

Aus der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin
Campus Charité Mitte und Campus Virchow Klinikum

DISSERTATION

Aussagekraft einer systematischen Zervixkürettage in der
Nachsorge nach primärer Radiochemotherapie beim
fortgeschrittenen Zervixkarzinom

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Eva Christine Abt

aus Lörrach

Datum der Promotion: 26.02.2016

Für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	6
Abstract	8
1 Einleitung	10
1.1 <i>Epidemiologie und Ätiologie des Zervixkarzinoms</i>	10
1.2 <i>Prätherapeutisches Staging</i>	10
1.3 <i>Therapieformen</i>	10
1.3.1 <i>Operative Therapie</i>	11
1.3.2 <i>Adjuvante Radiochemotherapie</i>	11
1.3.3 <i>Primäre kombinierte Radiochemotherapie</i>	11
1.3.4 <i>Akut- und Spättoxizität der simultanen Radiochemotherapie</i>	12
1.4 <i>Evaluation des Therapieerfolges</i>	12
1.5 <i>Sekundäre Hysterektomie</i>	13
1.6 <i>Zervixkürettage/-abrasio</i>	15
1.7 <i>Ziel der Arbeit</i>	15
2 Material und Methoden	17
2.1 <i>Datenerfassung</i>	17
2.2 <i>Patientinnen</i>	17
2.2.1 <i>Tumorstadium (FIGO) und TNM-Klassifikation</i>	17
2.2.2 <i>Histologie</i>	18
2.2.3 <i>Grading</i>	18
2.2.4 <i>Lymphknotenbefall und Fernmetastasierung</i>	18
2.3 <i>Therapie</i>	18
2.3.1 <i>Therapieplanung</i>	19
2.3.2 <i>Perkutane Strahlentherapie</i>	19
2.3.3 <i>Brachytherapie</i>	20
2.3.4 <i>Simultane Chemotherapie</i>	21

Inhaltsverzeichnis

2.4	<i>Evaluation des Therapieerfolges</i>	21
2.4.1	<i>Technische Durchführung der Zervixabrasio</i>	22
2.4.2	<i>Therapieentscheidung anhand des Abrasio-Ergebnisses</i>	22
2.5	<i>Sekundäre Hysterektomie</i>	23
2.5.1	<i>Technische Durchführung der Hysterektomie</i>	23
2.6	<i>Systematische Literaturanalyse</i>	24
2.7	<i>Statistik</i>	24
2.8	<i>Software</i>	25
2.9	<i>Ethikkommission</i>	25
3	Ergebnisse	26
3.1	<i>Patientencharakteristika</i>	26
3.1.1	<i>Altersverteilung</i>	26
3.1.2	<i>Tumorstadium</i>	27
3.1.3	<i>Histologie und Differenzierung</i>	28
3.1.4	<i>Nodalstatus</i>	29
3.2	<i>Durchführung der Therapie</i>	30
3.2.1	<i>Abweichung vom therapeutischen Konzept</i>	32
3.3	<i>Evaluation des Therapieerfolges durch die Zervixabrasio</i>	32
3.3.1	<i>Durchführung und Komplikationen</i>	32
3.3.2	<i>Histologische Ergebnisse der Abrasionen</i>	33
3.3.3	<i>Therapieentscheidungen anhand der Abrasio</i>	34
3.3.4	<i>Histologische Ergebnisse der sekundären Hysterektomien</i>	34
3.3.5	<i>Onkologisches Ergebnis nach negativer Abrasio</i>	36
3.3.6	<i>Lost of follow-up</i>	36
3.3.7	<i>Zusammenfassung der Ergebnisse und statistische Güte der Abrasio als Testverfahren zur Detektion persistierenden Tumors</i>	37
3.3.8	<i>Follow-up nach positiver Abrasio</i>	38

Inhaltsverzeichnis

4 Diskussion	39
Literaturverzeichnis	47
Eidesstattliche Versicherung	53
Lebenslauf.....	54
Anteilerklärung	55

Zusammenfassung

Die primäre Radiochemotherapie ist die Therapie der Wahl des fortgeschrittenen Zervixkarzinoms. Alle bisher verwendeten Nachsorgeverfahren (gynäkologische Untersuchung, PAP-Abstrich, Ultraschall, MRT und PET-CT) sind nach Radiochemotherapie in ihrer Aussagekraft begrenzt. Eine routinemäßige sekundäre Hysterektomie konnte keinen Überlebensvorteil zeigen, ist aber mit einer deutlich erhöhten Gesamtmorbidität der Behandlung verbunden. Ziel dieser Arbeit war es, retrospektiv den Wert einer routinemäßigen Zervixkürettage nach primärer Radiochemotherapie zu evaluieren, um persistierenden Tumor zu detektieren bzw. sicher auszuschließen.

Zwischen 2006 und 2012 erhielten 217 Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem bzw. nodal positivem Zervixkarzinom eine primäre Radiochemotherapie, bestehend aus perkutaner Radiatio, Brachytherapie und simultaner Chemotherapie mit Cisplatin. Das primäre Tumorstadium nach FIGO verteilte sich wie folgt: 14% IB1 N1, 9% IB2, 5% IIA, 46% IIB, 4% IIIA, 15% IIIB, 6% IVA und 1% IVB. Nach der primären Radiochemotherapie wurde allen Patienten die Durchführung einer Zervixkürettage empfohlen.

Bei 136 Patientinnen (63%) wurden frühestens sechs Wochen nach beendeter kombinierter Radiochemotherapie eine oder zwei Zervixkürettagen durchgeführt. 21 (15%) Patientinnen wiesen in mindestens einer Abrasio Tumorzellen auf. Folgenden 15 Patientinnen wurde eine sekundäre Hysterektomie empfohlen: nach einer Abrasio mit Tumorfund (n=7), bei zweimaliger positiver Abrasio (n=5) und bei einer unklaren und einer positiven Abrasio (n=3). Bei sechs Patientinnen lag eine zweite negative nach vorheriger positiver Abrasio vor, diese erhielten keine Hysterektomie und waren im weiteren Verlauf tumorfrei. Eine sekundäre Hysterektomie nach positiver Abrasio wurde bei neun Patientinnen durchgeführt, von denen fünf im weiteren Verlauf tumorfrei waren. Bei sechs Patientinnen war aufgrund von Fernmetastasierung keine Operabilität mehr gegeben.

Bei Patientinnen mit zwei positiven Abrasionen oder einer unklaren und einer positiven Abrasio wurde in 7/8 Fällen und bei Patientinnen mit einer positiven Abrasio in 7/7 Fällen histologisch Tumor nachgewiesen. Dagegen waren im Verlauf die Patientinnen mit einer positiven gefolgt von einer negativen Abrasio (n=6) tumorfrei.

Zusammenfassung

Bei einer Prävalenz persistierenden Tumors von 10% lagen Sensitivität und Spezifität der routinemäßigen Abrasio bei 100% bzw. 94%.

Die routinemäßige Abrasio ist mit hoher Sensitivität, Spezifität und geringer Morbidität in der Lage, diejenigen Patientinnen zu identifizieren, die nach primärer Radiochemotherapie von persistierendem Zervixkarzinom betroffen sind, um sie einer eventuellen Sekundärtherapie zuzuführen. Dies erspart den restlichen Patientinnen eine Überbehandlung und damit verbundene Komplikationen. Gegenstand weiterer Untersuchungen sollte der genaue Zeitpunkt der durchzuführenden Abrasio sein. Eine systematische Zervixabrasio könnte zu einem attraktiven Verfahren in der Nachsorge nach primärer Radiochemotherapie bei Zervixkarzinom werden.

Abstract

Concurrent radiochemotherapy is the first choice in primary treatment of locally advanced and/or nodal positive cervical cancer. All methods for response evaluation used until now (gynecologic examination, PAP smear, ultrasound, computer tomography and magnetic resonance tomography) fail to be highly significant after radiochemotherapy. A systematic secondary hysterectomy in all patients does not show any survival benefit but increases the morbidity of the complete treatment considerably. The aim of this retrospective study was to evaluate the value of a systematic cervical curettage after primary radiochemotherapy to exclude or detect persistent cervical tumor.

Between 2006 and 2012, 217 patients with cervical cancer underwent primary radiochemotherapy consisting of a chemotherapy with cisplatin during external beam radiation followed by brachytherapy. Primary tumor stage was IB1 N1 in 14%, IB2 in 9%, IIA in 5%, IIB in 46%, IIIA in 4%, IIIB in 15%, IVA in 6% and IVB in 1%. After primary radiochemotherapy a cervical curettage was recommended to all patients.

At least six weeks after finishing radiochemotherapy 136 patients underwent one or two curettages. In 21 cases tumor appeared in the curettage and further therapy was carried out due to the findings: secondary hysterectomy was recommended to patients with one positive finding (n=7), two positive findings (n=5) and an undetermined finding followed by a positive result (n=3). Six patients had one positive curettage followed by a negative one and no hysterectomy was performed in that group. Hysterectomy was performed in 9 patients due to a positive result in the curettage and 5 of them are free of disease during follow up. Distant metastases made hysterectomy impossible in 6 cases. Patients with two positive curettages or one undetermined followed by one positive had histologically proven residual tumor in 7/8 cases and patients with one positive curettage in 7/7 cases whereas patients with one positive followed by one negative curettage remained free of disease.

With a prevalence of residual tumor of 10% sensitivity and specificity of routine curettage were 100% and 94%.

Routine cervical curettage allows the identification of those patients who are affected by residual tumor after radiochemotherapy with a high sensitivity and specificity. It selects

Abstract

those patients who benefit from a secondary hysterectomy and spares the majority of patients an overtreatment such as completion surgery which is associated with a high morbidity. Further investigations should define the time after radiochemotherapy at which curettage should be performed. Routine curettage could be a useful tool in the aftercare of patients with cervical cancer treated with primary radiochemotherapy.

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie und Ätiologie des Zervixkarzinoms

Das Zervixkarzinom ist weltweit die vierthäufigste Krebserkrankung der Frau mit jährlich ca. 528.000 Neuerkrankungen und 266.000 Todesfällen[1]. Die persistierende Infektion mit Humanen Papillomviren ist ursächlich verantwortlich für nahezu 100% der Zervixkarzinome[2] und macht es damit möglich, eine Primärprävention durch Impfung zu erreichen[3].

1.2 Prätherapeutisches Staging

Das Zervixkarzinom ist das letzte Karzinom was auch noch 2014 nach rein klinischen Gesichtspunkten nach der Klassifikation der Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO) eingeteilt wird[4, 5]. Daneben sind für die Prognose der Erkrankung weitere Faktoren von Bedeutung, die aber keinen Eingang in die FIGO-Klassifikation finden: das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen, der histologische Tumortyp, der Differenzierungsgrad, die Invasionstiefe des Tumors in das zervikale Stroma, die parametranne Infiltration, der chirurgische Resektionsrand bei primär operativer Therapie, die Invasion des Tumors in Lymphgefäße, sowie die Peritonealzytologie[6-14]. Aufgrund der guten Versorgungslage in Deutschland empfiehlt die aktuelle S3-Leitlinie einen diagnostischen Algorithmus, der von den Empfehlungen der FIGO abweicht und eine vaginale Sonografie, einen Ultraschall der Nieren, ein MRT oder CT des Beckens und evtl. ein operatives Staging beinhaltet[5].

Ein operatives Lymphknotenstaging bietet den Vorteil, den Lymphknotenbefall als wichtigsten prognostischen Faktor eindeutig zu bestimmen, um dann die richtige stadienadaptierte Therapie einleiten zu können, dennoch wird es in der Literatur noch kontrovers diskutiert[15, 16].

1.3 Therapieformen

Die Therapie des Zervixkarzinoms erfolgt stadienabhängig und orientiert sich an Risikofaktoren, der Erfahrung des behandelnden Zentrums und dem Willen der Patientin.

Prinzipiell werden aber lokal begrenzte Stadien operativ behandelt und lokal fortgeschrittene (ab FIGO IB2 bzw. IIB) mittels kombinierter Radiochemotherapie[5].

1.3.1 Operative Therapie

Je nach Tumorstadium stehen organerhaltende Verfahren wie Konisation[17] und Trachelektomie[18, 19] bis zur radikalen Hysterektomie (offen, laparoskopisch oder roboter-assistiert) inklusive die Anwendung nervsparender Techniken und die totale mesometriale Resektion (TMMR) zur Verfügung[20-23].

Die laparoskopisch assistierte radikale vaginale Hysterektomie mit einer laparoskopischen Lymphonodektomie bietet trotz verlängerter Operationszeit einen geringeren intraoperativen Blutverlust, eine schnellere Rekonvaleszenz, verkürzte Liegedauern und bessere kosmetische Ergebnisse im Vergleich zu den offenen Verfahren[24-27].

1.3.2 Adjuvante Radiochemotherapie

Bei Patientinnen mit positiven Lymphknoten, Infiltration der Parametrien und/oder unvollständiger Resektion des Tumors besteht ein allgemeiner Konsens über die Indikation einer postoperativen Radiochemotherapie. Außerdem gelten eine Kombination von mindestens drei der Risikofaktoren tiefe Stromainfiltration, schlechte Differenzierung (G3), Lymphgefäß- und Hämangioinfiltration (L1 bzw. V1) als Indikation zur adjuvanten Therapie[5, 28].

1.3.3 Primäre kombinierte Radiochemotherapie

Bei lokal fortgeschrittenen Tumoren bzw. bei Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen wird eine primär kombinierte Radiochemotherapie durchgeführt. Sie besteht aus perkutaner Strahlentherapie, intrazervikaler Brachytherapie und simultaner Chemotherapie mit Cisplatin[5].

Bei der perkutanen Strahlentherapie werden die Primärtumorregion und die pelvinen Lymphabflusswege 3-D-geplant an Linearbeschleunigern bestrahlt. Die Mehrfeldertechnik erlaubt eine exakte Dosisverteilung im Zielvolumen bei bestmöglicher Schonung des umliegenden gesunden Gewebes. Der Einsatz intensitätsmodulierter Strahlentherapie (IMRT) führt zu einer weiteren Senkung von Akut- und

Spätnebenwirkungen durch Schonung der Risikoorgane („Dose-Painting“)[29, 30]. Die Tomotherapie und Rapid-Arc-Technik sind Weiterentwicklungen der IMRT-Technik. Die Anwendung moderner Techniken in der Radioonkologie führt zu einer Reduktion der Rate und Schwere radiogener Akut- und Spättoxizitäten[31].

Die Brachytherapie ist heutzutage obligater Bestandteil der primären Radiochemotherapie bei Gebärmutterhalskrebs[5, 32].

Die simultane Gabe einer platin-basierten Chemotherapie senkt die erkrankungsspezifische Mortalität um 29% - 50%, verbessert das progressionsfreie Überleben um 13% - 16% und das Gesamtüberleben um 10% - 12%[33-36].

1.3.4 Akut- und Spättoxizität der simultanen Radiochemotherapie

Die Angaben zur Toxizität nach primärer Radiochemotherapie in der Literatur sind sehr heterogen[35, 37]. Am häufigsten wird die Klassifikation nach CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) verwendet[38].

Als Akuttoxizität werden therapiebedingte Nebenwirkungen bezeichnet, die bis zu 90 Tage nach Therapiebeginn auftreten, symptomatisch behandelt werden und meist reversibel sind[39]. Spätnebenwirkungen sind seltener, treten Wochen bis Jahre nach Therapieende auf und sind oft chronisch[33]. Kirwan et al. publizierten 2003 zu diesem Thema ein Review über 19 randomisierte Studien. Dabei traten höhergradige Akuttoxizitäten (Grad 3 und 4) bei 1,5 % (urogenital), 1,9% (dermatologisch), 8% (gastrointestinal) und 26% (hämatologisch) der Patientinnen auf. Nur acht der 19 Studien gaben Auskunft über Spättoxizitäten[39]. Maduro et al. differenzieren zwischen radiogen bedingten und durch Chemotherapie bedingten Effekten[37].

