

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

DISSERTATION

***Aspekte der Therapie des Zervixkarzinoms in  
Deutschland 2012. Ergebnisse einer Umfrage unter  
strahlentherapeutischen Abteilungen und Medizinischen  
Versorgungszentren***

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Andreas Rauer  
aus Berlin

Datum der Promotion: .....05.06.2016.....

## VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN

|       |   |
|-------|---|
| AGO   | Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie                                |
| ARO   | Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft |
| BMI   | Body-Mass-Index   |
| ca.   | circa   |
| CT    | Computertomographie   |
| DGGG  | Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe                      |
| DEGRO | Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie                                    |
| DFS   | Disease free survival (krankheitsfreies Überleben)                          |
| EBRT  | External beam radiation therapy   |
| FIGO  | Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique                   |
| 5-FU  | 5-Fluorouracil  |
| GOG   | Gynecologic Oncology Group  |
| Gy    | Gray  |
| HDR   | High dose rate Brachytherapie   |
| IMRT  | Intensitätsmodulierte Radiotherapie   |
| KO    | Körperoberfläche  |
| LDR   | Low dose rate Brachytherapie  |
| LNE   | Lymphonodektomie  |
| LVSI  | Lymphovascular space Involvement  |
| Mean  | arithmetischer Mittelwert   |
| MRT   | Magnetresonanztomographie   |
| MVZ   | Medizinisches Versorgungszentrum  |
| n.s.  | nicht signifikant   |
| PDR   | Pulse dose rate Brachytherapie  |
| PET   | Positronen-Emissions-Tomographie  |
| RCTX  | Radiochemotherapie  |
| OS    | Overall survival (Gesamtüberlebensdauer)                                    |
| SD    | Standarddeviation   |
| vs.   | versus (gegen)  |

# Inhaltsverzeichnis

|   |    |
|---|----|
| 1. Abstrakt (Deutsch/Englisch)  | 4  |
| 2. Einleitung   | 6  |
| 2.1. Epidemiologie und Stadieneinteilung des Zervixkarzinoms  | 6  |
| 2.2. Operative Therapie des Zervixkarzinoms   | 10 |
| 2.3. Strahlentherapie des Zervixkarzinoms   | 13 |
| 2.4. Interdisziplinäre Fragestellungen in der Therapie von Patientinnen mit einem<br>Zervixkarzinom | 15 |
| 3. Methodik   | 17 |
| 4. Ergebnisse   | 23 |
| 4.1. Allgemeine Angaben zu befragten radioonkologischen Einrichtungen                               | 23 |
| 4.2. Technische Aspekte der Strahlentherapie  | 28 |
| 4.3. Chemotherapie im Rahmen der simultanen Radiochemotherapie                                      | 35 |
| 4.4. Stadienspezifische Indikationen zur Radio(-chemo)therapie                                      | 39 |
| 4.5. Nachsorge bei Patientinnen mit Zervixkarzinom  | 48 |
| 5. Diskussion   | 51 |
| 6. Literaturverzeichnis   | 55 |
| 7. Eidesstattliche Versicherung   | 70 |
| 8. Lebenslauf   | 71 |
| 9. Publikationsliste  | 73 |
| 10. Danksagung  | 74 |

## 1. Abstrakt (Deutsch)

**Einleitung:** Die platinbasierte primäre oder adjuvante Radiochemotherapie (RCTX) ist die Therapie der Wahl bei der Behandlung von Patientinnen mit einem invasiven Zervixkarzinom. Trotz nationaler Leitlinien und internationale Empfehlungen basieren viele Aspekte der Diagnose, Therapie und des Follow-up bei Patientinnen mit einem Zervixkarzinom nicht auf validen Daten.

**Methodik:** Um aktuelle Aspekte der Therapie bei dieser gynäkologischen Tumorentität zu evaluieren, wurde 2012 ein Fragebogen mit 25 Positionen an 281 radioonkologische Kliniken und ambulante Zentren in Deutschland gesandt. Die Rücklaufquote des Fragebogens lag bei 51%.

