D, Pautier P, Rey A, Haie-Meder C, Leblanc M, Duvillard P: Interest of pelvic and paraaortic lymphadenectomy in patients with stage ib and ii cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 1999;73:106-110.
 - 31 Berman ML, Keys H, Creasman W, DiSaia P, Bundy B, Blessing J: Survival and patterns of recurrence in cervical cancer metastatic to periaortic lymph nodes (a gynecologic oncology group study). *Gynecol Oncol* 1984;19:8-16.
 - 32 Zhang G, He F, Fu C, Zhang Y, Yang Q, Wang J, Cheng Y: Definitive extended field intensity-modulated radiotherapy and concurrent cisplatin chemosensitization in the treatment of ib2-iiib cervical cancer. *J Gynecol Oncol* 2014;25:14-21.
 - 33 Malfetano JH, Keys H: Aggressive multimodality treatment for cervical cancer with paraaortic lymph node metastases. *Gynecol Oncol* 1991;42:44-47.
 - 34 Varia MA, Bundy BN, Deppe G, Mannel R, Averette HE, Rose PG, Connelly P: Cervical carcinoma metastatic to para-aortic nodes: Extended field radiation therapy with concomitant 5-fluorouracil and cisplatin chemotherapy: A

- gynecologic oncology group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:1015-1023.
- 35 Stryker JA, Mortel R: Survival following extended field irradiation in carcinoma of cervix metastatic to para-aortic lymph nodes. *Gynecol Oncol* 2000;79:399-405.
- 36 Jang H, Chun M, Cho O, Heo JS, Ryu HS, Chang SJ: Prognostic factors and treatment outcome after radiotherapy in cervical cancer patients with isolated para-aortic lymph node metastases. *J Gynecol Oncol* 2013;24:229-235.
- 37 Grigsby PW, Perez CA, Chao KS, Herzog T, Mutch DG, Rader J: Radiation therapy for carcinoma of the cervix with biopsy-proven positive para-aortic lymph nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49:733-738.
- 38 Grigsby PW, Lu JD, Mutch DG, Kim RY, Eifel PJ: Twice-daily fractionation of external irradiation with brachytherapy and chemotherapy in carcinoma of the cervix with positive para-aortic lymph nodes: Phase ii study of the radiation therapy oncology group 92-10. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41:817-822.
- 39 Eifel PJ, Winter K, Morris M, Levenback C, Grigsby PW, Cooper J, Rotman M, Gershenson D, Mutch DG: Pelvic irradiation with concurrent chemotherapy versus pelvic and para-aortic irradiation for high-risk cervical cancer: An update of radiation therapy oncology group trial (rtog) 90-01. *J Clin Oncol* 2004;22:872-880.
- 40 Chung YL, Jian JJ, Cheng SH, Hsieh CI, Tan TD, Chang HJ, Hung CF, Horng CF, Soong T, Tsou MH: Extended-field radiotherapy and high-dose-rate brachytherapy with concurrent and adjuvant cisplatin-based chemotherapy for locally advanced cervical cancer: A phase i/ii study. *Gynecol Oncol* 2005;97:126-135.
- 41 Kuji S, Hirashima Y, Komeda S, Tanaka A, Abe M, Takahashi N, Takekuma M, Asakura H, Harada H, Nishimura T: Feasibility of extended-field irradiation and intracavitary brachytherapy combined with weekly cisplatin chemosensitization for ib2-iiib cervical cancer with positive paraaortic or high common iliac lymph nodes: A retrospective review. *Int J Clin Oncol* 2014;19:341-347.
- 42 www.krebsinformationsdienst.de
- 43 Wu SY, Huang EY, Chanchien CC, Lin H, Wang CJ, Sun LM, Chen HC, Fang FM, Hsu HC, Huang YJ: Prognostic factors associated with radiotherapy for cervical cancer with computed tomography-detected para-aortic lymph node metastasis. *J Radiat Res* 2014;55:129-138.
- 44 Rash DL, Lee YC, Kashfi A, Durbin-Johnson B, Mathai M, Valicenti R, Mayadev JS: Clinical response of pelvic and para-aortic lymphadenopathy to a radiation boost in the definitive management of locally advanced cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;87:317-322.
- 45 Huang EY, Wang CJ, Chen HC, Fang FM, Huang YJ, Wang CY, Hsu HC: Multivariate analysis of para-aortic lymph node recurrence after definitive