Die Kombination aus Radiotherapie und Chemotherapie erhöht zwar im Vergleich zur alleinigen Bestrahlung die Akutnebenwirkungen, scheint aber die Langzeitnebenwirkungen nicht zu erhöhen[35, 37, 39, 40].

1.4 Evaluation des Therapieerfolges

Die Häufigkeit von Rezidiven betrifft in etwa ein Drittel der Patientinnen und variiert je nach Stadium bei Erstdiagnose zwischen 10 und 74%[41-43]. Die meisten Rezidive treten 18 bis 24 Monate nach Erstdiagnose auf, 58% innerhalb des ersten, 76% innerhalb des zweiten Jahres[44, 45].

Einleitung

In der Literatur wird mit „recurrence“ und „relapse“ meist nicht unterschieden zwischen Fernmetastasierung, Lokalrezidiv, lokaler Tumorpersistenz bzw. ihrer Kombination. Diese Unterscheidung ist aber wichtig für die Prognose, denn ohne Fernmetastasierung haben diese Patientinnen durch eine Komplettierungsoperation die Möglichkeit einer effektiven Sekundärtherapie[41, 42, 45]. Die Größe und damit die Resektabilität des Rezidivbefundes/Residuums sind wichtige prognostische Faktoren, somit ist eine frühzeitige Detektion ganz entscheidend für die Prognose[42, 46]

Während die Primärtherapie des Zervixkarzinoms in großen randomisierten prospektiven und retrospektiven Studien untersucht wurde, ist die Nachsorge kaum evaluiert und nicht standardisiert[41, 47, 48]. Am häufigsten erfolgt die Nachsorge mittels klinischer Untersuchung, PAP-Abstrich (zytologischer Abstrich nach Papanicolaou), Ultraschall, CT (Computertomographie), MRT (Magnetresonanztomographie), Tumormarker und PET-CT (Positronen-Emissions-Tomographie)[41, 43, 49].

Die Sensitivität der klinischen Untersuchung variiert mit 29 – 71%[41]. Die Aussagekraft des PAP-Abstrichs ist aufgrund der Hypozellularität nach Radiochemotherapie sehr eingeschränkt mit einer Sensitivität von 0-17%[41, 50, 51]. Die bildgebenden Verfahren sind als Screeningverfahren ebenso ungeeignet[5, 41]. Dies wurde jüngst durch ein systematisches Review von Meads et al. bestätigt. Es ergaben sich folgende Werte für Sensitivität und Spezifität: für CT 78 – 93% und 0 - 95%, für MRT 82 – 100% und 78 – 100% und für PET-CT 92% und 88%. Allerdings untersuchten alle Studien Patienten, bei denen ein Rezidiv bereits aufgrund klinischer Symptomatik zu vermuten war. Deshalb sind die genannten Werte noch als optimistisch zu bewerten[52]. Die aktuelle Leitlinie stuft die Verwendung der bildgebenden Verfahren inklusive PET-CT/-MRT in der Nachsorge als obsolet ein und empfiehlt diese nur bei klinischem Verdacht bzw. bei symptomatischen Patientinnen[5].

1.5 Sekundäre Hysterektomie

Unter dem Begriff Hysterektomie werden verschiedene Techniken verstanden: von einfacher (extrafaszialer), über die sogenannte radikale Hysterektomie bis zur Exenteration mit oder ohne pelviner bzw. paraaortaler Lymphonodektomie. Die „sekundäre“ Hysterektomie meint die Hysterektomie nach stattgehabter kurativ intendierter Radiochemotherapie.

Einleitung

Aufgrund der bestehenden Unsicherheiten in der Remissionsbeurteilung wurden und werden weiterhin nach abgeschlossener Radio(chemo)therapie sekundäre bzw. „adjuvante“ oder sogenannte „Komplettierungs“-Hysterektomien durchgeführt. Die deutsche Leitlinie und die NCCN-Guidelines (National Comprehensive Cancer Network) bewerten die diesbezügliche Datenlage als unklar und empfahlen die Erwägung der Hysterektomie bei Nachweis eines vitalen Resttumors[5, 21].

Die theoretische Überlegung dieses Vorgehens leitet sich wie folgt ab:

1. Der Nachweis von Tumorzellen im Hysterektomie-Präparat nach Radiochemotherapie gelingt.
2. Diese sind die mögliche Quelle einer lokalen Progression und hämatogenen Metastasierung.
3. Patientinnen profitieren von einer sekundären Hysterektomie, da das tumortragende Organ entfernt wird.

Daten, die diese Hypothese stützen, existieren für das Zervixkarzinom bisher nicht. Die im Rahmen der vorliegenden Arbeit durchgeführte systematische Literaturrecherche ergab 15 Studien mit einer Gesamtpatientenanzahl von 1937, die sich von 1999 bis 2012 mit der sekundären Hysterektomie nach Radiochemotherapie beschäftigten.

Insgesamt zehn Studien untersuchten diese Behandlungsweise hinsichtlich Morbidität und onkologischem Ergebnis[53-60], lediglich zwei davon waren prospektiv angelegt[61, 62]. Eine Studie untersuchte die Radiochemotherapie mit Hysterektomie versus alleinige Radiotherapie mit Hysterektomie[63], eine andere Studie analysierte die perkutane Radiatio mit Chemotherapie und nachfolgender Hysterektomie versus perkutaner Radiatio, Chemotherapie und Brachytherapie[64].

Die Konzepte unterschieden sich gravierend hinsichtlich Radiotherapietechnik, Strahlendosis, Zielvolumenkonzepten, der verwendeten Chemotherapien und operativer Technik. Dementsprechend weisen die Ergebnisse große Spannweiten auf: Die Rate histopathologisch bestätigter Komplettremissionen betrug 26 - 55%, das Fünf-Jahres-erkrankungsfreie Überleben 55 - 76% und das 5-Jahres-Gesamtüberleben 55 - 84%[53-62]. Zwei Autoren bemerkten, dass Patientinnen mit mikroskopischem Befund eine mit kompletter Remission vergleichbare und deutlich bessere Prognose haben als Patientinnen mit makroskopischem Befund, nämlich 89% versus 55% 5-Jahres-Gesamtüberleben[53] bzw. 3-Jahres-Gesamtüberleben von 100% versus 39%[59].

Einleitung

Möglicherweise können Patientinnen mit persistierendem Tumor von einer Komplettierungsoperation profitieren[53, 57, 61, 65, 66].

Die Kombination aus Radiatio bzw. Radiochemotherapie und nachfolgender Operation erhöht aber deutlich die Toxizität der Behandlung. Komplikationsraten werden mit 26 - 29% angegeben, die Mortalität der Kombinationsbehandlung liegt bei 1 - 3%[44, 53, 67, 68].

1.6 Zervixkürettage/-abrasio

Die Begriffe Zervixkürettage und –abrasio werden synonym verwendet und meinen die Ausschabung des Zervikalkanals mithilfe einer scharfen Kürette (s. Kap. 2.5). Eine routinemäßige Durchführung im Rahmen einer vaginalen Narkoseuntersuchung nach Radiochemotherapie ist in der Literatur bisher nicht beschrieben. Die einzige Studie zu diesem Thema stammt von Nijhuis et al. Bei 111 Patienten wurden 8 - 10 Wochen nach Ende der Radiochemotherapie Biopsien aus der Zervix entnommen und bei Tumorpersistenz eine sekundäre Hysterektomie durchgeführt. Es konnte ein statistisch signifikant verbessertes Überleben dieser Patientinnen im Vergleich zur Kontrollgruppe (ohne Biopsien) gezeigt werden. Jedoch ist das Ergebnis durch die Einschätzung des Operateurs zur Operabilität verzerrt[66].

1.7 Ziel der Arbeit

Die kombinierte Radiochemotherapie stellt die Therapie der Wahl bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenen und/oder nodal positiven Zervixkarzinomen dar. Patientinnen mit einer Tumorpersistenz nach Radiochemotherapie haben eine schlechtere Prognose. Deshalb ist eine zuverlässige und möglichst frühzeitige Information über den Therapieerfolg nicht nur wichtig für die Entlastung der Patientin, sondern entscheidet auch über das weitere gegebenenfalls therapeutische Vorgehen, z.B. über die Durchführung einer sekundären Hysterektomie, die der Patientin die Chance auf Tumorfreiheit eröffnet. Die in der Einleitung dargestellte Literatur belegt jedoch, dass die bleibende Einschränkung der Lebensqualität durch peri- und postoperative Morbidität durch die Kombination aus Radiochemotherapie und sekundärer Hysterektomie deutlich erhöht ist. Aus onkologischer Sicht wäre dies zu akzeptieren, wenn dadurch nachweislich eine Verbesserung des Überlebens nach Therapie erzielt werden könnte. Dies ist bei

Einleitung

einer standardmäßigen Hysterektomie für alle Patientinnen nach Radiochemotherapie nicht der Fall. Es profitieren von einer sekundären Hysterektomie nur Patientinnen, die von lokaler Tumorpersistenz betroffen sind.

Zur Beurteilung der Remission stehen bisher die gynäkologische Untersuchung, der PAP-Abstrich und die bildgebenden Verfahren zur Verfügung. Keines der genannten Verfahren erlaubt mit ausreichender Genauigkeit den Ausschluss eines vitalen Resttumors. Aufgrund der bisherigen uneinheitlichen Ergebnisse der Forschung war es Ziel der vorliegenden Arbeit, den Wert einer Zervixabrasio, die Gewebe aus dem Bereich des behandelten Primärtumors nach Therapieende einer histopathologischen Untersuchung zugänglich macht, zu evaluieren. Folgende Aspekte wurden dabei herausgearbeitet:

1. Ist die Abrasio nach Radiochemotherapie in der Lage, sicher Patientinnen zu selektionieren, die von einer sekundären Hysterektomie profitieren könnten?
2. Weisen Patientinnen mit positiver Abrasio nach Radiochemotherapie vitalen Tumor auch im Hysterektomiepräparat?
3. Wie sicher besteht eine lokale Remission bei einem negativen Ergebnis der Abrasio?
4. Wie ist die sekundäre Hysterektomie bezüglich der onkologischen Ergebnisse zu beurteilen?
5. Kann auf der Basis der erhobenen Daten eine/zwei Abrasio/-nes bei allen Patientinnen nach Radiochemotherapie empfohlen werden?

In der Literatur gibt es zum Zeitpunkt der Fertigstellung dieser Promotion keine Publikation, die die oben genannten Fragen beantworten konnte. Eine systematische Durchführung einer Abrasio nach Radiochemotherapie des Zervixkarzinoms ist bisher nicht publiziert.

Die Arbeit ist unter dem Titel „Is routine curettage a useful tool to evaluate persistent tumor in patients who underwent primary chemo-radiation for locally advanced and/or nodal positive cervical cancer?“ zur Publikation im *International Journal of Gynecological Cancer* akzeptiert.

2 Material und Methoden

2.1 Datenerfassung

Die Erfassung der Patientendaten erfolgte durch Durchsicht der Operationspläne der Klinik für Gynäkologie der Charité Campus Mitte (CCM) und Campus Benjamin Franklin (CBF) seit Januar 2006 bis Februar 2012 im Klinik-System der Charité SAP (SAP-for-Healthcare®, Walldorf, Deutschland) und mittels Durchsicht der internen Datenbank Aria® (Varian Medical Systems®, Palo Alto, California). Einschlusskriterien waren die Diagnose eines Zervixkarzinoms (ICD-10-Diagnoseschlüssel C-53-9 bzw. C-53-8) und eine Behandlung mittels Radiochemotherapie. Weitere Suchkriterien in den Operationsplänen waren: Zervixkürettage/-abrasio und Hülseneinlage in die Zervix vor Brachytherapie in Kombination mit der Diagnose Zervixkarzinom.

Es wurden für Patientinnen, die mit der Diagnose eines Zervixkarzinoms eine primäre Radiochemotherapie erhielten, folgende Parameter dokumentiert: Geburtsdatum, Alter bei Erstdiagnose, Therapiezeitraum, FIGO-Stadium, Histologie, Stagingverfahren, Lymphknotenstatus pelvin und paraaortal jeweils mit Anzahl der entfernten und metastatisch befallenen Lymphknoten und falls durchgeführt, Anzahl, Datum und Ergebnis der erfolgten Abrasionen und sekundären Hysterektomien. Die onkologischen Ergebnisse der Gesamtkohorte waren nicht Gegenstand der vorliegenden Untersuchung.

2.2 Patientinnen

2.2.1 Tumorstadium (FIGO) und TNM-Klassifikation

Das Zervixkarzinom wird klinischen Gesichtspunkten gemäß FIGO (Fédération International de Gynécologie et d'Obstétrique) eingeteilt und beruht auf einer gynäkologischen Untersuchung, die eine Inspektion von Vagina und Portio mithilfe von Spekula, eine bimanuelle vaginale und rektovaginale Untersuchung, und ggf. eine Kolposkopie mit Biopsieentnahme beinhaltet[5, 69].

Die Beschreibung der anatomischen Tumorausdehnung anhand des sekundären Hysterektomiepräparates erfolgte nach der TNM-Klassifikation der UICC (Union Internationale contre le cancer)[70].

2.2.2 Histologie

Zur Diagnosesicherung erfolgte eine Zervixabrasio. Die histologische Aufarbeitung und Beurteilung dieser Proben und der Hysterektomiepräparate erfolgte nach der WHO-Klassifikation von 2003. Dabei wird unterschieden in Plattenepithelkarzinom, Adenokarzinom und andere epitheliale Karzinome, darunter das adenosquamöse, klarzellig adenosquamöse und neuroendokrine Karzinom[71].

2.2.3 Grading

Der Differenzierungsgrad der Karzinome wurde anhand der Kürettagematerials nach Empfehlungen der UICC von 2002 in G1 = gut differenziert, G2 = mäßig differenziert, G3 = schlecht differenziert und G4 = undifferenziert eingeteilt [70].

2.2.4 Lymphknotenbefall und Fernmetastasierung

Vor Einleitung der kombinierten Radiochemotherapie erhielten alle Patientinnen eine Röntgenaufnahme des Thorax bzw. ab Stadium FIGO IIIB ein CT des Thorax sowie eine Ultraschalluntersuchung des Abdomens zum Ausschluss von Fernmetastasen.

Bis 2009 erhielten alle Patientinnen vor Einleitung der primären Radiochemotherapie ein operatives Staging im Sinne einer laparoskopischen transperitonealen systematischen paraaortalen und pelvinen Lymphonodektomie. Diese Technik ist in der Literatur ausführlich beschrieben worden[72, 73]. Ab 2009, mit Initiierung der Uterus-11-Studie, einer multizentrischen, prospektiven, randomisierten Studie zur Untersuchung des Einflusses des operativen Stagings auf die onkologischen Ergebnisse bei Patientinnen mit Zervixkarzinom der FIGO-Stadien IIB - IV nach Radiochemotherapie, wurden Patientinnen in einen Arm A (operatives Staging) oder Arm B (klinisches Staging) randomisiert. Beim klinischen Staging wurden zur Detektion eventueller pelviner und paraaortaler Lymphknoten CT und/oder MRT verwendet[74].

2.3 Therapie

Die Therapie erfolgte unter kurativer Intention im Sinne einer primären simultanen Radiochemotherapie. Die primäre Radiochemotherapie umfasste perkutane Strahlentherapie, intrazervikale Brachytherapie und simultane Chemotherapie.

2.3.1 Therapieplanung

Alle Patientinnen erhielten ein Planungs-CT (CT-Scanner Light Speed®, GE® Health Care, General Electronic Company, NYSE, GE) mit Kontrastmittel (Xentix 350®) in einer Schichtdicke von 2,2 – 3,75 mm. Bei Patientinnen mit nicht suspekten und/oder histologisch negativen paraaortalen Lymphknoten erfolgte das Planungs-CT vom zweiten Lendenwirbelkörper bis zum Trochanter minor. Bei positiven paraaortalen Lymphknoten wurde das CT bis auf Höhe des Diaphragmas ausgeweitet. Das Planungs-CT wurde in Rückenlage und mit voller Blase durchgeführt. Die Scheide wurde zuvor mit einem kontrastmittelgetränkten Tampon tamponiert.