**Ergebnisse:** Pro Jahr behandelten 87% der Kliniken 0–25 Patientinnen, 12% zwischen 26 und 50 und nur 1% mehr als 50 Patientinnen. Im Befragungszeitraum 2011 war die Stadienverteilung von 1706 behandelten Frauen mit einem Zervixkarzinom folgendermaßen: FIGO IB1 11%, IB2 12%, IIA 11%, IIB 22%, IIIA/IIIB 28% und IV 16%. Zum Staging wurden hauptsächlich CT (90%) und MRT (86%) eingesetzt, seltener ein PET-CT (14%). Interessanterweise empfahlen 27% der radioonkologischen Kliniken ein chirurgisches Staging vor der Radiochemotherapie. In der Mehrzahl der befragten Abteilungen wurden 3-D-basierte (70%) und intensitätsmodulierte (76%) Konzepte zur perkutanen Radiatio eingesetzt, weniger häufig die Volumetric Arc Technique (26%). Fast alle Radioonkologen (99,3%) applizierten konventionelle Fraktionen mit 1,8–2 Gy bei der EBRT, 19% kombinierten diese mit einem simultanen Boost (SIB). 90% der Radioonkologen setzten Cisplatin mono als Radiosensitizer ein mit wöchentlich 40 mg/m<sup>2</sup>. Zur Boost-Behandlung in der Primärtherapie wurde am häufigsten eine HDR-Brachytherapie eingesetzt (84%). In den FIGO-Stadien IB1/IB2 nach radikaler Hysterektomie wurde in 16–97% trotz negativer Lymphknoten und freier Abtragungsebenen eine adjuvante RCTX angewandt, wenn 1–4 weitere intermediäre Risikofaktoren vorlagen. Für Patientinnen in den FIGO-Stadien IIB und IVA wurde ein breites Therapiespektrum primär angewandt.

**Schlussfolgerung:** Die Ergebnisse der Befragung unterstreichen die Relevanz der primären RCTX in der Therapie von Patientinnen mit Zervixkarzinom, aber sie demonstrieren auch den uneinheitlichen Einsatz der RCTX in Deutschland.

## Abstract (English)

**Introduction:** Platinum-based primary or adjuvant chemoradiation (RCTX) is the treatment of choice for patients with cervical cancer. However, despite national guidelines and international recommendations, many aspects in diagnosis, therapy, and follow-up of patients with cervical cancer are not based on valid data.

**Method:** To evaluate the current patterns of care for patients with cervical cancer in Germany, a questionnaire with 25 items was sent to 281 radiooncologic departments and out-patient health care centers. The response rate was 51%.

**Results:** While 87% of institutions treat 0–25 patients/year, 12% treat between 26 and 50 and only 1% treat more than 50 patients/year. In 2011, the stage distribution of 1,706 treated cervical cancers were IB1, IB2, IIA, IIB, IIIA/IIIB, and IV in 11, 12, 11, 22, 28, and 16%, respectively. CT (90%) and MRI (86%) are mainly used as staging procedures in contrast to PET-CT with 14%. Interestingly, 27% of institutions advocate surgical staging prior to RCTX. In the majority of departments 3D-based (70%) and intensity-modulated radiotherapy (76%) are used for percutaneous radiation, less frequently volumetric arc techniques (26%). Nearly all colleagues (99.3%) apply conventional fractionation of 1.8–2 Gy for external-beam radiotherapy, in 19% combined with a simultaneous integrated boost. Cisplatinum mono is used as a radiosensitizer with 40 mg/m<sup>2</sup> weekly by 90% of radiooncologists. For boost application in the primary treatment, HDR (high-dose rate) brachytherapy is the dominant technique (84%). In patients after radical hysterectomy pT1B1/IB2, node negative and resection in sound margins adjuvant chemoradiation is applied due to the occurrence of 1–4 other risk factors in 16–97%. There is a broad spectrum of recommended primary treatment strategies in stages IIB and IVA.

**Conclusion:** Results of the survey underline the leading role but also differences in the use of chemoradiation in the treatment of cervical cancer patients in Germany.

## 2. Einleitung

### 2.1. Epidemiologie und Stadieneinteilung des Zervixkarzinoms

Das Zervixkarzinom ist eines der häufigsten Malignome der Frau mit ca. 530.000 Neuerkrankungen weltweit und 275.000 Todesfällen 2008 (1,2). Durch ein verbessertes Screening und die Möglichkeit der primären Prävention mittels Vaccination konnte in hoch industrialisierten Ländern die Inzidenz des Zervixkarzinoms zurückgedrängt werden (3,4,5). In Deutschland wurden 2008 4880 Patientinnen mit einem neu entdeckten Zervixkarzinom diagnostiziert, 1600 verstarben an dieser Tumorentität. Die erfreuliche Abnahme der Inzidenz beinhaltet jedoch mehrere Gesichtspunkte. Zum einen werden häufiger jüngere Patientinnen (jünger als 45 Jahre) mit kleinen und damit besser therapierbaren Tumoren entdeckt, bei denen mitunter auch die Frage einer Fertilitästerhaltung relevant ist (6). Durch die tendenzielle Verlagerung der ersten Schwangerschaft in eine spätere Lebensphase in westlichen Ländern wird damit ein Zervixkarzinom häufiger bei nulliparen Frauen diagnostiziert (7).