- radiotherapy for stage ib-iva squamous cell carcinoma of uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:834-842.
- 46 Rajagopalan MS, Beriwal S: Para-aortic nodal irradiation: Practical concerns for the radiation oncologist. *J Clin Oncol* 2014;32:357.
- 47 Poorvu PD, Sadow CA, Townamchai K, Damato AL, Viswanathan AN: Duodenal and other gastrointestinal toxicity in cervical and endometrial cancer treated with extended-field intensity modulated radiation therapy to paraaortic lymph nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85:1262-1268.
- 48 Chatani M, Matayoshi Y, Masaki N, Narumi Y, Teshima T, Inoue T: Prophylactic irradiation of para-aortic lymph nodes in carcinoma of the uterine cervix. A prospective randomized study. *Strahlenther Onkol* 1995;171:655-660.
- 49 <http://www.Eortc.Be/services/doc/ctc/ctcaev3.Pdf>,
- 50 Simpson DR, Song WY, Moiseenko V, Rose BS, Yashar CM, Mundt AJ, Mell LK: Normal tissue complication probability analysis of acute gastrointestinal toxicity in cervical cancer patients undergoing intensity modulated radiation therapy and concurrent cisplatin. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:e81-86.
- 51 Kim HJ, Ha SW, Wu HG: Treatment outcomes and prognostic factors in uterine cervical cancer patients treated with postoperative extended field radiation therapy. *J Gynecol Oncol* 2009;20:227-231.
- 52 Small W, Mell LK, Anderson P, Creutzberg C, De Los Santos J, Gaffney D, Jhingran A, Portelance L, Schefter T, Iyer R, Varia M, Winter K, Mundt AJ: Consensus guidelines for delineation of clinical target volume for intensity-modulated pelvic radiotherapy in postoperative treatment of endometrial and cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71:428-434.
- 53 Grigsby PW, Heydon K, Mutch DG, Kim RY, Eifel P: Long-term follow-up of rtog 92-10: Cervical cancer with positive para-aortic lymph nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:982-987.
- 54 <http://www.sap.com/germany/index.Epx>,
- 55 Roland F, Ruth L: *Klinische radiologie mit repetitorium*. De Gruyter Lehrbuch, 1992.
- 56 http://frauenklinik.Charite.De/behandlung/gebaermutterhalskrebs/unser_cervix-centrum/klinische_forschung/,
- 57 www.Report63-icru.De,
- 58 Kavanagh BD, Pan CC, Dawson LA, Das SK, Li XA, Ten Haken RK, Miften M: Radiation dose-volume effects in the stomach and small bowel. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:S101-107.

- 59 Dimopoulos JC, Petrow P, Tanderup K, Petric P, Berger D, Kirisits C, Pedersen EM, van Limbergen E, Haie-Meder C, Pötter R: Recommendations from gynaecological (gyn) gec-estro working group (iv): Basic principles and parameters for mr imaging within the frame of image based adaptive cervix cancer brachytherapy. *Radiother Oncol* 2012;103:113-122.
- 60 Pötter R, Haie-Meder C, Van Limbergen E, Barillot I, De Brabandere M, Dimopoulos J, Dumas I, Erickson B, Lang S, Nulens A, Petrow P, Rownd J, Kirisits C, Group GEW: Recommendations from gynaecological (gyn) gec-estro working group (ii): Concepts and terms in 3d image-based treatment planning in cervix cancer brachytherapy-3d dose volume parameters and aspects of 3d image-based anatomy, radiation physics, radiobiology. *Radiother Oncol* 2006;78:67-77.
- 61 <http://www-01.ibm.com/software/de/analytics/spss/products/statistics/>,
- 62 <http://office.microsoft.com/de-de/word/>,
- 63 Marnitz S, Lukarski D, Köhler C, Wlodarczyk W, Ebert A, Budach V, Schneider A, Stromberger C: Helical tomotherapy versus conventional intensity-modulated radiation therapy for primary chemoradiation in cervical cancer patients: An intraindividual comparison. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:424-430.
- 64 <http://radioonkologie.charite.de/strahlentherapie/therapieablauf/bestrahlungsplanung/>,
- 65 Grigsby PW, Heydon K, Mutch DG, Kim RY, Eifel P: Long-term follow-up of rtog 92-10: Cervical cancer with positive para-aortic lymph nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:982-987.
- 66 Hancke K, Heilmann V, Straka P, Kreienberg R, Kurzeder C: Pretreatment staging of cervical cancer: Is imaging better than palpation?: Role of ct and mri in preoperative staging of cervical cancer: Single institution results for 255 patients. *Ann Surg Oncol* 2008;15:2856-2861.
- 67 Hricak H, Lacey CG, Sandles LG, Chang YC, Winkler ML, Stern JL: Invasive cervical carcinoma: Comparison of mr imaging and surgical findings. *Radiology* 1988;166:623-631.
- 68 Kim SH, Kim SC, Choi BI, Han MC: Uterine cervical carcinoma: Evaluation of pelvic lymph node metastasis with mr imaging. *Radiology* 1994;190:807-811.
- 69 Sheu MH, Chang CY, Wang JH, Yen MS: Preoperative staging of cervical carcinoma with mr imaging: A reappraisal of diagnostic accuracy and pitfalls. *Eur Radiol* 2001;11:1828-1833.
- 70 Possover M, Krause N, Kühne-Heid R, Schneider A: Value of laparoscopic evaluation of paraaortic and pelvic lymph nodes for treatment of cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:806-810.