CTV (Clinical Target Volume), PTV (Planning Target Volume) und die Risikoorgane wurden in allen axialen CT-Schichten entsprechend den Empfehlungen der RTOG (Radiation Therapy Oncology Group)[75] und ICRU (International Commission on Radiation Units and Measurements)[76] konturiert. Die Zielvolumina wurden in PTV-A und PTV-B (Boost) aufgeteilt. Das CTV-A beinhaltete den gesamten Uterus, die Zervix, einen 1,5 cm breiten Vaginalsaum kaudal der Zervix bzw., bei Infiltration der Vagina, den Bereich der Infiltration + 1,5 cm der nicht-infiltrierten Vagina darunter, pelvine und bei histologisch gesichertem Befall paraaortale Lymphknoten. Das CTV-B umfasste die Parametrien beidseits entsprechend der anatomischen Landmarken für den simultan integrierten Boost (SIB)[31]. PTV-A bzw. PTV-B ergaben sich aus CTV-A bzw. CTV-B + 1cm in alle Richtungen. Als Risikoorgane wurden die Femurköpfe, die Nieren, die Blase, das Rektum bis zur Sigmaschlinge und die Peritonealhöhle mit Ausnahme von Lymphknoten und Muskeln konturiert. Die Bestrahlungsplanung erfolgte mit dem Konturierungs- und Therapieplanungssystem Eclipse (Varian Medical Systems®, Palo Alto, CA).

2.3.2 Perkutane Strahlentherapie

Die Radiatio erfolgte bis 2006 mit >6 MV Photonen in Vierfeldertechnik (0°, 180°, 90°- und 270°-Felder) am Linearbeschleuniger bis 45 Gy Gesamtdosis für das gesamte Becken. Dann wurden Mittenblöcke zur Rektumschonung eingesetzt und die Bestrahlung für das übrige Zielvolumen bis 50,4 Gy fortgesetzt. 2007 erfolgte die Umstellung auf eine intensitätsmodulierte Strahlentherapie. 2009 kam die Anwendung der Tomotherapie als

ein weiteres intensitätsmoduliertes Verfahren hinzu. Seit 2011 kommt die sogenannte RapidArc-Technik zum Einsatz.

Es erfolgte eine konventionelle Fraktionierung mit fünf wöchentlichen Einzeldosen von 1,8 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 50,4 Gy in 28 Fraktionen für das PTV-A. Ab 2007 wurde auf die Anwendung des Mittenblockes verzichtet. Mit Einführung der sog. IMRT-Techniken wurde ein Planungszielvolumen B (PTV-B) eingeführt, welches im Sinne eines simultan integrierten Boost-Konzeptes in gleicher Sitzung eine höhere Einzeldosis von fünfmal wöchentlich 2,12 Gy bis zu der Gesamtdosis von 59,36 Gy in dem kleinen Subvolumen erhielt. Als Planungsvorgabe wurde festgelegt, dass 95% des Zielvolumens von 95% der jeweils verschriebenen Dosis abgedeckt werden sollen (sowohl für PTV-A als auch für PTV-B). Das ergab für PTV-A mindestens 47,88 Gy und für PTV-B mindestens 56,36 Gy. Besondere Beachtung fand die Schonung von Dünndarm und Rektum. In Kombination mit der nachfolgenden intrazervikalen Brachytherapie wurde so die Tumorregion mit einer ausreichenden Dosis versorgt.

Zweites Planungsziel nach PTV-Abdeckung war die maximale Dünndarmschonung. Folgende Dose-Constraints (Dosis-Volumen-Vorgaben) wurden definiert:

Tab. 1: Dosis-Volumen-Konzepte für die Risikoorgane seit 2007. V_x = Volumen eines Organs, welches mit einer Dosis von x Gy belastet wurde. D_{mean} = mittlere Dosis in Gy.

Risikoorgan	Dosis-Volumen-Vorgaben
Dünndarm	$V_{45} < 20 \%$, $V_{20} < 40 \%$; $D_{mean} < 30$ Gy
Harnblase	$V_{30} < 60 \%$, $V_{50} < 30 \%$
Rektum	$V_{40} < 70 \%$, $V_{50} < 50 \%$
Femurköpfe	$D_{mean} < 40$ Gy

2.3.3 Brachytherapie

Mit dem Afterloading wurde drei Wochen nach der perkutanen Strahlentherapie begonnen, um sich die Tumorregression der zuvor stattgehabten Behandlung zunutze zu machen.

Zur Planung erfolgte ein Becken-MRT in (para-)transversaler, sagittaler und koronarer Schichtführung. Dieses MRT wurde in das Planungssystem (BrachyVision®, Varian Medical Systems®, Palo Alto, CA) eingelesen und zur Konturierung des Tumors und der

Risikoorgane genutzt. Die Bildgebung, Konturierung und Planung der Brachytherapie erfolgte nach den GEC-ESTRO-Kriterien[77]. Alle Patientinnen erhielten eine Ir-192-HDR-Brachytherapie mit einer Gesamtdosis von 25-30 Gy (5-6 Fraktion mit je 5 Gy) tumorumschließend.

Vor Beginn der Brachytherapie wurde allen Patientinnen in Narkose eine sogenannte Hülse (SmitSleeve®, Varian Medical Systems®, Palo Alto, CA) in den Zervikalkanal gelegt und diese mittels kleiner Nähte nahe der Portio fixiert. Die Hülse verblieb während der gesamten Behandlungszeit im Zervikalkanal. Die Sitzungen erfolgten ein- bis zweimal pro Woche mit einem Mindestabstand von 72 Stunden.

Die Patientinnen erhielten vor jeder Sitzung 10 mg Piritramid (Dipidolor®) i.v. zur Schmerzlinderung und 5 mg Midazolam (Dormicum®) i.v. und wurden hinsichtlich Herzfrequenz und Sauerstoffsättigung im Blut mittels Pulsoxymeter überwacht.

In die liegende Hülse wurde der Stiftapplikator eingeführt, welcher mit dem Ringapplikator verbunden wurde. Die Scheide wurde mit Verbänden tamponiert, um die konstante Position der Applikationen sicherzustellen und den Abstand zwischen Rektumvorderwand und Applikatoren möglichst zu vergrößern. Alle Patientinnen erhielten einen MRT- und CT-kompatiblen Ring-Stift-Applikator-System in 4 bis 6 cm Länge und Winkelung von 30, 45 bzw. 60° (Varian Medical Systems®, Palo Alto, CA) je nach Tumorgeometrie. Der Durchmesser des Ringapplikators betrug 24 mm. Die Rektumdosis wurde mittels einer in das Rektum eingeführten Messsonde (AM6) dokumentiert. Anschließend wurde ein Harnblasenkatheter eingeführt, der mit 7 ml Kontrastmittel-Wassergemisch geblockt wurde, um das Auffinden in der anschließenden Röntgenkontrolle zu vereinfachen.

2.3.4 Simultane Chemotherapie

An den Tagen 1, 8, 15, 22 und 29 der Bestrahlung wurde Cisplatin in der Dosierung 40mg/m² Körperoberfläche (KOF) verabreicht (insgesamt fünf Gaben, jeweils einmal pro Woche). Bei Kontraindikation gegen Cisplatin wurde Carboplatin AUC (Area under the curve) 1,5 wöchentlich, insgesamt fünf Gaben, appliziert.

2.4 Evaluation des Therapieerfolges

Frühestens sechs Wochen bis drei Monate nach Ende der Radiochemotherapie wurde den Patientinnen ein Termin zur Narkoseuntersuchung und Abrasio angeboten. Nicht alle

Patientinnen unterzogen sich dem Eingriff. Teilweise unterzogen sich diese Patientinnen lediglich regelmäßigen gynäkologischen Untersuchungen, auch Charité-extern. Sie wurden als „lost of follow-up“ dokumentiert und von den weiteren Beobachtungen ausgeschlossen.

2.4.1 Technische Durchführung der Zervixabrasio

Die Zervixabrasio wurde unter Vollnarkose durchgeführt und dauerte zwischen 10 und 15 min.

Die Lagerung der Patientin erfolgte nach Einleiten der Narkose mithilfe beweglicher Beinschienen in Steinschnittlage. Zunächst wurde die Blase über einen transurethralen Dauerkatheter mit 200 - 300 ml einer 0.9%-NaCl-Lösung aufgefüllt. Die volle Harnblase diente als Vorlaufstrecke für eine simultane transabdominale Sonographie des Uterus, die durch den Assistenten ausgeführt wurde. Als Folge der Strahlentherapie kann das Scheidegewölbe verklebt und der Zervikalkanal stenosiert sein. Diese vaginalen Synechien wurden zunächst gelöst und die Zervix uteri mit einer Kugelzange gefasst. Die simultane Sonographie ermöglichte die Führung des Hegarstiftes, insbesondere wenn der Eingang in den Zervikalkanal durch die Synechien nicht zu erkennen war und/oder der Uterus zur Seite abwich.

Nach vorsichtiger Überwindung der Stenose der Zervix mit einem Hegarstift der Größe 3 oder 4 und sonographisch nachgewiesenem Erreichen des Cavum uteri, wurde die Kugelzange nochmals neu in die Zervix positioniert, um den Uterus gut unter Zug halten zu können. Daraufhin wurde die Zervix weiter dilatiert bis Hegarstift der Größe 7 und anschließend mit scharfer Kürette kürettiert.

Um repräsentatives Material gewinnen zu können, musste die Abrasio bisweilen forciert ausgeführt werden. In einzelnen Fällen wurde noch eine Biopsie aus dem Übergangsbereich Zervix/Vagina entnommen. Nach Entfernen der Kugelzange erfolgte eine Desinfektion der Scheide und das Ablassen der Harnblase. Das gewonnene Gewebe wurde in Formalin fixiert und histopathologisch untersucht.

2.4.2 Therapieentscheidung anhand des Abrasio-Ergebnisses

Zu Beginn dieser Studie wurde eine erste Abrasio bereits sechs bis sieben Wochen nach Ende der Radiochemotherapie durchgeführt. Dies ergab in einigen Fällen nekrotisches Zellmaterial, so dass im interdisziplinären Konsens eine zweite Abrasio nach weiteren

acht bis zehn Wochen empfohlen wurde. Später wurde entschieden, nur noch eine einzige Abrasio und zwar nach 12 Wochen durchzuführen. Bei Patientinnen, bei denen eine erste Abrasio Tumorzellen oder unklare Befunde ergab, wurde im Konsens mit der Patientin eine individuelle Entscheidung hinsichtlich des weiteren Vorgehens getroffen: entweder wurde die Abrasio acht bis zehn Wochen später wiederholt oder eine Hysterektomie durchgeführt.

2.5 Sekundäre Hysterektomie

Ergab die Abrasio ein Vorhandensein von Tumorzellen oder war anhand des gewonnenen Materials ein Vorhandensein von Residuen nicht eindeutig auszuschließen und es bestand Verdacht auf ein Rezidiv bzw. Residuum, so wurde mit der Patientin das Für und Wider einer sekundären Hysterektomie diskutiert.

2.5.1 Technische Durchführung der Hysterektomie

Alle sekundären Hysterektomien erfolgten laparoskopisch-vaginal. Die sekundäre Hysterektomie wurde in der vorliegenden Arbeit immer als einfache Hysterektomie ohne Parametrienresektion durchgeführt. Eine Lymphknotenentfernung erfolgte nur, wenn diese zuvor noch nicht durchgeführt wurde und makroskopisch vergrößerte (bulky) Lymphknoten sichtbar waren.

Nach Narkoseeinleitung erfolgte zunächst eine bimanuelle vaginale Untersuchung und eventuell vorhandene vaginale Synechien wurden gelöst. So konnte das nötige Ausmaß der Resektion abgeschätzt werden. Um die spätere laparoskopische Identifikation der Ureteren im indurierten Beckenbindegewebe zu vereinfachen, wurde in beide Ureteren ein Doppel-J-Katheter eingelegt.

Nun erfolgte eine Umlagerung der Patientin in Rückenlage mit gespreizten Beinen, um jederzeit einen vaginalen und rektalen Zugang als Kontrolle zu haben, die Anlage des Pneumoperitoneums und das Einbringen der Trokare. Hatte die Patientin bereits ein laparoskopisches Staging erhalten, wurden dieselben Inzisionen der Bauchdecke wieder verwandt: ein 10 mm Optikotrokar am Nabel und zusätzlich drei 5 mm Arbeitstrokare im Unterbauch rechts, links und in der Mitte.

Zunächst wurde der Situs eingehend zum Ausschluss einer intraperitonealen Tumorausbreitung inspiziert, was ein Abbruchkriterium der Operation darstellen würde. Es

wurden dann eine Douglas-(spül-)Zytologie entnommen und die Ureteren in ihrem Verlauf identifiziert und dargestellt. Erst danach kann das Ligamentum infundibulopelvicum auf beiden Seiten präpariert, koaguliert und durchtrennt werden. Anschließend erfolgte die Koagulation und Durchtrennung des Ligamentum rotundum beidseits uterusnah und unter besonderer Beachtung des Ureterverlaufes das Ligamentum latum in Richtung der Uteruskante.

Nun galt es, die vordere Umschlagfalte des Peritoneums zu inzidieren, um die vordere Vaginalwand von der Harnblase abzupräparieren. Dies wurde durch ein vorheriges Auffüllen der Harnblase erleichtert und durch eventuell mehrfaches Untersuchen von vaginal unterstützt. In gleicher Weise wurde, eventuell unter rektaler Kontrolle, das Douglasperitoneum inzidiert und das Rektum von der Scheidenhinterwand gelöst. Schritt für Schritt erfolgte dann die Koagulation der Äste der A. uterina an der Uteruskante, sowie die Anteile der Ligamenta sacrouterinum und cardinale.

Nun konnte die Kolpotomie der vorderen Scheidenwand durchgeführt werden, die ringförmig unter vaginaler Kontrolle erfolgte, bis zur vollständigen Mobilisation des Uterus. Er konnte dann über die Scheide geborgen werden. Der Scheidenstumpf wurde entweder laparoskopisch oder von vaginal genäht. Eventuell wurde bei sehr fragilem Gewebe präventiv ein Vicryl-Netz in diese Nähte eingefügt. Abschließend erfolgte die Einlage einer Drainage im Bereich des Douglasraumes.

Nach laparoskopischer Gesamtübersicht des Situs auf Bluttrockenheit konnten die Trokare entfernt und die Hautinzisionen verschlossen werden.

2.6 Systematische Literaturanalyse

Es erfolgte eine Literaturrecherche in der medline-Datenbank, die zunächst die Suchkriterien „cervical cancer“, „chemo-radiation“, „response (evaluation)“, „secondary hysterectomy“, sowie in Kombinationen mit CT, MRI, „curettage“, „local failure“ und PET-CT umfasste. Bezüglich des Veröffentlichungszeitraumes und der Art der Daten (Metaanalysen, Reviews etc.) wurden keinerlei Limitationen angegeben.

2.7 Statistik

Die Patientenparameter wurden in Microsoft Office Excel 2010® dokumentiert und bearbeitet. Es wurden mit Office Excel 2010® Mittelwerte, Median und

Standardabweichungen berechnet. Auf Signifikanz wurde mit dem exaktem Test nach Fisher getestet. Das Signifikanzniveau wurde dabei mit $p = 0,05$ festgelegt.

2.8 Software

Die Durchsicht der Operationspläne und der Krankenakten mit Arztbriefen und histopathologischen Befunden erfolgte durch Zugang zum Klinikprogramm der Charité Berlin SAP for Healthcare® (Firma SAP SE ®, Walldorf) und zur klinikinternen Datenbank durch Aria® (Oncology Information System, Firma Varian Medicals Systems®, Palo Alto) Für die erhobenen Daten aus den Patientenakten wurde Microsoft Office Excel 2010®, zur Textverfassung Microsoft Office Word 2010® verwendet. Die Dokumentation erfolgte pseudonymisiert und Passwort-geschützt.