Abbildung 1: Großer exophytischer Tumor in der Schangerschaft.

Umgekehrt stellt die rückläufige Zahl ein zunehmendes Problem in der Ausbildung der Therapie des Zervixkarzinom sowohl in gynäkologischen als auch radioonkologischen Kliniken dar. Trotzdem werden in Deutschland nach wie vor ca. 40% der Zervixkarzinome in einem höheren Stadium erstmals diagnostiziert und die Inzidenz der Tumorstadien  $\geq$  IIB stagniert seit über 10 Jahren. Oftmals sind hier Patientinnen betroffen, die vom opportunistischen Screeningprogramm in Deutschland nicht erreicht werden <sup>(8)</sup>.

Die Stadieneinteilung des Zervixkarzinoms erfolgt entsprechend den FIGO Kriterien nach wie vor rein klinisch (s. Tabelle 1) <sup>(9)</sup> und ist damit wesentlich von der Erfahrung des untersuchenden Gynäkologen/Strahlentherapeuten abhängig. Nach FIGO gehören zu den obligaten Untersuchungen der gynäkologischen Befunderhebung nur eine Cystoskopie, eine Rektoskopie und ein Röntgen des Thorax.

| TNM Kategorie | FIGO Stadium | Tumorausbreitung  |
|---------------|--------------|---|
| TX            |              | Primärtumor kann nicht beurteilt werden   |
| T0            |              | Kein Anhalt für Primärtumor   |
| Tis           |              | Carcinoma in situ (CIS, präinvasives Karzinom)  |
| T1            | I            | Tumor begrenzt auf Zervix uteri   |
| T1a           | IA           | Invasives Karzinom ausschließlich durch Mikroskopie diagnostiziert, Stromainvasion bis maximal 5,0 mm Tiefe, gemessen von der Basis des Epithels und einer horizontalen Ausbreitung von 7,0 mm oder weniger |
| T1a1          | IA1          | Gemessene Stromainvasion von 3,0 mm oder weniger in die Tiefe und 7,0 mm oder weniger in horizontaler Ausbreitung   |
| T1a2          | IA2          | Gemessene Stromainvasion von mehr als 3,0 mm, aber nicht mehr als 5,0 mm mit einer horizontalen Ausbreitung von 7,0 mm oder weniger   |
| T1b           | IB           | Klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsion, auf die Zervix beschränkt, oder mikroskopische Läsion $>$ T1a2 / IA2   |

|      |      |  |
|------|------|--|
| T1b1 | IB1  | Klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsion, 4 cm oder weniger in größter Ausdehnung   |
| T1b2 | IB2  | Klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsion, mehr als 4 cm in größter Ausdehnung   |
| T2   | II   | Tumor infiltriert jenseits des Uterus, aber nicht bis zur Beckenwand und nicht bis zum unteren Drittel der Vagina                                  |
| T2a  | IIA  | Tumor mit Ausbreitung in die Scheide (proximales und/oder mittleres Drittel), aber ohne Infiltration des Parametriums                              |
| T2a1 | IIA1 | Klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsion, 4 cm oder weniger in größter Ausdehnung   |
| T2a2 | IIA2 | Klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsion, mehr als 4 cm in größter Ausdehnung   |
| T2b  | IIB  | Tumor mit Infiltration des Parametriums, aber nicht bis zur Beckenwand   |
| T3   | III  | Tumor breitet sich bis zur Beckenwand aus und/oder befällt das untere Drittel der Vagina und/ oder verursacht Hydronephrose oder eine stumme Niere |
| T3a  | IIIA | Tumor infiltriert das untere Drittel der Vagina, keine Ausbreitung zur Beckenwand  |
| T3b  | IIIB | Tumor breitet sich bis zur Beckenwand aus und/ oder verursacht Hydronephrose oder eine stumme Niere  |
| T4   | IV   | Tumor infiltriert die Schleimhaut von Blase oder Rectum oder überschreitet die Grenze des kleinen Beckens  |

Tabelle 1: Übersicht der TNM-Kategorien/ FIGO-Stadien <sup>(10)</sup>.