- 71 Köhler C, Klemm P, Schau A, Possover M, Krause N, Tozzi R, Schneider A: 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.
- 72 Gold MA, Tian C, Whitney CW, Rose PG, Lanciano R: Surgical versus radiographic determination of para-aortic lymph node metastases before chemoradiation for locally advanced cervical carcinoma: A gynecologic oncology group study. *Cancer* 2008;112:1954-1963.
- 73 Odunsi KO, Lele S, Ghamande S, Seago P, Driscoll DL: The impact of pre-therapy extraperitoneal surgical staging on the evaluation and treatment of patients with locally advanced cervical cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 2001;22:325-330.
- 74 Marchiolé P, Buénerd A, Benchaib M, Nezhat K, Dargent D, Mathevet P: Clinical significance of lympho vascular space involvement and lymph node micrometastases in early-stage cervical cancer: A retrospective case-control surgico-pathological study. *Gynecol Oncol* 2005;97:727-732.
- 75 Zhang Y, Yan M, He J, Sun J, Sun X: Significant effects of lymph and blood vascular invasion on the prognosis of early-stage cervical squamous cell carcinoma. *J Obstet Gynaecol Res* 2010;36:1015-1022.
- 76 Sniadecki M, Sawicki S, Wojtylak S, Liro M, Wydra D: Clinical feasibility and diagnostic accuracy of detecting micrometastatic lymph node disease in sentinel and non-sentinel lymph nodes in cervical cancer: Outcomes and implications. *Ginekol Pol* 2014;85:10-13.
- 77 Chung HH, Lee S, Sim JS, Kim JY, Seo SS, Park SY, Roh JW: Pretreatment laparoscopic surgical staging in locally advanced cervical cancer: Preliminary results in Korea. *Gynecol Oncol* 2005;97:468-475.
- 78 Wannemacher M, Debus J, Wenz F: *Strahlentherapie*. Springer- Verlag, 2006.
- 79 Rotman M, Pajak TF, Choi K, Clery M, Marcial V, Grigsby PW, Cooper J, John M: 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.

Lebenslauf

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

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Johanna Schram, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Onkologische Ergebnisse und Toxizität bei Patientinnen mit paraaortaler Metastasierung eines Zervixkarzinoms nach Radiochemotherapie, selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

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

Datum: 06.10.2014

Unterschrift

Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Johanna Schram hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Extended field chemo-radiation (EFRT) for cervical cancer patients with histologically proven para-aortic lymph node metastases after laparoscopic lymphadenectomy.
Marnitz S, MD, Schram J, Budach V, MD, Sackerer I, MD, Vercellino V, MD, Sehouli J, MD, Köhler C, MD, Strahlentherapie Onkologie (IF 3,7)

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Publikationen

Extended field chemo-radiation (EFRT) for cervical cancer patients with histologically proven para-aortic lymph node metastases after laparoscopic lymphadenectomy.

Marnitz S, MD, Schram J, Budach V, MD, Sackerer I, MD, Vercellino V, MD, Sehouli J, MD, Köhler C, MD, Strahlentherapie Onkologie (IF 3,7)

Accepted: 31 October 2014

Published online: 21 November 2014