2.9 Ethikkommission

Für diese retrospektive Studie wurden alle klinischen und Follow-Up-Daten in separate, anonyme Passwort-geschützte Microsoft-Excel-Tabellen eingegeben. Die Durchführung der Kontroll-Abrasionen erfolgte im Rahmen des hiesigen institutionellen Standards. Alle Patientinnen gaben ihr Einverständnis zur wissenschaftlichen Analyse ihrer Daten, bevor mit der Analyse begonnen wurde. Daher war eine Prüfung durch die Ethikkommission nicht nötig. Für Patientinnen, die im Rahmen der Uterus-11-Studie die Kontroll-Abrasio erhielten, lag eine Zustimmung der Ethikkommission vor.

3 Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika

Zwischen 2006 und 2012 erhielten an den Kliniken für Gynäkologie Campus CCM und CBF und Klinik für Radioonkologie Campus CCM und CVK der Charité Berlin 217 Patientinnen mit histologisch gesichertem Zervixkarzinom im Stadium IA2 pN1 bis IVB die Therapieempfehlung für eine primäre Radiochemotherapie.

3.1.1 Altersverteilung

Die Patientinnen waren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung im Mittel $49 \pm 13,2$ Jahre alt. Die jüngste Patientin war 22, die älteste 81 Jahre alt. Die Altersverteilung ist in Abb. 1 dargestellt.

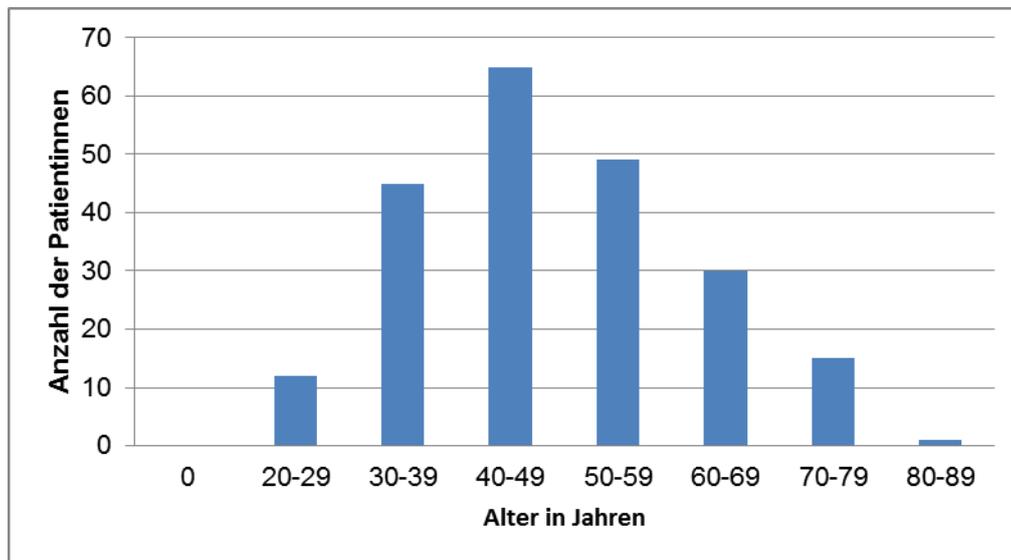


Abb. 1: Altersverteilung der Patientinnen bei Erstdiagnose (n=217).

3.1.2 Tumorstadium

Die Tumorstadien nach FIGO[69] waren wie folgt verteilt (siehe Abb. 2 und Tab. 4):

Eine Patientin wies ein mikroskopisch invasives Karzinom (FIGO IA2) mit befallenen pelvinen Lymphknoten auf. Bei 49 Patientinnen (23%) stellte sich ein makroskopisch sichtbares aber auf die Zervix beschränktes Karzinom (FIGO IB) dar, dieses war bei 30 Patientinnen < 4cm (FIGO IB1) und bei 19 Patientinnen > 4 cm (FIGO IB2). Ein Zervixkarzinom, das die Grenzen der Zervix überschreitet, aber noch nicht die Beckenwand erreicht (FIGO II) lag bei 111 Patientinnen (51%) vor. 8 Patientinnen (4%) wiesen ein Zervixkarzinom auf, das das untere Drittel der Vagina mitbefiel (FIGO IIIA) und 33 Patientinnen (15%) betraf eine Ausbreitung bis zur Beckenwand (FIGO IIIB). Bei 13 Patientinnen (6%) hatte das Zervixkarzinom bereits angrenzende Organe des Beckens infiltriert (FIGO IVA) und 2 Patientinnen (1%) wiesen eine Fernmetastasierung auf (FIGO IVB).

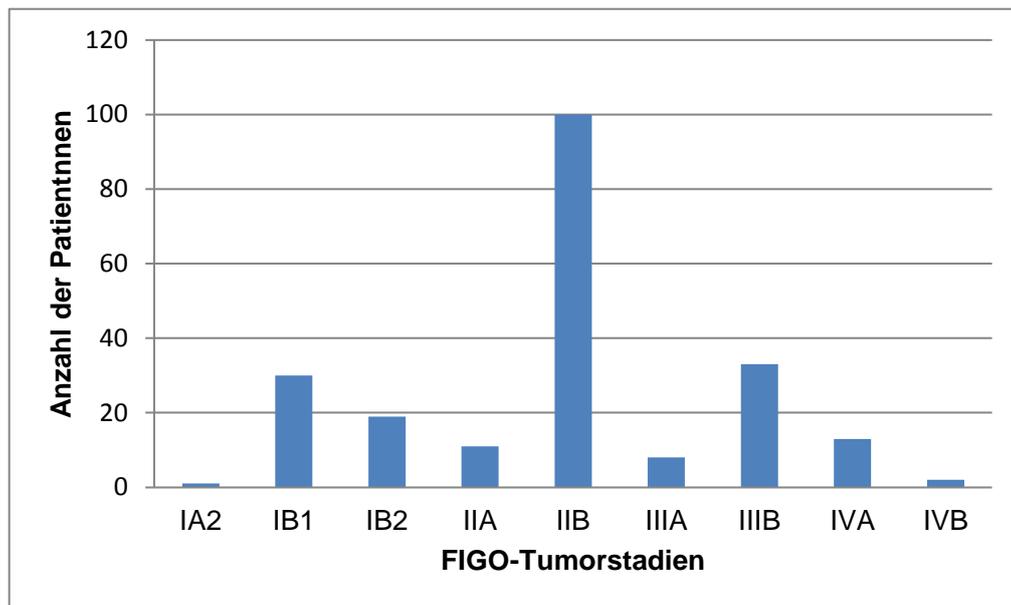


Abb. 2: Verteilung der Tumorstadien innerhalb des Gesamtkollektivs (n=217).

3.1.3 Histologie und Differenzierung

Am häufigsten traten Plattenepithelkarzinome, gefolgt von Adenokarzinomen auf. Die prozentuale Verteilung der histologischen Tumortypen und Differenzierungsgrade (Grading) ist in Abb.3 und Abb.4 dargestellt.

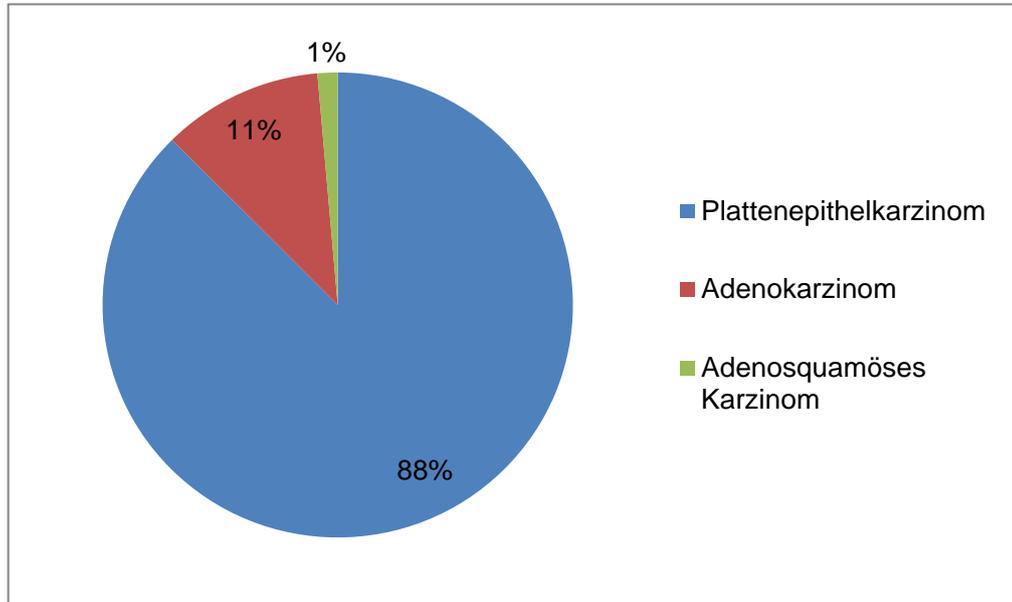


Abb. 3: Prozentuale Verteilung der histologischen Tumortypen (n=217).

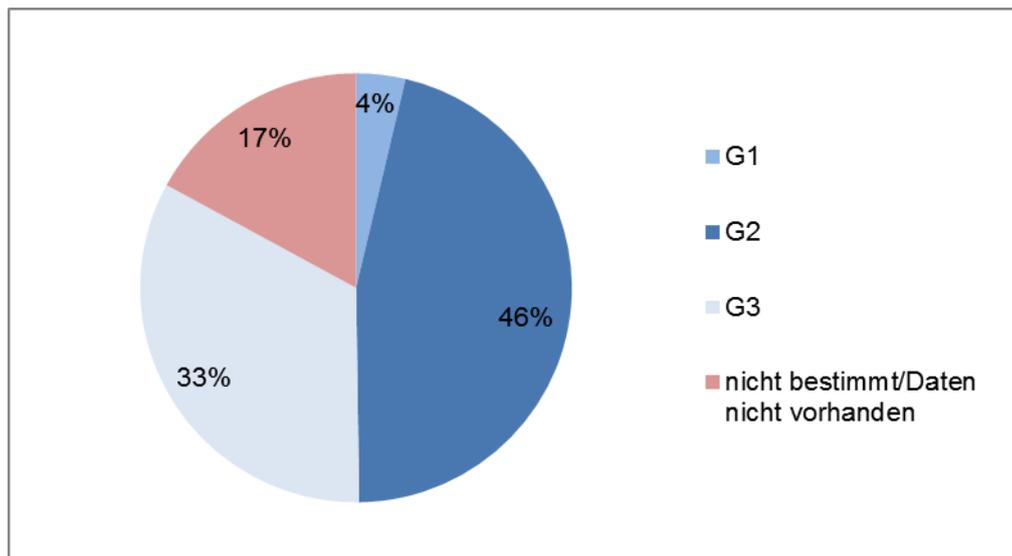


Abb. 4: Prozentuale Verteilung der Differenzierungsgrade (n=217).

3.1.4 Nodalstatus

56/217 Patientinnen (26%) erhielten ein klinisches Staging auf der Basis von CT- und/oder MRT-Untersuchungen. 161/217 Patientinnen (74%) wurden vor Therapiebeginn einer laparoskopischen transperitonealen pelvinen und paraaortalen Lymphonodektomie unterzogen (s. Abb.5).

Die beiden Verfahren zur Erfassung des Nodalstatus unterschieden sich vor allem in der Detektion von Lymphknotenmetastasen im Becken. CT und MRT ergaben bei 20 von 56 Patientinnen positive pelvine Lymphknoten (36%) im Gegensatz zu 97 von 161 (60%) nach operativem Staging. Dieser Unterschied ist signifikant ($p = 0,0018$).

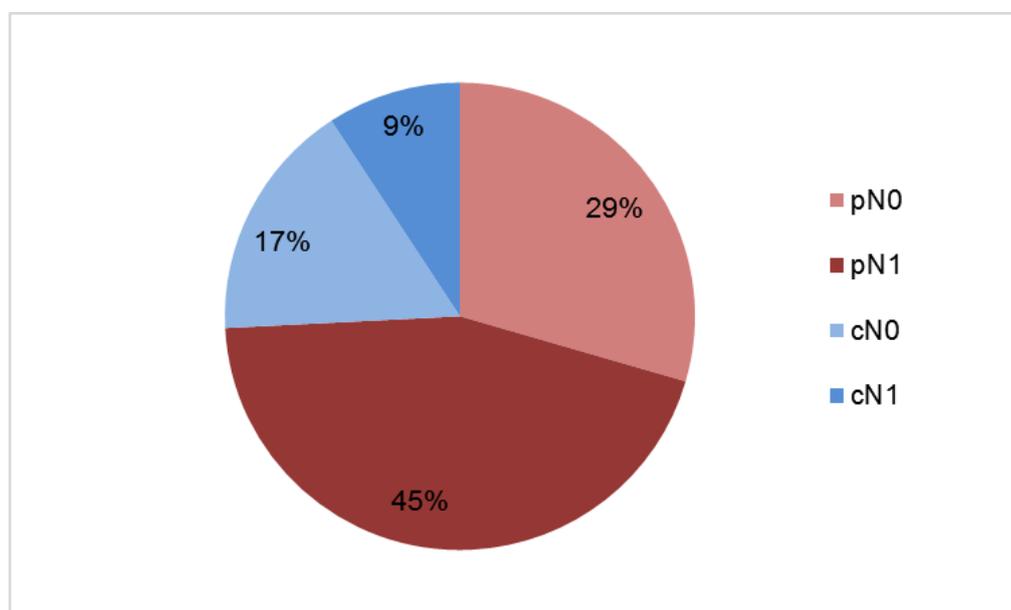


Abb. 5: Pelviner Lymphknotenstatus der 217 Patientinnen nach klinischem oder operativem Staging. Rot = operatives Staging, blau = klinisches Staging.

Das operative Staging ergab bei 63 Patientinnen (39%) histologisch tumorfreie pelvine und paraaortale Lymphknoten, bei 67 Patientinnen (41%) tumorbefallene pelvine und tumorfreie paraaortale, bei 31 Patientinnen (19%) tumorbefallene pelvine und tumorbefallene paraaortale und bei einer Patientin Skipmetastasen (tumorfreie pelvine aber tumorbefallene paraaortale Lymphknoten = 1%).

Bei 56 Patientinnen ohne eine laparoskopische Lymphknotenentfernung ergab die Bildgebung folgenden Befund: Komplette unverdächtige Lymphknoten, sowohl pelvin als auch paraaortal, hatten 34 Patientinnen (61%). 11 Patientinnen (20%) hatten mögliche

Ergebnisse

Metastasen nur in den Beckenlymphknoten, neun (16%) sowohl in pelvinen als auch in paraaortalen und zwei (3%) nur in paraaortalen Lymphknoten.

Tab. 2: Ergebnisse der diagnostischen laparoskopischen Lymphonodektomie (n=161): pN0= histologisch negative pelvine, pN1= histologisch positive pelvine; pM0(LYM)= histologisch negative und pM1(LYM)= histologisch positive paraaortale Lymphknoten.

operatives Staging	pN0	pN1	
pM0 (LYM)	63 (39%)	67 (41%)	130 (80)
pM1 (LYM)	1 (1%)	30 (19%)	31 (20%)
	64 (40%)	97 (60%)	161 (100%)

Tab.3: Ergebnisse der Bildgebung hinsichtlich pelviner Lymphknotenmetastasen (n=56). cN0= bildgebend negative pelvine, cN1= bildgebend positive pelvine; cM0(LYM)= bildgebend negative und cM1(LYM)= bildgebend positive paraaortale Lymphknoten.