Bildgebende Verfahren wie MRT oder CT werden trotz der bekannten Limitationen hinsichtlich Sensitivität und Spezifität häufig zum Staging des Zervixkarzinoms eingesetzt <sup>(11)</sup>. Sowohl das PET-CT als nicht-invasives Verfahren <sup>(12,13,14)</sup> wie auch das operative (laparoskopische) Staging <sup>(15,16,17)</sup> werden international kontrovers diskutiert. Nur das laparoskopische Staging vermag therapierelevante Befunde wie den Befall pelviner und/oder paraaortaler Lymphknoten sowie eine Tumorausbreitung in die Blase, das Rectum oder den Abdominalraum histologisch zu verifizieren. Weitere Risiko- bzw. Prognosefaktoren können in einer Biospie bzw. in der Konisation bestimmt werden, haben aber ebenfalls nur bedingten Einfluss auf die weitere (adjuvante) Therapie. Dazu zählen: histologische Tumortyp, Perineuralscheideninfiltration, Grading,



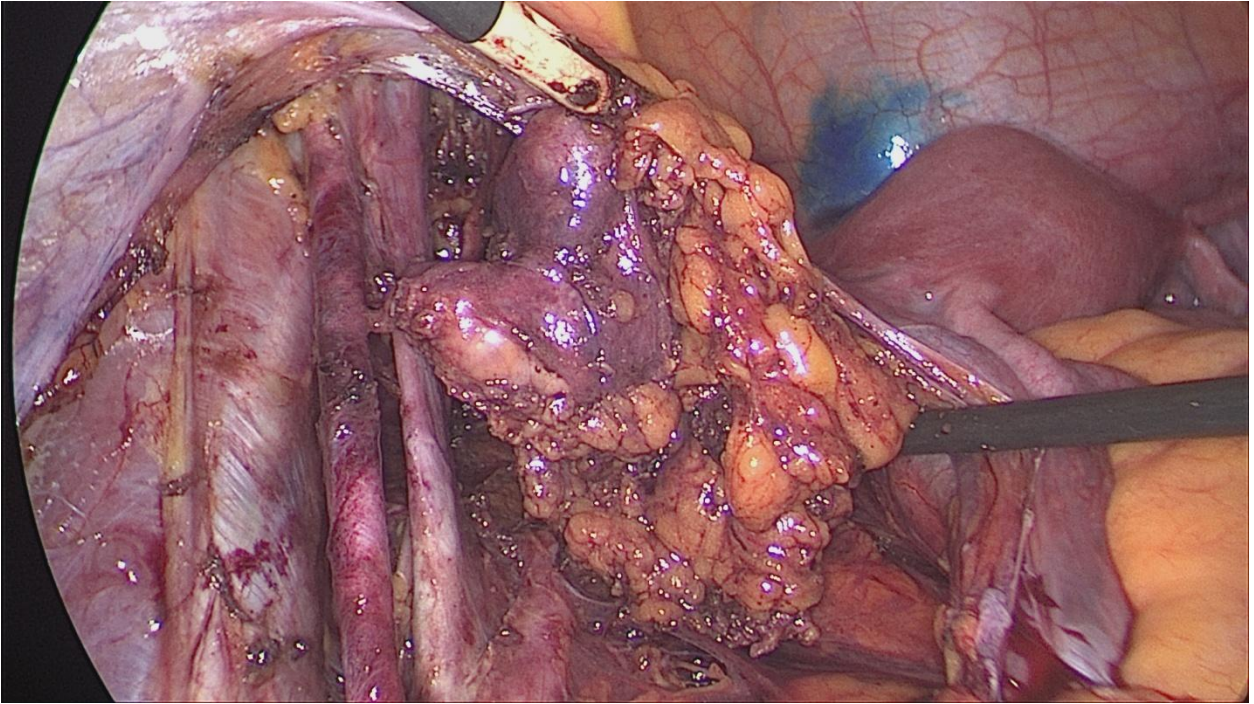


Abbildung 2: Pelvine Lymphknotenmetastase links.

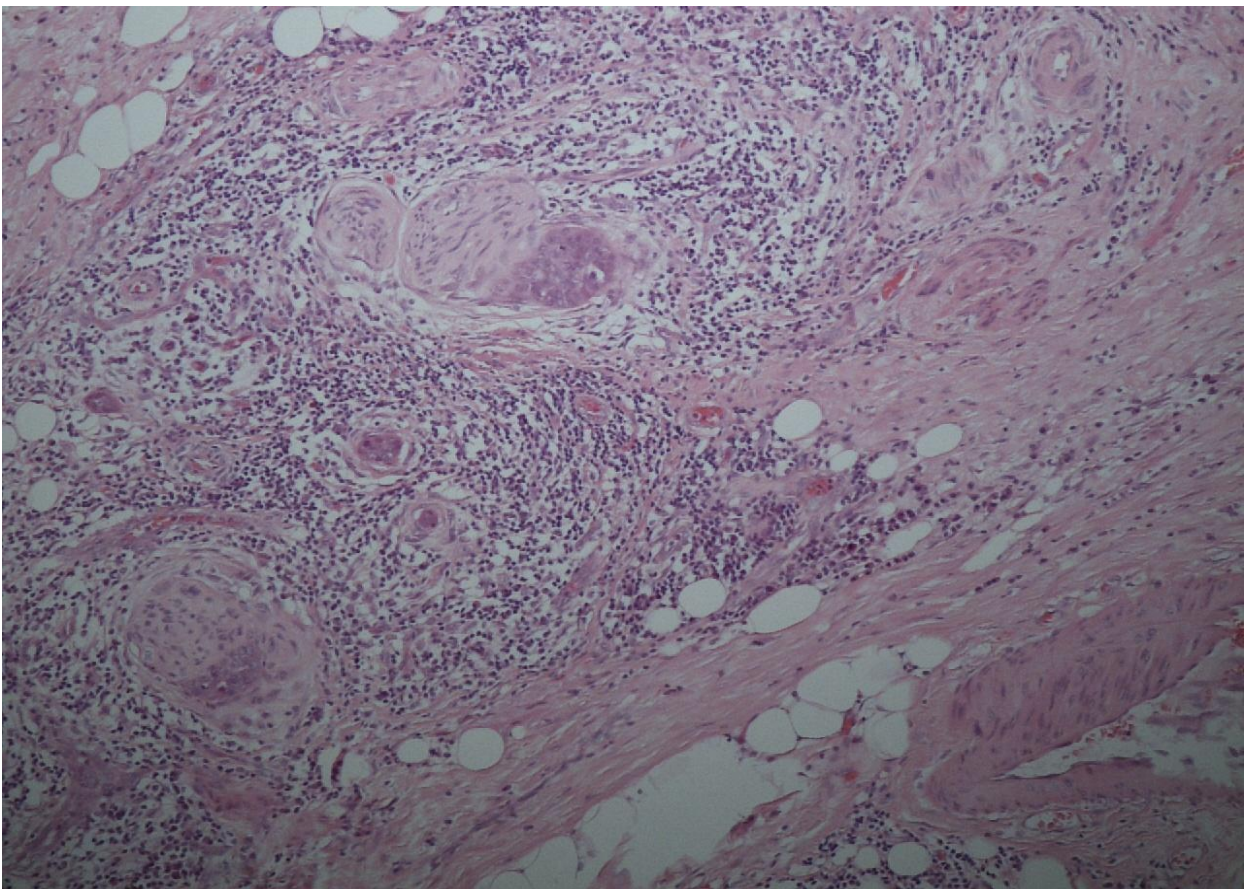


Abbildung 3: Perineuralscheideninfiltration. HE-Färbung.

Lymphgefäßinfiltration, Veneninvasion, tiefe Stromainfiltration, p16 Status, Ki-67 Status, Differenzierung Mikro-/Makrometastasen u.a. (18).

Grundsätzlich können Patientinnen mit einem invasiven Zervixkarzinom chirurgisch oder radioonkologisch behandelt werden. Die Entscheidung erfolgt grundsätzlich stadienabhängig und tendiert in frühen Stadien eher zur Operation, bei lokal fortgeschrittenen Tumoren eher zur primären Radiochemotherapie. Neben dem onkologischen Outcome sollte immer auch die therapiebedingte Toxizität/Morbidität mit berücksichtigt werden, was in der neuen Deutschen S3-Leitlinie explicit verankert wurde (18).

## **2.2. Operative Therapie des Zervixkarzinoms**

Zu Beginn des 20. Jahrhunderts entwickelten sich zwei konkurrierende chirurgische Schulen zur operative Therapie des Zervixkarzinoms in Wien, die radikale vaginale Hysterektomie von Friedrich Schauta (19) und die abdominal-radikale Hysterektomie von Ernst Wertheim, Schauta's Schüler (20). Durch den offenen chirurgischen Zugang Wertheims war auch die Entfernung vergrößerter Lymphknotenmetastasen möglich, was wahrscheinlich die besseren onkologischen Ergebnisse bedingte (rezidiv-freies Überleben 42.4% vs. 34.6%). Folgerichtig wurde, auch durch die perioperative Antibiose und das verbesserte Monitoring, die abdominale radikale Hysterektomie mit pelviner (±paraaortaler) LNE die chirurgische Standardtherapie für Patientinnen mit einem operablen Zervixkarzinom.