Bildgebung	cN0	cN1	
cM0 (LYM)	34 (61%)	11 (20%)	45 (81%)
cM1 (LYM)	2 (3%)	9 (16%)	11 (19%)
	36 (64%)	20 (36%)	56 (100%)

3.2 Durchführung der Therapie

203/217 Patientinnen (94%) beendeten die geplante kombinierte Radiochemotherapie, bestehend aus perkutaner Strahlentherapie mit einer Gesamtdosis von 50,4 Gy bzw. 59,36 Gy, intrazervikaler Brachytherapie mit einer Gesamtdosis von 25 bis 30 Gy und 5 Zyklen simultaner Chemotherapie mit Cisplatin 40 mg/m² KOF.

Die Therapiedauer der kombinierten Radiochemotherapie betrug im Mittel 49 ± 9,5 Tage.

Ergebnisse

Tab. 4: Klinisch-pathologische Charakteristika des Gesamtpatientenkollektivs (n=217) bei Erstdiagnose des Zervixkarzinoms.

	n= 217	%
FIGO-Stadium		
IA2	1	0
IB1	30	14
IB2	19	9
IIA	11	5
IIB	100	46
IIIA	8	4
IIIB	33	15
IVA	13	6
IVB	2	1
Histologie		
Plattenepithelkarzinom	190	88
Adenokarzinom	24	11
Adenosquamöses Karzinom	3	1
Grading		
G1	8	4
G2	100	46
G3	72	33
Gx	37	17
Staging		
Operativ	161/217	74
Klinisch	56/217	26
N0	100	46
N1	117	54
M0	175	81
M1	42	19

3.2.1 Abweichung vom therapeutischen Konzept

Bei neun von 217 Patientinnen (4%) war eine inkomplette Radiochemotherapie dokumentiert worden. Bei drei Patientinnen war die gesamte Therapie aufgrund einer protrahierten Panzytopenie mit schwerer Infektion (n=1) bzw. einer intrakraniellen Blutung im Rahmen eines paraneoplastischen Syndroms (n=1) inkomplett. Bei sechs Patientinnen war die Durchführung der Brachytherapie nicht möglich aufgrund des Auftretens von Fernmetastasen unter der Therapie (n=1), Entwicklung von Fisteln (n=2), Cytomegalie-Virus-assoziiertes Kolitis (n=1), oder aufgrund technischer Probleme (n=2). Fünf Patientinnen begaben sich nach Diagnosestellung und/oder operativem Staging in heimatortnahe Behandlung. Es ließen sich keine Verlaufsdaten ermitteln. Diese 14 Patientinnen wurden in die weitere Betrachtung nicht mit einbezogen.

3.3 Evaluation des Therapieerfolges durch die Zervixabrasio

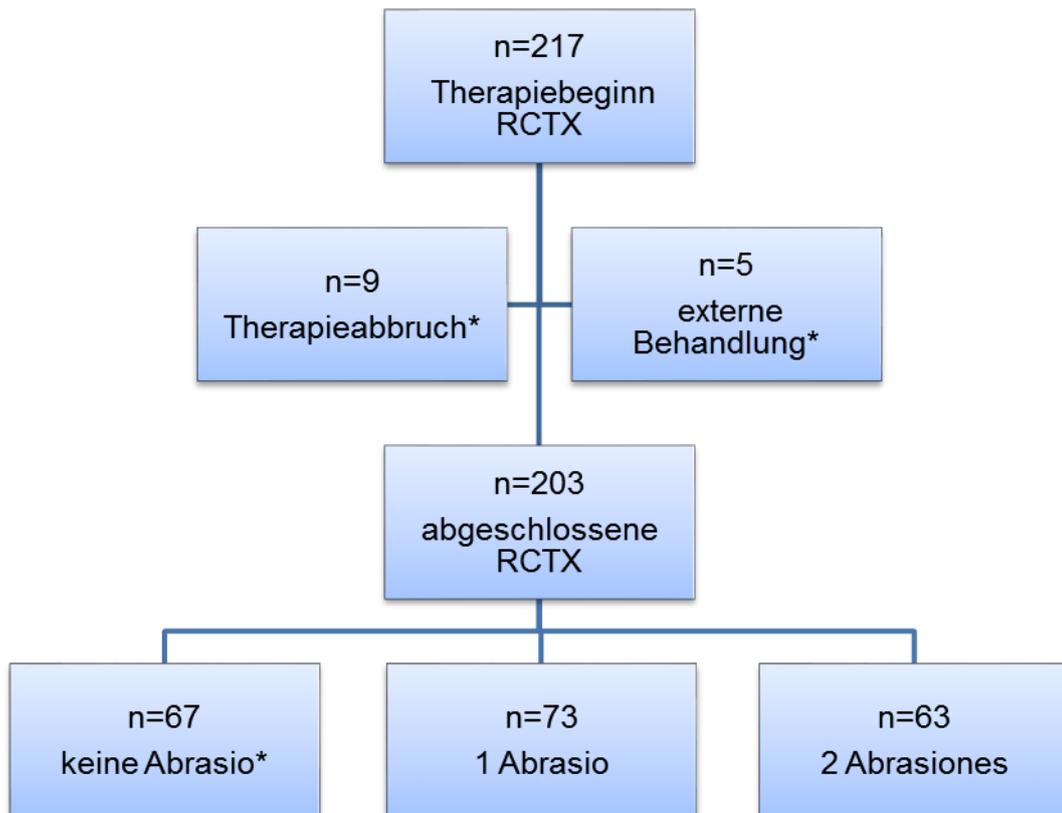
3.3.1 Durchführung und Komplikationen

Allen Patientinnen wurde nach Abschluss der Therapie die Durchführung einer Zervixkürettage zur Evaluation des Therapieerfolges empfohlen.

Bei 136 der 217 Patientinnen (63%) wurden eine oder zwei Abrasionen durchgeführt. Dies geschah mindestens sechs Wochen nach Therapieende, im Mittel nach 10 Wochen $\pm 3,5$ (SD).

Die Operationen dauerten im Mittel 12 min. Intraoperativ wurde in zwei Fällen beim Versuch der Kürettage unbeabsichtigt der Douglas-Raum eröffnet. Dies wurde mittels Naht problem- und folgenlos verschlossen. Andere peri- oder postoperativen Komplikationen traten nicht auf. Alle Patientinnen konnten am Folgetag entlassen werden.

Ergebnisse



*Abb. 6 : Nachsorge mittels Abrasio bei Zervixkarzinom-Patientinnen nach primärer Radiochemotherapie (RCTX). * siehe Kap. 3.3.6.*

3.3.2 Histologische Ergebnisse der Abrasionen

136 der 217 Patientinnen (63%) erhielten eine oder zwei Abrasionen.

In der ersten Abrasio waren 118 Ergebnisse (87%) negativ (kein Tumor) und 18 (13%) positiv (Tumorresiduum). Bei Patientinnen, bei denen eine erste Abrasio Tumorzellen oder unklare Befunde ergab, wurde im Konsens mit der Patientin eine individuelle Entscheidung hinsichtlich des weiteren Vorgehens getroffen: entweder wurde die Abrasio acht bis 10 Wochen später wiederholt (n=11) oder eine Hysterektomie wurde angestrebt (n=7).

Eine zweite Abrasio erhielten 63 Patientinnen. In 49 Fällen (78%) wurde damit das negative Ergebnis, in 5 Fällen (9,5%) das positive Ergebnis der ersten Abrasio bestätigt. In 6 Fällen (8%) war das Ergebnis der zweiten Abrasio negativ, obwohl die erste Abrasio Tumorzellen detektiert hatte. In 3 Fällen (4,5%) traten nach vorheriger unklarer Abrasio

Ergebnisse

aufgrund von Hypozellularität in der zweiten Abrasio Tumorzellen auf. Somit waren bei insgesamt 21 von 136 Patientinnen (15,4%) in der Nachsorge mittels Abrasio Tumorresiduen diagnostiziert worden.

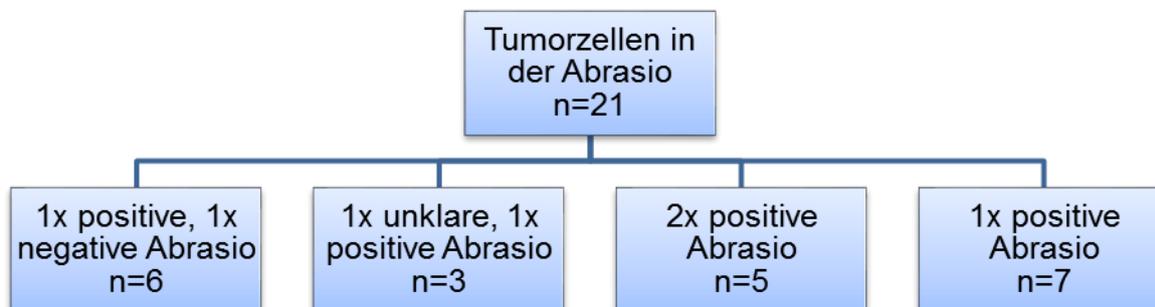


Abb. 7: Histologisch hinsichtlich Tumorresiduen positives Ergebnis in einer oder zwei Abrasionen bei 21 Patientinnen nach abgeschlossener Radiochemotherapie.

3.3.3 Therapieentscheidungen anhand der Abrasio

Bei 15/21 Patientinnen mit hinsichtlich Tumorresiduen positiver Abrasio wurde die Indikation zur sekundären Hysterektomie gestellt. Diese Patientinnen hatten zuvor eine positive Abrasio (n=7), zwei positive Abrasionen (n=5) oder eine unklare erste aber positive zweite Abrasio (n=3).

Folgte einer positiven eine negative Abrasio (n=6), wurde wie bei Patientinnen mit negativer Abrasio ein abwartendes Vorgehen im Sinne einer engmaschigen gynäkologischen Nachsorge indiziert.

3.3.4 Histologische Ergebnisse der sekundären Hysterektomien

Eine sekundäre Hysterektomie wurde bei 9 Patientinnen durchgeführt. Es wurde 22 ± 5 Wochen nach Abschluss der Radiochemotherapie und $4,5 \pm 1,5$ Wochen nach der positiven Abrasio operiert.

Der histologische Befund des Hysterektomiepräparates ergab eine Tumorpersistenz bei 8/9 Patientinnen. Bei fünf Patientinnen wurde mit der Hysterektomie eine R0-Resektion erreicht, bei drei Patientinnen eine R1-Resektion.

Bei einer Patientin war das Hysterektomiepräparat tumorfrei. Der histologische Befund beschrieb radiogene Veränderungen wie „regressiv verändertes Epithel“ und „fibrosiertes Narbengewebe ohne Epithelbekleidung“ im Bereich der Zervix mit Erosionen in der

Ergebnisse

Portio, Nekrosen und Verkalkungen. Vitale Tumorzellen fanden sich auch mittels immunhistologischer Untersuchungen nicht.

Bei sechs Patientinnen mit Indikation zur Hysterektomie war im präoperativen Staging eine gleichzeitige Fernmetastasierung in Lunge (n=2), Knochen (n=1) oder Bauchfell (n=3) festgestellt worden, so dass keine Operabilität mehr gegeben war. Neben der Fernmetastasierung stellten sich ausgeprägte histologisch gesicherte lokale Befunde mit Infiltration der Scheide, der Blase, des Beckenbodens etc. dar.

Tab. 5: Weiterer Verlauf der Patientinnen mit positiver Abrasio (n=21).

Positive Abrasio	n = 21
Engmaschige gynäkologische Nachsorge	n = 6
Indikation zur Hysterektomie	n = 15
<i>Tumor im Hysterektomiepräparat</i>	<i>n = 8</i>
<i>Kein Tumor im Hysterektomiepräparat</i>	<i>n = 1</i>
<i>Inoperabilität</i>	<i>n = 6</i>

Vergleicht man die Charakteristika der Patientinnen, die von einer Tumorpersistenz betroffen waren mit denen des Gesamtkollektivs, fällt auf, dass deutlich mehr dieser Patientinnen bei Diagnosestellung ein frühes Tumorstadium aufwiesen (z.B. < FIGO IIA: 43 vs. 23%). Gleichzeitig waren sie häufiger von befallenen Lymphknoten betroffen (s. Tab.6). Allerdings sind diese Abweichungen im Vergleich zum Gesamtkollektiv statistisch nicht signifikant ($p > 0,05$).

Tab. 6: Charakteristika der Patientinnen mit Tumorpersistenz (n=14) bei Erstdiagnose verglichen mit dem Gesamtkollektiv (n=217).

	n=14	%	% Gesamtkollektiv
FIGO			
< IIA	6	43	23
IIA	1	7	5
IIB	5	36	46
IIIA	0	0	4
IIIB	2	14	15
IVA/B	0	0	7

Ergebnisse

Pelvine Lymphknoten			
N1	11	79	54
N0	3	21	46
Paraaortale Lymphknoten			
M1	4	40	19
M0	10	60	81

3.3.5 Onkologisches Ergebnis nach negativer Abrasio

Bei 115 Patientinnen ergab die Zervixabrasio keinen Anhalt für Tumorpersistenz. Die Patientinnen unterzogen sich der weiteren gynäkologischen Nachsorge. Diese ergab bei 7 Patientinnen aufgrund von Beschwerden und der Bildgebung (CT und/oder MRT) den Verdacht auf einen lokalen Progress, so dass eine Hysterektomie durchgeführt wurde. Die Hysterektomiepräparate dieser Patientinnen waren ausnahmslos tumorfrei.

3.3.6 Lost of follow-up

81 der 217 Patientinnen, bei denen an der Charité die Diagnose eines Zervixkarzinoms und die Indikation zur kombinierten Radiochemotherapie gestellt worden war fallen in die Kategorie „Lost of follow-up“. Sie beendeten entweder nicht die Therapie aufgrund von Komplikationen, begaben sich nach Diagnosestellung an der Charité in externe Behandlung (s. Kapitel 3.2), entzogen sich nach kompletter primärer Behandlung der Nachsorge, begaben sich extern in Nachsorge oder lehnten die Abrasio ab.

Die Rekonstruktion des weiteren Verlaufs dieser Patientinnen war schwierig bzw. nicht möglich, da die Datenerfassung über das Charité-interne Klinikprogramm erfolgte und diese Patientinnen lediglich durch Abwesenheit weiterer Arztberichte und Befunde nach dokumentiertem vollständigem Therapieprotokoll gekennzeichnet waren, ohne dass die Gründe für das Abreißen der Information dokumentiert waren. Über das onkologische Ergebnis und den weiteren Verlauf dieser Patientinnen kann deswegen keine Aussage getroffen werden.

3.3.7 Zusammenfassung der Ergebnisse und statistische Güte der Abrasio als Testverfahren zur Detektion persistierender Tumors

Von 136 Patientinnen, die in der Nachsorge nach primärer Radiochemotherapie abradert wurden, wurde mittels Abrasio bei 21/136 Patientinnen (15%) der Verdacht auf residuelle vitale Tumorzellen geäußert. Bei 14 dieser 21 Patientinnen (67%) fand sich im Hysterektomiepräparat bzw. bei Inoperabilität (n=5) in Biopsien histologisch gesichert persistierender Tumor in der Zervix.

Bei sieben der 21 Patientinnen (33%) mit positiver Abrasio war die Abrasio falsch positiv. Dazu gehören sechs Patientinnen bei denen nach erster positiver Abrasio eine zweite Abrasio durchgeführt wurde. Diese wies keine Tumorzellen mehr nach, so dass von einer sekundären Hysterektomie abgesehen wurde und lediglich eine engmaschige gynäkologische Nachsorge erfolgte, die keinen Anhalt für einen lokalen Tumorprogress ergab.

Nach negativer Abrasio (n=115) wurde nicht standardmäßig eine Komplettierungsoperation durchgeführt, sondern eine engmaschige gynäkologische Kontrolle. Ein Verdacht auf lokalen Tumorprogress ergab sich bei 7/115, der histopathologisch im Hysterektomiepräparat nicht bestätigt wurde.

Die zervikale Lokalrezidiv-/Tumorpersistenzrate betrug also $14/136 = 10\%$. Weitere 17/136 entwickelten Fernmetastasen, dies entspricht einer Gesamt-Rezidivrate von 22,8%. Sensitivität und Spezifität der Abrasio betragen 100% und 94%. Die Wahrscheinlichkeit tatsächlich an einem Tumorresiduum zu leiden, liegt nach positiver Abrasio statistisch bei 67% (positiv prädiktiver Wert) und die Wahrscheinlichkeit einer lokalen Kontrolle nach negativer Abrasio bei 100% (negativ prädiktiver Wert).

Tab. 7: Vier-Felder-Tafel der Ergebnisse der Abrasionen.

	Tumorpersistenz	lokale Kontrolle	
Abrasio positiv	14	7	21
Abrasio negativ	0	115	115
	14	122	gesamt: 136

3.3.8 Follow-up nach positiver Abrasio

Für den weiteren Verlauf nach positiver Abrasio (Beobachtungszeitraum mind. 12 Monate) muss zwischen vier Gruppen von Patientinnen unterschieden werden:

1. War eine positive Abrasio gefolgt von einer negativen, wurde zunächst von einer Hysterektomie abgesehen und weiter abgewartet (n=6). Von diesen Patientinnen haben drei im weiteren Verlauf Fernmetastasen entwickelt. Drei sind tumorfrei.
2. Eine sekundäre Hysterektomie wurde aufgrund des Ergebnisses der Abrasio durchgeführt und es wurde eine R0-Resektion durchgeführt (n=5). Vier dieser Patientinnen sind tumorfrei, eine Patientin entwickelte Fernmetastasen.
3. Die sekundäre Hysterektomie wurde durchgeführt, allerdings im Sinne einer R1-Resektion des Tumors (n=3). Eine Patientin erhielt daraufhin eine vordere und hintere Exenteration und verstarb 2,5 Jahre nach Ende der Primärtherapie. Eine Patientin erhielt eine Re-Radiochemotherapie und verstarb. Der genaue Todeszeitpunkt war nicht ermittelbar. Die dritte Patientin erhielt nach R1-Resektion eine hyperfraktionierte Radiatio der Beckenwand, entwickelte wenige Monate später ossäre und retroperitoneale Metastasen. Dann riss die Dokumentation ab, über den weiteren Verlauf liegen uns keine weiteren Angaben vor.
4. Die Operation konnte wegen Fernmetastasierung nicht mehr durchgeführt werden (n=6). Diese Patientinnen waren rasch progredient und verstarben sechs bis 12 Monate nach Therapieende.

4 Diskussion

Die primäre Radiochemotherapie stellt ab dem Tumorstadium FIGO IIB bzw. bei Vorhandensein von histologisch gesicherten pelvinen und/oder paraaortalen Lymphknotenmetastasen die Therapie der Wahl dar. Allerdings gibt es kein valides Verfahren, um Patientinnen, die von einem Lokalrezidiv betroffen sind, rechtzeitig zu erkennen. Ziel dieser Arbeit war es, den Therapieerfolg der primären Radiochemotherapie nach lokal fortgeschrittenem und/oder nodal positivem Zervixkarzinom mittels Zervixabasio zu evaluieren, um sicher Patientinnen zu unterscheiden, die von einer sekundären Hysterektomie profitieren und jenen, bei denen die Operation unnötigerweise durchgeführt wird. Dies würde die durch die Operation verbundene beeinträchtigte Lebensqualität rechtfertigen.

Die Daten dieser Arbeit wurden retrospektiv erhoben. Einschlusskriterien waren die histologisch gesicherte Diagnose eines Zervixkarzinoms und die Behandlung mittels primärer Radiochemotherapie.

Die Suche ergab 217 Patientinnen, von denen 203 Patientinnen die primäre kombinierte Radiochemotherapie beendeten. Das mittlere Lebensalter bei Auftreten der Erkrankung betrug 49 Jahre. Andere Studien zum lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinom ermitteln einen mittleren Krankheitsbeginn zwischen 44 und 56 Jahren[53, 54, 56, 61].

Die Verteilung der Tumortypen ergab in dem hier untersuchten Kollektiv eine Dominanz des Stadiums FIGO II mit 51%. Auf das Stadium FIGO I entfielen 24 % der Patientinnen, auf Stadium FIGO III 19% und auf FIGO IV 7%. 61 Patientinnen (28%) wiesen ein Tumorstadium < FIGO IIB auf, wurden aber dennoch mit primärer Radiochemotherapie behandelt, da sie weitere Risikofaktoren aufwiesen, die eine systemische Therapie rechtfertigen (positive pelvine und/oder paraaortale Lymphknoten, schlechte Differenzierung des Karzinoms, Lymph- bzw. Blutgefäßinvasion)[5, 78, 79].

In vergleichbaren Studien verteilten sich die Tumorstadien wie folgt: auf FIGO I entfallen 14-32% der Patientinnen, auf FIGO II 44-61%, auf FIGO III 7-24 und auf FIGO IV 1-17%[53, 54, 56, 80]. Dominierend ist in allen Studien zum lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinom das Stadium FIGO II, je nach Publikation mit bis zu 73%[61]. 88% der Karzinome waren Plattenepithelkarzinome, 11% Adenokarzinome und 1% adenosquamöse Karzinome und entspricht dem in der Literatur beschriebenen epidemiologischen Auftreten der histologischen Tumortypen[81]. Hinsichtlich dieser

Diskussion

Patientencharakteristika war das hier untersuchte Patientenkollektiv repräsentativ und vergleichbar mit Publikationen anderer Autoren.

60% der Patientinnen mit operativ entfernten Lymphknoten und 36% der Patientinnen mit Lymphknotenstaging auf Basis der Bildgebung hatten Lymphknotenmetastasen im Becken, 19 und 21% im paraaortalen Lymphabflussgebiet. Die Vergleichbarkeit dieser Ergebnisse mit anderen Autoren ist schwierig, da die Verteilung der Tumorstadien innerhalb der Kollektive inhomogen, die verwendeten Operationsverfahren und die Anzahl der entnommenen Lymphknoten je nach Operateur und Pathologen sehr variabel sind. Eine Standardisierung der Verfahren fehlt[11, 82].

Die Inzidenz von metastasierten pelvinen Lymphknoten nimmt laut Literatur mit Progredienz des FIGO-Stadiums zu und wird mit 12-22% für FIGO IB, 10-27% für FIGO IIA und 34-44% für FIGO IIB[11, 15], Metastasierungsraten der paraaortalen Lymphknoten in fortgeschrittenen Stadien je nach Autor mit 7-30%[15, 63, 83] angegeben.

Es konnte auch in dieser Arbeit gezeigt werden, dass die Bildgebung kein sensibles Verfahren zum prätherapeutischen Lymphknotenstaging ist[11, 84]. Sie detektierte signifikant weniger pelvine Lymphknotenmetastasen als die laparoskopische Entfernung und histopathologische Untersuchung (36% und 60%, $p = 0,0018$).

Ob das operative Staging durch Entfernung möglicher Lymphknotenmetastasen auch einen kurativen Effekt hat, ist nicht geklärt[11, 60]. Lai et al. zeigten in einer prospektiven randomisierten Studie, dass Patientinnen im operativen Arm ein schlechteres krankheitsfreies Überleben aufwiesen, allerdings befanden sich im operativen Arm mehr Patientinnen in fortgeschrittenen Tumorstadien als im klinischen Arm und deutlich mehr Patientinnen im operativen Arm erhielten keine simultane Chemotherapie (53%) als im klinischen Arm (35%)[16].

Die Heilungsrate des Zervixkarzinoms nach primärer Radiochemotherapie beträgt je nach Stadium des Primärtumors 30 - 60%[33, 42, 66, 85, 86]. Ein Routine-Follow-Up danach hat vor allem zwei Ziele: die therapiebedingte Morbidität zu objektivieren und persistierenden Tumor bzw. frühe Rezidive rechtzeitig zu identifizieren, so dass diese Patientinnen mit einer Second-line-Therapie behandelt werden können.

40 – 50% der Patientinnen mit Tumorrezidiv erleiden ein lokales Tumorrezidiv bzw. lokale Tumorpersistenz und haben mit einer sekundären Hysterektomie oder Exenteration eine effektive Therapieoption, wohingegen 50 – 60% der Rezidive außerhalb des Beckens

auftreten und als unheilbar eingestuft werden müssen[41, 87, 88]. Insgesamt beträgt das mittlere 5-Jahres-Überleben nach Lokalrezidiv/Tumorpersistenz ca. 10%, variiert aber, je nachdem ob eine Komplettierungsoperation durchgeführt wird, zwischen 29% und 3%[42]. Die meisten Rezidive treten in den ersten zwei bis drei Jahren nach Therapieende auf[44, 45, 49].

In einem umfassenden Review publizierten Elit et al. 2009 Daten zur Nachsorge nach Primärtherapie des Zervixkarzinoms. Sie stellten fest, dass die Nachsorgeintervalle weltweit in etwa dieselben waren: alle 3 - 4 Monate in den ersten zwei Jahren, dann für weitere drei Jahre alle sechs Monate und schließlich einmal jährlich. Die klinische Untersuchung war die am häufigsten verwendete Methode und mit 29 – 71% auch die erfolgreichste Methode in der Detektion von Tumorpersistenz bzw. –rezidiv[41].

Die bildgebenden Verfahren sind nicht geeignet, das Ansprechen auf die Therapie zu evaluieren[41]. Vincens et al. kamen zu dem Schluss, dass die Verwendung des MRT zu viele falsch positive Resultat aufweist[89]. Auch neuere Techniken wie das PET-CT oder das MRT mit fettgesättigter T2-Wichtung haben in der Detektion von persistierendem bzw. rezidivierendem Tumor nach primärer Radiochemotherapie ihre Limitationen und werden als Nachsorgeverfahren kontrovers diskutiert[52, 90, 91]. In der Zukunft werden möglicherweise neue bildgebende Verfahren wie das dynamische Kontrastmittel-Perfusions-MRT oder biologische Zellmarker das Ansprechen auf die primäre Radiochemotherapie beurteilen können. Einen Eingang in die Routinediagnostik haben sie aber bisher aufgrund mangelnder Datenlage nicht gefunden[5, 92-94].

Die vaginale Zytologie im Sinne eines PAP-Abstriches der Zervix wird häufig verwendet, hat aber durch die radiogenen Veränderungen eine schlechte Sensitivität für die Detektion residuellen Tumors[41, 43, 50, 51]. Sie detektiert laut Elit et al. nur 0-17% der Rezidive/Residuen[41]. Die Bestrahlung bedingt eine Verengung und einen bindegewebigen Umbau der Zervix, so dass sich residuelle Tumorzellen eventuell nicht direkt an der Oberfläche befinden und für die Bürste somit nicht zugänglich sind. In vielen Fällen sind die Abstriche durch Hypozellularität nicht auswertbar[50, 51].

Es existiert für das Zervixkarzinom keine eindeutig definierte Follow-up-Strategie[5, 49, 95]. Keines der Verfahren ist als posttherapeutisches Screening-Verfahren geeignet, Tumorrezidive/Tumorpersistenz sicher zu diagnostizieren[96]. 80-90% der Patientinnen mit Rezidiven werden erst dann diagnostiziert, wenn sie Symptome haben[48, 97] und haben dann bereits eine schlechtere Prognose[41, 48, 49, 95, 98].

Diskussion

Die Daten zur Prävalenz von persistierendem Tumor sind sehr inkonsistent. Angaben variieren in den meisten Studien zwischen 6 - 29% [41, 56, 61, 99-101], teilweise auch deutlich höher bis zu 45 - 67% [53-55, 58, 62], womit wir mit 10% im unteren Bereich liegen. Ursachen für die großen Abweichungen in der Literatur sind möglicherweise der histologische Tumortyp, das Stadium des Primärtumors und die Bestrahlungstechnik.

Die größte Rolle scheint das Zeitintervall zwischen Ende der Radiochemotherapie und der Operation zu spielen. Auf der einen Seite sollte eine sekundäre Hysterektomie rasch nach Ende der Bestrahlung erfolgen, um die Entwicklung der radiogenen Fibrose zu vermeiden. Auf der anderen Seite ist bekannt, dass der Effekt einer Radiotherapie nach Ende der Bestrahlung weiter andauert, die morphologischen Veränderungen im Tumorgebiet also nicht beendet sind, was zu einer erhöhten Anzahl falsch positiver Ergebnisse in sekundären Hysterektomien, Biopsien und Zytologien führen kann.

Keys et al. führten die adjuvante Hysterektomie 2 - 6 Wochen, Shibata et al. 4 Wochen, Classe et al. 4 - 6 Wochen, Houvenaeghel et al. 6 - 8 Wochen, Ferrandina et al. 7 Wochen, Nijhuis et al. 8 - 10 Wochen, Favero et al. 12 Wochen, Poujade et al. 11 Tage – 15 Wochen, Carcopino et al. 2 - 21 Wochen und Touboul et al. in den ersten drei Monaten nach Therapieende durch [53-56, 58, 61, 62, 99, 101]. Die große Spannweite an unterschiedlichen Ergebnissen in der Literatur zur Prävalenz persistierender Tumors ist womöglich auch darauf zurückzuführen.

Entsprechend der Ergebnisse von Arai et al. und Huang et al. veränderten wir den Zeitpunkt der posttherapeutischen Abrasionen. Nachdem wir anfangs eine frühe Abrasio, teilweise gefolgt von einer zweiten, durchführten, erhalten alle Patientinnen jetzt nur noch eine Abrasio 12 Wochen nach Therapieende [102, 103].

Es ist bisher ungeklärt, wie man persistierenden Tumor am besten histologisch nachweist. In den wenigen Veröffentlichungen, die sich damit beschäftigen, geschah dies mittels Biopsien [66, 102, 104, 105]. Routinemäßige Kürettagen der Zervix wurden bisher nicht publiziert.

Unser limitiertes Wissen über die Rate an Tumorpersistenz und deren klinische Bedeutung bei Patientinnen mit Zervixkarzinom nach primärer Radiochemotherapie basiert auf Institutionen, die routinemäßig bei allen Patientinnen unabhängig vom klinischen Ansprechen oder auf der Basis institutioneller Parameter, die nicht durch Daten belegbar sind, eine Komplettierungsoperation durchführen [53-62]. Deren

Diskussion

Ergebnisse sind allerdings durch die großzügige und sehr heterogene Indikationsstellung zur Operation verzerrt.

Nijhuis et al. nahm die Narkoseuntersuchung und Entnahme von Biopsien nur bei Patientinnen vor, die als operabel eingestuft wurden[66]. Ferrandina et al. machten die Operation vom klinischen Ansprechen auf die Radiochemotherapie[61], Fanfani und Shibata zusätzlich von MRT-Befunden abhängig[59, 62]. Die Entscheidung zur Operation basierte bei Pras et al. auf unterschiedlichen Untersuchungen (CT, Tumormarker, Zytologie, Biopsien und klinische Untersuchung)[104]. Nur in französischen und niederländischen Arbeitsgruppen wurde die Komplettierungsoperation bei allen Patientinnen durchgeführt[53, 54, 56, 58].

Der Nutzen einer sekundären Hysterektomie nach primärer Radiochemotherapie beim fortgeschrittenen Zervixkarzinom wird immer noch kontrovers diskutiert. Viele Studien haben sich mit diesem Thema auseinandergesetzt und argumentieren mit einer verbesserten lokalen Kontrollrate, dem verbesserten erkrankungsfreien Überleben und Gesamtüberleben zugunsten der sekundären Hysterektomie[42, 57, 61]. Touboul et al. und Fanfani et al. räumten ein, dass das Überleben nach primärer Radiochemotherapie mit und ohne sekundärer Hysterektomie vergleichbar ist, führten aber die verbesserte lokale Kontrollrate als Argument für den Eingriff an[54, 59].