Mit der Möglichkeit, die pelvine (±paraaortale) LNE sicher und onkologisch gleichwertig laparoskopisch durchzuführen, wie von Querleu 1991 und Koehler 2004 gezeigt werden konnte (21,22), war der Weg erneut offen für eine kombiniert laparoskopisch-vaginale radikale Hysterektomie (LARVH) (23,24) bzw. eine total laparoskopisch radikale Hysterektomie, wie von Nezhat 1992 erstmals beschrieben (25).

Zudem wurde die radikale vaginale Trachelektomie in Kombination mit einer laparoskopischen pelvinen LNE als onkologisch valide fertilitätserhaltende Therapie bei Patientinnen mit einem frühinvasiven Zervixkarzinom <2cm inauguriert (26,27).

Heutzutage stehen verschiedene Techniken der radikalen Hysterektomie zur Verfügung: die abdominale nervsparende (ARH) (z.B. als totale mesometriale



Resektion - TMMR) <sup>(28)</sup>, die totale laparoskopische (TLRH), die laparoskopisch assistierte vaginale (LARVH), die vaginal assistierte laparoskopische <sup>(29)</sup> und die roboter-assistierte (RRH) radikale Hysterektomie. Abgesehen von technischen Beschreibungen sind für all diese Verfahren der radikalen Hysterektomie prospektive, retrospektive und match-paired Daten verfügbar. Ausser einer randomisierten Phase II Studie, die nur 15 Patientinnen randomisiert hat, existieren keine großen prospektiv randomisierten Studien zum onkologischen und perioperativen Vergleich der verschiedenen Techniken der radikalen Hysterektomie <sup>(30,31)</sup>.