Drei weitere Studien untersuchten, ob die adjuvante Hysterektomie nach Radiochemotherapie[86, 106] bzw. Radiotherapie[101] einen Vorteil im onkologischen Ergebnis und Gesamtüberleben erbringt: Motton et al.'s publizierte retrospektive Daten mit einem 2-Jahre-erkrankungsfreien Überleben von 67% für Patientinnen mit einfacher und 77% mit radikaler Hysterektomie versus 61% ohne Hysterektomie. Ein Vorteil im Gesamtüberleben ergab sich nicht[86]. Keys et al. konnten in einer großen randomisierten Studie der Gynecologic Oncology Group (n=256) Patientinnen im Studienarm mit Hysterektomie eine signifikant verbesserte lokale Rezidivrate (14%) im Vergleich zu den Patientinnen im Studienarm der alleinigen Radiotherapie (27%) nachweisen. Das erkrankungsfreie Überleben, jedoch nicht das Gesamtüberleben konnte durch die sekundäre Hysterektomie signifikant verbessert werden[101]. Morice et al. randomisierten im Rahmen der französischen GYNECO-02-Studie Patientinnen im FIGO-Stadium IB2 und II mit klinischer oder radiologischer Komplettremission in einen Beobachtungsarm und einen weiteren Arm mit extrafaszialer sekundärer Hysterektomie nach primärer Radiochemotherapie. Leider musste die Studie wegen schlechter

Diskussion

Rekrutierung abgebrochen werden. In den bis dato dokumentierten Patientinnen (n=61) ergab sich, dass ein Drittel der operierten Frauen nachweislich residuelle Tumorzellen in der Zervix hatten. Nach drei Jahren ergab sich auch hier kein signifikanter Unterschied bezüglich des Gesamtüberlebens[106].

Es scheinen nur die Patientinnen von einer sekundären Hysterektomie zu profitieren, die von lokaler Tumorpersistenz betroffen sind[66, 101]. Die richtige Patientenselektion ist für den Eingriff von Bedeutung, denn jede sekundäre Hysterektomie nach primärer Radiochemotherapie bedeutet potentiell ein Risiko für die Patientin. Die Komplikationsraten betragen bis zu 26-29% mit einer Mortalität von 1-3%[44, 53, 67, 68]. Vor allem gastrointestinale und urogenitale Nebenwirkungen nehmen zu[101, 106], wobei diese wiederum ganz entscheidend vom verwendeten Operationsverfahren abhängen. Die einfache Hysterektomie ist der radikalen Hysterektomie und laparoskopisches dem offenen Operieren vorzuziehen[56, 67]. Zu häufigen perioperativen Komplikationen gehören Blutverlust, Sepsis, thrombembolische Ereignisse und pulmonale Komplikationen. Langzeitfolgen beinhalten chronische Urogenitalinfektionen und Obstruktionen, Pyelonephritis, renale Insuffizienz, Verlust der Sexualfunktion etc.[44]. Das eigentliche Dilemma der sekundären Hysterektomie besteht darin, weder zu viele Patientinnen einer unnötigen Sekundärtherapie zu unterziehen, noch zu riskieren, dass Patientinnen mit lokaler Tumorpersistenz eine sekundäre Hysterektomie und damit die Chance auf Heilung verpassen[103].

Die hohe Rate an residuellen Tumorzellen z.B. in der GYNECO-02-Studie wirft die Frage nach der Effektivität, der Technik, der Dosis und der Dauer der durchgeführten Radiochemotherapie auf[106]. Da eine Dosis-Wirkungsbeziehung angenommen werden muss, aber auch Parameter wie die Gesamtbehandlungszeit unter anderem die Ergebnisse beeinflussen, zeigt sich die Qualität der durchgeführten Radiochemotherapie an der möglichst geringen Rate residueller Befunde. In diesem Zusammenhang präsentieren sich die hier dargestellten onkologischen Ergebnisse der Charité im Vergleich zur vorliegenden Literatur als sehr positiv.

Der zweite Aspekt, der die Ergebnisse maßgeblich beeinflussen kann, ist das Intervall zwischen dem Therapieende und der durchgeführten Abrasio. Es liegen keine verlässlichen Daten über die für die komplette Remission benötigte Zeit vor. Eine gegebenenfalls früh (z.B. nach 6 Wochen) durchgeführte Abrasio ergibt eine höhere Rate an residuellem Tumor als eine später durchgeführte Abrasio. Dies ist als ein Kritikpunkt

Diskussion

der vorliegenden Arbeit zu formulieren, die keinen Zeitpunkt für die Abrasio definiert hatte. Außerdem ist bei langen Intervallen zwischen Therapieende und erster Abrasio die Unterscheidung zwischen Tumorpersistenz und lokalem Rezidiv nicht sicher zu ziehen. Biologisch könnten dies aber zwei für den weiteren Verlauf und die Prognose der Patientin deutlich unterscheidende Ereignisse sein. Patientinnen mit lokalem Rezidiv nach kompletter Remission haben per se ein schlechteres Outcome[103].

Bei sechs Patientinnen war eine sekundäre Hysterektomie zwar geplant, diese wurde aufgrund der zu dem Zeitpunkt bereits weit fortgeschrittenen Erkrankung mit Fernmetastasierung nicht durchgeführt. Alle sechs Patientinnen verstarben an der Erkrankung. Dies und die Tatsache, dass Patientinnen dieser Studie, die von Tumorpersistenz betroffen waren, bei Erstdiagnose verglichen mit dem Gesamtkollektiv ein kleineres Tumorstadium, aber häufiger befallene pelvine und paraaortale Lymphknoten aufwiesen (s. Kap. 3.3.4, Tab.6), könnte ein Hinweis darauf sein, dass Tumorpersistenz lediglich ein „Surrogatmarker“ für einen aggressiveren Tumor ist und per se eine schlechtere Prognose hat, so dass der Benefit einer lokalen Maßnahme wie der sekundären Hysterektomie in diesem Kontext kritisch bewertet werden muss. Dafür sprechen auch die Patientinnen, die zunächst eine positive Abrasio, im Verlauf aber eine zweite negative aufwiesen und bei denen auf die Hysterektomie verzichtet wurde. Die Hälfte dieser Patientinnen ist, trotz lokaler Kontrolle, an Fernmetastasen der progredienten Tumorerkrankung verstorben.

Unsere Untersuchung zeigt, dass eine Narkoseuntersuchung und Zervixabrasio die 14 von 136 Patientinnen richtig identifiziert hat, die auf die primäre Radiochemotherapie eingeschränkt angesprochen haben. Und eine negative Abrasio identifiziert mit hoher Sicherheit die Patientinnen, die eine lokale Komplettremission erreicht haben.

Bei einer positiven Abrasio ist die Unsicherheit der Bewertung weit größer. Hier sind bei 40% der Patientinnen Fernmetastasen vorhanden, die einen kurativen Ansatz ausschließen. Bei den anderen Patientinnen ist eine sekundäre Hysterektomie zu indizieren, wobei sich 30% falsch positive Befunde der Abrasio durch die endgültige histologische Aufarbeitung des Hysterektomie-Präparates bzw. eine Wiederholung der Abrasio präsentieren. Hier stellt sich die Frage, wie sicher die Beurteilung der positiven Abrasio durch den Pathologen ist oder ob es vorstellbar wäre, dass die Abrasio gegebenenfalls die vitalen Tumorzellen entfernt, so dass im Hysterektomie-Präparat kein Tumor mehr nachweisbar ist.

Diskussion

Bei fünf Patientinnen wurden mit der sekundären Hysterektomie eine R0-Resektion und eine komplette lokale Remission erreicht. Vier der fünf Patientinnen sind tumorfrei und am Leben, was erfreulich ist. Demgegenüber stehen 199 Abrasionen bei 136 Patientinnen. Allerdings konnte dank der Abrasio den 115 Patientinnen mit negativer Abrasio eine unnötige sekundäre Hysterektomie erspart werden.

Wird keine Hysterektomie bei positiver Abrasio durchgeführt, ist das onkologische Ergebnis fatal. Alle sechs Patientinnen mit positiver Abrasio, bei denen keine Hysterektomie durchgeführt werden konnte, verstarben am Tumorprogress. Unsere Arbeit zeigte, dass die Narkoseuntersuchung und Zervixkürettage trotz vorheriger Radiochemotherapie ein sicherer Eingriff ist. Nur bei zwei von insgesamt 199 durchgeführten Abrasionen (1%) kam es zur Eröffnung der Bauchhöhle, was problemlos mittels Naht versorgt werden konnte. Es traten keine anderen Komplikationen oder Todesfälle auf.

Nach unserem Kenntnisstand ist dies die erste Analyse einer systematischen Zervixabrasio mit dem Ziel, Patientinnen mit persistierendem Tumor nach primärer Radiochemotherapie zu detektieren.

Eine Routineabrasio nach Radiochemotherapie ermöglicht, Patientinnen mit histologisch gesicherter Tumorpersistenz sicher zu identifizieren, ohne die restlichen Patientinnen einer unnötigen zusätzlichen Morbidität auszusetzen. Eine hohe Sensitivität und Spezifität, verbunden mit einer geringen Morbidität, könnten die systematische Zervixabrasio zu einem attraktiven Verfahren in der Nachsorge nach primärer Radiochemotherapie des Zervixkarzinoms machen. Sie identifiziert sicher Patientinnen, die von persistierendem Tumor betroffen sind und damit von einer Komplettierungsoperation profitieren.

Diese Arbeit ist zur Publikation im International Journal for Gynecological Cancer angenommen worden.

Literaturverzeichnis

1. *Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012.* Auf: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx (Letzter Aufruf 13.11.2014).
2. Schiffman, M., et al., *Human papillomavirus and cervical cancer.* Lancet, 2007. 370(9590): p. 890-907.
3. Wheeler, C.M., et al., *Cross-protective efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by non-vaccine oncogenic HPV types: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial.* Lancet Oncol, 2012. 13(1): p. 100-10.
4. *FIGO cancer report 2012.* Auf: <http://www.who.org/figo-cancer-report-2012> (Letzter Aufruf 13.11.2014).
5. *S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom.* Auf: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-033OLI_S3_Zervixkarzinom_2014-10.pdf (Letzter Aufruf 13.11.2014).
6. Barbera, L. and G. Thomas, *Management of early and locally advanced cervical cancer.* Semin Oncol, 2009. 36(2): p. 155-69.
7. Takeda, N., et al., *Multivariate analysis of histopathologic prognostic factors for invasive cervical cancer treated with radical hysterectomy and systematic retroperitoneal lymphadenectomy.* Acta Obstet Gynecol Scand, 2002. 81(12): p. 1144-51.
8. Singh, N. and S. Arif, *Histopathologic parameters of prognosis in cervical cancer-- a review.* Int J Gynecol Cancer, 2004. 14(5): p. 741-50.
9. Balega, J., et al., *The risk of nodal metastasis in early adenocarcinoma of the uterine cervix.* Int J Gynecol Cancer, 2004. 14(1): p. 104-9.
10. Chernofsky, M.R., et al., *Influence of quantity of lymph vascular space invasion on time to recurrence in women with early-stage squamous cancer of the cervix.* Gynecol Oncol, 2006. 100(2): p. 288-93.
11. Sakuragi, N., *Up-to-date management of lymph node metastasis and the role of tailored lymphadenectomy in cervical cancer.* Int J Clin Oncol, 2007. 12(3): p. 165-75.
12. Estape, R.E., et al., *Close vaginal margins as a prognostic factor after radical hysterectomy.* Gynecol Oncol, 1998. 68(3): p. 229-32.
13. Kamelle, S.A., et al., *Surgical-pathological predictors of disease-free survival and risk groupings for IB2 cervical cancer: do the traditional models still apply?* Gynecol Oncol, 2004. 94(2): p. 249-55.
14. Kashimura, M., et al., *The significance of peritoneal cytology in uterine cervix and endometrial cancer.* Gynecol Oncol, 1997. 67(3): p. 285-90.
15. Delpech, Y., et al., *Lymph node surgical staging for locally advanced cervical cancer.* Gynecol Obstet Fertil, 2010. 38(1): p. 30-5.
16. Lai, C.H., et al., *Randomized trial of surgical staging (extraperitoneal or laparoscopic) versus clinical staging in locally advanced cervical cancer.* Gynecol Oncol, 2003. 89(1): p. 160-7.
17. Albrechtsen, S., et al., *Pregnancy outcome in women before and after cervical conisation: population based cohort study.* BMJ, 2008. 337: p. a1343.
18. Lanowska, M., et al., *Radical vaginal trachelectomy (RVT) combined with laparoscopic lymphadenectomy: prospective study of 225 patients with early-stage cervical cancer.* Int J Gynecol Cancer, 2011. 21(8): p. 1458-64.
19. Dursun, P., E. LeBlanc, and M.C. Nogueira, *Radical vaginal trachelectomy (Dargent's operation): a critical review of the literature.* Eur J Surg Oncol, 2007. 33(8): p. 933-41.

Literaturverzeichnis

20. Koehler, C., et al., *From laparoscopic assisted radical vaginal hysterectomy to vaginal assisted laparoscopic radical hysterectomy*. BJOG, 2012. 119(2): p. 254-62.
21. Koh, W.J., et al., *Cervical cancer*. J Natl Compr Canc Netw, 2013. 11(3): p. 320-43.
22. Fujii, S., *Anatomic identification of nerve-sparing radical hysterectomy: a step-by-step procedure*. Gynecol Oncol, 2008. 111(2 Suppl): p. S33-41.
23. Höckel, M., et al., *Resection of the embryologically defined uterovaginal (Müllerian) compartment and pelvic control in patients with cervical cancer: a prospective analysis*. Lancet Oncol, 2009. 10(7): p. 683-92.
24. Frumovitz, M., et al., *Comparison of total laparoscopic and abdominal radical hysterectomy for patients with early-stage cervical cancer*. Obstet Gynecol, 2007. 110(1): p. 96-102.
25. Spirtos, N.M., et al., *Laparoscopic radical hysterectomy (type III) with aortic and pelvic lymphadenectomy in patients with stage I cervical cancer: surgical morbidity and intermediate follow-up*. Am J Obstet Gynecol, 2002. 187(2): p. 340-8.
26. Li, G., et al., *A comparison of laparoscopic radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy and laparotomy in the treatment of Ib-IIa cervical cancer*. Gynecol Oncol, 2007. 105(1): p. 176-80.
27. Pahisa, J., et al., *Comparative study of laparoscopically assisted radical vaginal hysterectomy and open Wertheim-Meigs in patients with early-stage cervical cancer: eleven years of experience*. Int J Gynecol Cancer, 2010. 20(1): p. 173-8.
28. Peters, W.A., et al., *Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix*. J Clin Oncol, 2000. 18(8): p. 1606-13.
29. Forrest, J., et al., *A dosimetric planning study comparing intensity-modulated radiotherapy with four-field conformal pelvic radiotherapy for the definitive treatment of cervical carcinoma*. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2012. 24(4): p. e63-70.
30. van de Bunt, L., et al., *Conventional, conformal, and intensity-modulated radiation therapy treatment planning of external beam radiotherapy for cervical cancer: The impact of tumor regression*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006. 64(1): p. 189-96.
31. Marnitz, S., et al., *Helical tomotherapy with simultaneous integrated boost after laparoscopic staging in patients with cervical cancer: analysis of feasibility and early toxicity*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012. 82(2): p. e137-43.
32. Monk, B.J., K.S. Tewari, and W.J. Koh, *Multimodality therapy for locally advanced cervical carcinoma: state of the art and future directions*. J Clin Oncol, 2007. 25(20): p. 2952-65.
33. Green, J.A., et al., *Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis*. Lancet, 2001. 358(9284): p. 781-6.
34. Rose, P.G., *Chemoradiotherapy: the new standard care for invasive cervical cancer*. Drugs, 2000. 60(6): p. 1239-44.
35. Collaboration, C.f.C.C.M.-A., *Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 18 randomized trials*. J Clin Oncol, 2008. 26(35): p. 5802-12.
36. Green, J., et al., *Concomitant chemotherapy and radiation therapy for cancer of the uterine cervix*. Cochrane Database Syst Rev, 2005. 20(3): p. CD002225.
37. Maduro, J.H., et al., *Acute and long-term toxicity following radiotherapy alone or in combination with chemotherapy for locally advanced cervical cancer*. Cancer Treat Rev, 2003. 29(6): p. 471-88.