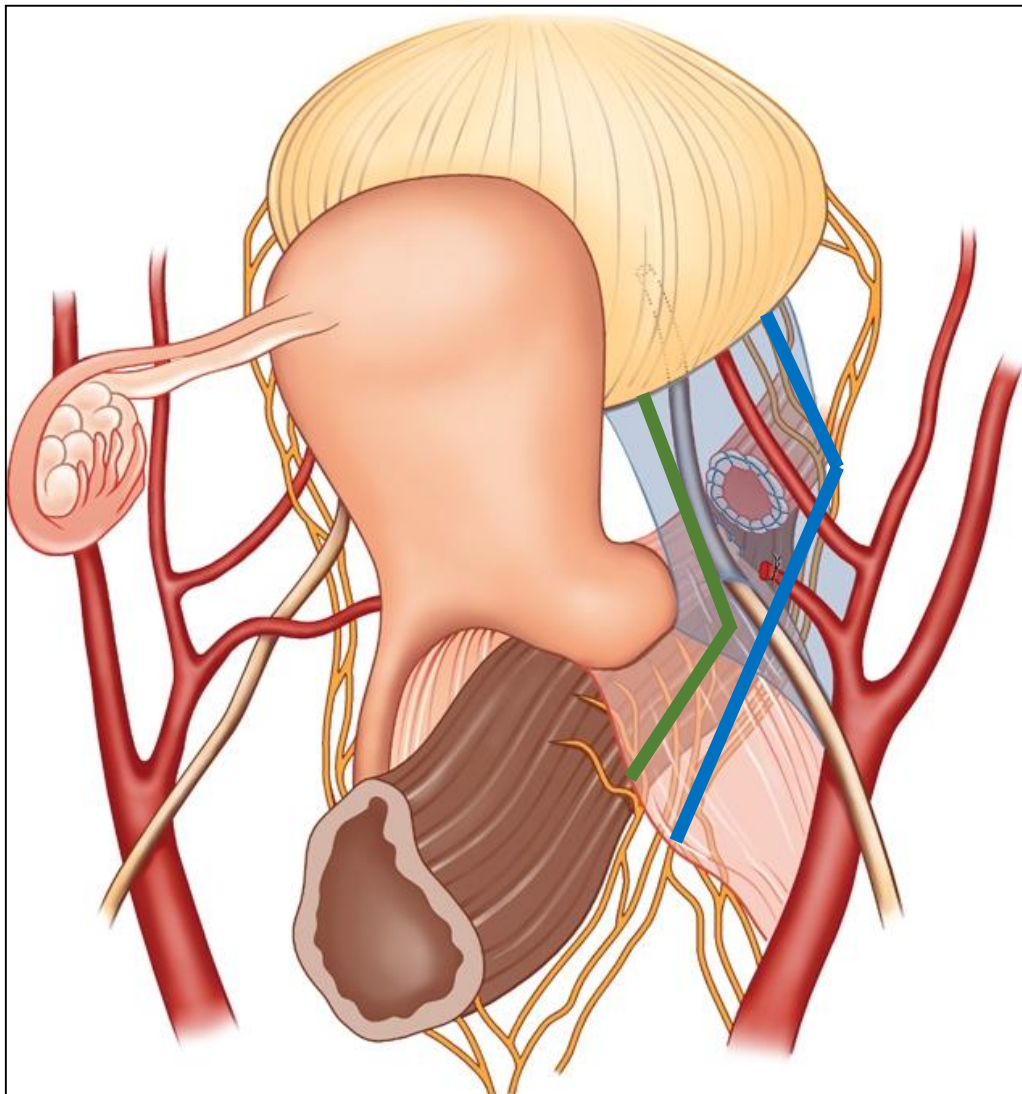


Abbildung 4: Schematische Darstellung der Radikalität der parametranen Resektion bei einer Typ II (grün) und Typ III (blau) radikalen Hysterektomie.

In allen Vergleichen der offenen mit der laparoskopisch-basierten radikalen Hysterektomie schneiden die laparoskopischen OP-Techniken hinsichtlich Blutverlust, Krankenhausaufenthalt, kosmetischem Ergebnis und Rekonvaleszenzphase bei onkologisch gleichem Outcome insgesamt deutlich besser ab (32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51). Die roboter-assistierte radikale Hysterektomie wird von einigen gynäkologischen Onkologen derzeit favorisiert (52, 53), obwohl kein signifikanter objektivierbarer Vorteil gegenüber der konventionellen Laparoskopie besteht, wohl aber deutlich höhere Kosten entstehen (54, 55, 56, 57).

1997 wurde die einzige randomisierte Studie zum Vergleich von radikaler Hysterektomie mit einer Radiotherapie bei Patientinnen mit einem frühen Zervixkarzinom von Landoni veröffentlicht (58). In dieser Studie konnte die onkologische Gleichwertigkeit der alleinigen primären Strahlentherapie im Stadium IB1-IIA mit einer radikalen Hysterektomie nachgewiesen werden, wobei unterschiedliche Toxizitätsprofile der Therapien zu verzeichnen waren. Leider hat es seitdem keine neue Studie gegeben, die die seit 2000 standardmäßige RCTX gegenüber einer operativen Therapie verglichen hat. Die individuelle Auswahl und Beratung der Patientinnen für eine der möglichen Therapieoptionen ist daher essentiell, um eine mutiplizierte Toxizität einer bimodalen oder trimodalen Therapie zu vermeiden.

Dieses Ziel wird am besten durch ein chirurgisches Staging, welches heute ausschließlich laparoskopisch oder roboter-assistiert durchgeführt werden sollte, erreicht und damit Patientinnen identifiziert, die am ehesten von einer radikalen Hysterektomie oder einer primären RCTX profitieren (16, 59, 60). Inwieweit das laparoskopische Staging vor der primären RCTX einen Überlebensvorteil gegenüber dem klinischen Staging entsprechend FIGO darstellt, werden die onkologischen Ergebnisse der Uterus-11 Studie zeigen.

Bei Patientinnen mit einem Stadium IVA eines Zervixkarzinoms stellt die primäre Exenteration eine onkologische Alternative zur primären RCTX dar. In multicentrischen retrospektiven Analysen konnten 5-Jahres-OS Raten von bis zu 50% erzielt werden, auch wenn diese radikalen Operationen mit einer erheblichen Morbidität und relevanten Mortalität weltweit einhergehen (61, 62, 63).

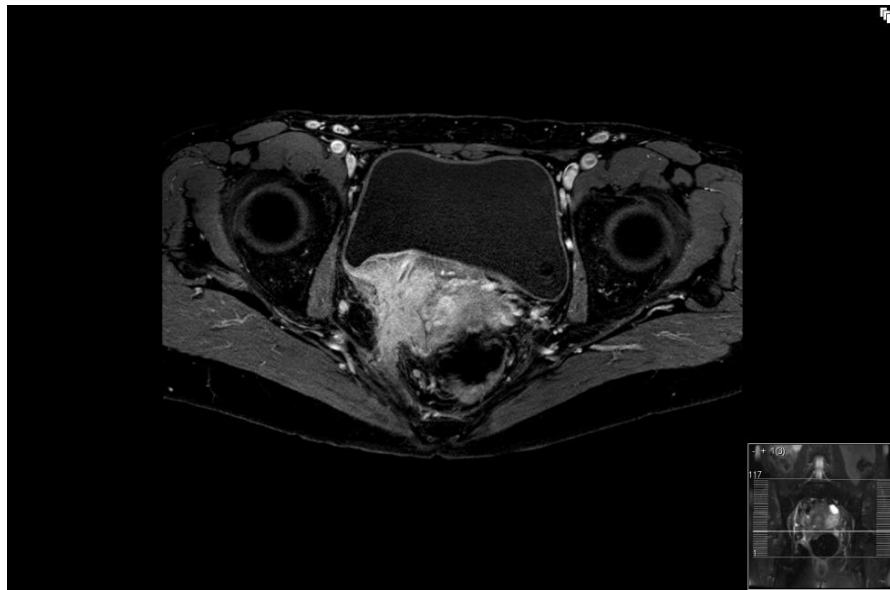


Abbildung 5: Becken MRT einer Patientin mit einem lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinom mit Blasen- und Rectumeinbruch.