Literaturverzeichnis

38. U.S. Department of Health and Human Services. *Cancer Therapy Evaluation Program, Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0*, 2009. Auf: http://www.eortc.be/services/doc/ctc/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf (Letzter Aufruf 14.11.2014).
39. Kirwan, J.M., et al., *A systematic review of acute and late toxicity of concomitant chemoradiation for cervical cancer*. *Radiother Oncol*, 2003. 68(3): p. 217-26.
40. Eifel, P.J., et al., *Pelvic irradiation with concurrent chemotherapy versus pelvic and para-aortic irradiation for high-risk cervical cancer: an update of radiation therapy oncology group trial (RTOG) 90-01*. *J Clin Oncol*, 2004. 22(5): p. 872-80.
41. Elit, L., et al., *Follow-up for women after treatment for cervical cancer: a systematic review*. *Gynecol Oncol*, 2009. 114(3): p. 528-35.
42. Hong, J.H., et al., *Recurrent squamous cell carcinoma of cervix after definitive radiotherapy*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004. 60(1): p. 249-57.
43. Zanagnolo, V., et al., *Surveillance procedures for patients for cervical carcinoma: a review of the literature*. *Int J Gynecol Cancer*, 2009. 19(3): p. 306-13.
44. Peiretti, M., et al., *Management of recurrent cervical cancer: a review of the literature*. *Surg Oncol*, 2012. 21(2): p. e59-66.
45. Güth, U., et al., *Clinical outcomes and patterns of severe late toxicity in the era of chemo-radiation for cervical cancer*. *Arch Gynecol Obstet*, 2012. 285(6): p. 1703-11.
46. Jurado, M., J.L. Alcázar, and R. Martinez-Monge, *Resectability rates of previously irradiated recurrent cervical cancer (PIRCC) treated with pelvic exenteration: is still the clinical involvement of the pelvis wall a real contraindication? a twenty-year experience*. *Gynecol Oncol*, 2010. 116(1): p. 38-43.
47. Bodurka-Bevers, D., et al., *Posttherapy surveillance of women with cervical cancer: an outcomes analysis*. *Gynecol Oncol*, 2000. 78(2): p. 187-93.
48. Duyn, A., et al., *Recurrent cervical cancer: detection and prognosis*. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2002. 81(4): p. 351-5.
49. Sartori, E., et al., *Pattern of failure and value of follow-up procedures in endometrial and cervical cancer patients*. *Gynecol Oncol*, 2007. 107(1 Suppl 1): p. S241-7.
50. Lu, C.H., et al., *Should adequacy criteria in cervicovaginal cytology be modified after radiotherapy, chemotherapy, or hysterectomy?* *Cancer Cytopathol*, 2010. 118(6): p. 474-81.
51. Zannoni, G.F. and V.G. Vellone, *Accuracy of Papanicolaou smears in cervical cancer patients treated with radiochemotherapy followed by radical surgery*. *Am J Clin Pathol*, 2008. 130(5): p. 787-94.
52. Meads, C., et al., *Positron emission tomography/computerised tomography imaging in detecting and managing recurrent cervical cancer: systematic review of evidence, elicitation of subjective probabilities and economic modelling*. *Health Technol Assess*, 2013. 17(12): p. 1-323.
53. Classe, J.M., et al., *Surgery after concurrent chemoradiotherapy and brachytherapy for the treatment of advanced cervical cancer: morbidity and outcome: results of a multicenter study of the GCCLCC (Groupe des Chirurgiens de Centre de Lutte Contre le Cancer)*. *Gynecol Oncol*, 2006. 102(3): p. 523-9.
54. Touboul, C., et al., *Survival and prognostic factors after completion surgery in patients undergoing initial chemoradiation therapy for locally advanced cervical cancer*. *Gynecol Obstet Fertil*, 2011. 39(5): p. 274-80.
55. Poujade, O., et al., *Pathologic response rate after concomitant neo-adjuvant radiotherapy and chemotherapy for adenocarcinoma of the uterine cervix: a retrospective multicentric study*. *Int J Gynecol Cancer*, 2010. 20(5): p. 815-20.
56. Houvenaeghel, G., et al., *Residual pelvic lymph node involvement after concomitant chemoradiation for locally advanced cervical cancer*. *Gynecol Oncol*, 2006. 102(1): p. 74-9.

Literaturverzeichnis

57. Azria, E., et al., *Results of hysterectomy in patients with bulky residual disease at the end of chemoradiotherapy for stage IB2/II cervical carcinoma*. Ann Surg Oncol, 2005. 12(4): p. 332-7.
58. Carcopino, X., et al., *Equivalent survival in patients with advanced stage IB-II and III-IVA cervical cancer treated by adjuvant surgery following chemoradiotherapy*. Eur J Surg Oncol, 2008. 34(5): p. 569-75.
59. Fanfani, F., et al., *Neoadjuvant chemoradiation followed by radical hysterectomy in FIGO Stage IIIB cervical cancer: feasibility, complications, and clinical outcome*. Int J Gynecol Cancer, 2009. 19(6): p. 1119-24.
60. Lavoué, V., et al., *Place of surgery before and after concurrent chemoradiotherapy for locally advanced cervical carcinoma: A retrospective study of 102 cases*. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris), 2011. 40(1): p. 11-21.
61. Ferrandina, G., et al., *Long-term analysis of clinical outcome and complications in locally advanced cervical cancer patients administered concomitant chemoradiation followed by radical surgery*. Gynecol Oncol, 2010. 119(3): p. 404-10.
62. Shibata, K., et al., *Effectiveness of preoperative concurrent chemoradiation therapy (CCRT) for locally advanced adenocarcinoma of cervix*. Eur J Surg Oncol, 2009. 35(7): p. 768-72.
63. Berman, M.L., et al., *Survival and patterns of recurrence in cervical cancer metastatic to periaortic lymph nodes (a Gynecologic Oncology Group study)*. Gynecol Oncol, 1984. 19(1): p. 8-16.
64. Cetina, L., et al., *Brachytherapy versus radical hysterectomy after external beam chemoradiation: a non-randomized matched comparison in IB2-IIIB cervical cancer patients*. World J Surg Oncol, 2009. 7: p. 19.
65. Houvenaeghel, G., et al., *Contribution of surgery in patients with bulky residual disease after chemoradiation for advanced cervical carcinoma*. Eur J Surg Oncol, 2007. 33(4): p. 498-503.
66. Nijhuis, E.R., et al., *Gynecologic examination and cervical biopsies after (chemo) radiation for cervical cancer to identify patients eligible for salvage surgery*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006. 66(3): p. 699-705.
67. Touboul, C., et al., *Prognostic factors and morbidities after completion surgery in patients undergoing initial chemoradiation therapy for locally advanced cervical cancer*. Oncologist, 2010. 15(4): p. 405-15.
68. Houvenaeghel, G., et al., *Long-term survival after concomitant chemoradiotherapy prior to surgery in advanced cervical carcinoma*. Gynecol Oncol, 2006. 100(2): p. 338-43.
69. Horn, L.C., et al., *Current TNM/FIGO classification for cervical and endometrial cancer as well as malignant mixed müllerian tumors. Facts and background*. Pathologe, 2011. 32(3): p. 239-43.
70. *Classification of Malignant Tumor, Union for International Cancer Control*. Auf: www.uicc.org/resources/tnm (Letzter Aufruf 13.11.2014).
71. Böcker, W., *WHO classification of breast tumors and tumors of the female genital organs: pathology and genetics*. Verh Dtsch Ges Pathol, 2002. 86: p. 116-9.
72. Gruen, A., et al., *Adjuvant chemoradiation after laparoscopically assisted vaginal radical hysterectomy (LARVH) in patients with cervical cancer: oncologic outcome and morbidity*. Strahlenther Onkol, 2011. 187(6): p. 344-9.
73. Köhler, C., et al., *Laparoscopic paraaortic left-sided transperitoneal infrarenal lymphadenectomy in patients with gynecologic malignancies: technique and results*. Gynecol Oncol, 2003. 91(1): p. 139-48.
74. *Prospektive, randomisierte und multizentrische Therapieoptimierungsstudie zur Untersuchung des Einflusses des operativen Stagings auf die onkologischen Ergebnisse bei Patientinnen mit Zervixkarzinom der FIGO-Stadien IIB-IV nach*

- Radiochemotherapie (Studienprotokoll), Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie und Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie, 2008. Auf: <http://www.degro.org/dav/html/studien/StagingZervix0608.pdf> (Letzter Aufruf 14.11.2014).*
75. Small, W., et al., *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(2): p. 428-34.
 76. *Prescribing, Recording, and Reporting Photon-Beam Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT): Contents.* J ICRU, 2010. 10(1): p. NP.
 77. Haie-Meder, C., et al., *Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (I): concepts and terms in 3D image based 3D treatment planning in cervix cancer brachytherapy with emphasis on MRI assessment of GTV and CTV.* Radiother Oncol, 2005. 74(3): p. 235-45.
 78. Chung, C.K., et al., *Analysis of factors contributing to treatment failures in stages IB and IIA carcinoma of the cervix.* Am J Obstet Gynecol, 1980. 138(5): p. 550-6.
 79. van Bommel, P.F., et al., *A review of prognostic factors in early-stage carcinoma of the cervix (FIGO I B and II A) and implications for treatment strategy.* Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 1987. 26(1): p. 69-84.
 80. Pötter, R., et al., *Clinical outcome of protocol based image (MRI) guided adaptive brachytherapy combined with 3D conformal radiotherapy with or without chemotherapy in patients with locally advanced cervical cancer.* Radiother Oncol, 2011. 100(1): p. 116-23.
 81. Jenkins, D., *Histopathology and cytopathology of cervical cancer.* Dis Markers, 2007. 23(4): p. 199-212.
 82. Lanowska, M., et al., *Implication of the examining pathologist to meet the oncologic standard of lymph node count after laparoscopic lymphadenectomy.* Oncology, 2010. 79(3-4): p. 161-7.
 83. Uzan, C., et al., *Para-aortic lymphadenectomy in advanced-stage cervical cancer: standard procedure in 2010?.* Gynecol Obstet Fertil, 2010. 38(11): p. 668-71.
 84. Bipat, S., et al., *Computed tomography and magnetic resonance imaging in staging of uterine cervical carcinoma: a systematic review.* Gynecol Oncol, 2003. 91(1): p. 59-66.
 85. Petignat, P. and M. Roy, *Diagnosis and management of cervical cancer.* BMJ, 2007. 335(7623): p. 765-8.
 86. Motton, S., et al., *Results of surgery after concurrent chemoradiotherapy in advanced cervical cancer: comparison of extended hysterectomy and extrafascial hysterectomy.* Int J Gynecol Cancer, 2010. 20(2): p. 268-75.
 87. Friedlander, M., M. Grogan, and U.S.P.S.T. Force, *Guidelines for the treatment of recurrent and metastatic cervical cancer.* Oncologist, 2002. 7(4): p. 342-7.
 88. Schmidt, A.M., et al., *Indications and long-term clinical outcomes in 282 patients with pelvic exenteration for advanced or recurrent cervical cancer.* Gynecol Oncol, 2012. 125(3): p. 604-9.
 89. Vincens, E., et al., *Accuracy of magnetic resonance imaging in predicting residual disease in patients treated for stage IB2/II cervical carcinoma with chemoradiation therapy : correlation of radiologic findings with surgicopathologic results.* Cancer, 2008. 113(8): p. 2158-65.
 90. Chung, H.H., et al., *Clinical impact of FDG-PET imaging in post-therapy surveillance of uterine cervical cancer: from diagnosis to prognosis.* Gynecol Oncol, 2006. 103(1): p. 165-70.
 91. Ma, D.J., J.M. Zhu, and P.W. Grigsby, *Change in T2-fat saturation MRI correlates with outcome in cervical cancer patients.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011. 81(5): p. e707-12.

92. Noordhuis, M.G., et al., *Prognostic cell biological markers in cervical cancer patients primarily treated with (chemo)radiation: a systematic review*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011. 79(2): p. 325-34.
93. Thoeny, H.C. and B.D. Ross, *Predicting and monitoring cancer treatment response with diffusion-weighted MRI*. J Magn Reson Imaging, 2010. 32(1): p. 2-16.
94. Mannelli, L., et al., *Evaluation of nonenhancing tumor fraction assessed by dynamic contrast-enhanced MRI subtraction as a predictor of decrease in tumor volume in response to chemoradiotherapy in advanced cervical cancer*. AJR Am J Roentgenol, 2010. 195(2): p. 524-7.
95. Zola, P., et al., *Could follow-up different modalities play a role in asymptomatic cervical cancer relapses diagnosis? An Italian multicenter retrospective analysis*. Gynecol Oncol, 2007. 107(1 Suppl 1): p. S150-4.
96. Haie-Meder, C., et al., *Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol, 2010. 21 Suppl 5: p. v37-40.
97. Dreyer, G., et al., *Management of recurrent cervical cancer*. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2005. 19(4): p. 631-44.
98. Mabuchi, S., et al., *Post-treatment follow-up procedures in cervical cancer patients previously treated with radiotherapy*. Arch Gynecol Obstet, 2012.
99. Favero, G., et al., *Laparoscopic extrafascial hysterectomy (completion surgery) after primary chemoradiation in patients with locally advanced cervical cancer: technical aspects and operative outcomes*. Int J Gynecol Cancer, 2014. 24(3): p. 608-14.
100. Tinga, D.J., et al., *Symptomatology, localization and treatment of recurrent cervical carcinoma*. Int J Gynecol Cancer, 1992. 2(4): p. 179-188.
101. Keys, H.M., et al., *Radiation therapy with and without extrafascial hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma: a randomized trial of the Gynecologic Oncology Group*. Gynecol Oncol, 2003. 89(3): p. 343-53.
102. Arai, T., T. Nakano, and K. Oka, *Local control prediction by histologic grading or radiation effects with drill biopsy specimens for uterine cervical cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1993. 27(4): p. 811-6.
103. Huang, Y.T., et al., *Long-term outcome and prognostic factors for adenocarcinoma/adenosquamous carcinoma of cervix after definitive radiotherapy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011. 80(2): p. 429-36.
104. Pras, E., et al., *Serum squamous cell carcinoma antigen and CYFRA 21-1 in cervical cancer treatment*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002. 52(1): p. 23-32.
105. Fanfani, F., et al., *Pre-hysterectomy cone biopsy is able to predict response in locally advanced cervical cancer patients submitted to neo-adjuvant chemoradiation*. Eur J Surg Oncol, 2013. 39(9): p. 1025-9.
106. Morice, P., et al., *Results of the GYNECO 02 study, an FNCLCC phase III trial comparing hysterectomy with no hysterectomy in patients with a (clinical and radiological) complete response after chemoradiation therapy for stage IB2 or II cervical cancer*. Oncologist, 2012. 17(1): p. 64-71.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Eva Christine Abt, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: *„Aussagekraft einer systematischen Zervixkürettage in der Nachsorge nach primärer Radiochemotherapie beim fortgeschrittenen Zervixkarzinom“* 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.“

Berlin, den 27.04.2015

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen nicht veröffentlicht.

Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Eva Christine Abt hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

Simone Marnitz M.D.¹, Eva Christine Abt¹, Peter Martus⁴, Achim Schneider M.D., M.P.H.², Audrey Tsunoda M.D.³, Mandy Mangler M.D.², Christhardt Koehler, M.D.², "**Is routine curettage a useful tool to evaluate persistent tumor in patients who underwent primary chemo-radiation for locally advanced and/ or lymph node positive cervical cancer?**", zur Publikation angenommen im *International Journal of Gynecological Cancer* (02.06.2014).

¹ Department of Radiooncology, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Germany

² Department of Gynecology, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Germany

³ Department of Gynecologic Oncology, Barretos Cancer Centre, Brazil

⁴ Institute for Biostatistics and Clinical Epidemiology, University Tübingen, Germany

Beitrag im Einzelnen: Datenerhebung, Datenauswertung, Korrekturen am Manuskript

Berlin, den 27.04.2015