### 2.3. Strahlentherapie des Zervixkarzinoms

Seit mehr als 100 Jahren wird die Strahlentherapie für die Behandlung von Patientinnen mit einem Zervixkarzinom eingesetzt. Mit dem Beginn des 21. Jahrhunderts hat nach den Ergebnissen mehrerer großer randomisierter Multicenterstudien die platinbasierte Radiochemotherapie die alleinige Bestrahlung abgelöst und wurde zur Standardtherapie in der primären und adjuvanten Situation (<sup>64,65,66,67</sup>). Zudem sind heutzutage moderne Techniken der Radioonkologie wie IMRT, Tomotherapie oder volumetrische Arc-Techniken verfügbar. Deutschland ist flächendeckend mit modernen Bestrahlungsmöglichkeiten versorgt (Abbildung 6).

Die radioonkologische Therapie bei Patientinnen mit einem Zervixkarzinom besteht aus 3 Säulen: der EBRT, der simultanen Chemotherapie und der Brachytherapie.

Die Festlegung der Bestrahlungs-Zielvolumina orientiert sich im wesentlichen an den Konsensus-Empfehlungen und Empfehlungen der RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) (<sup>68,69</sup>).

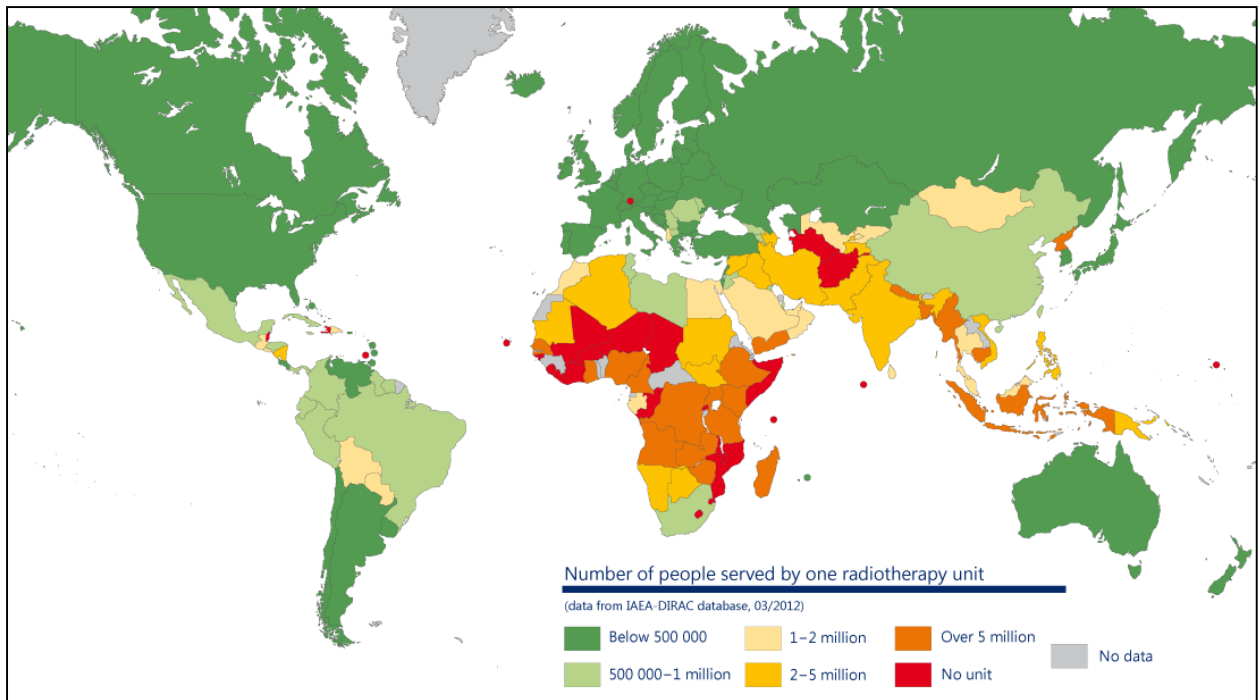


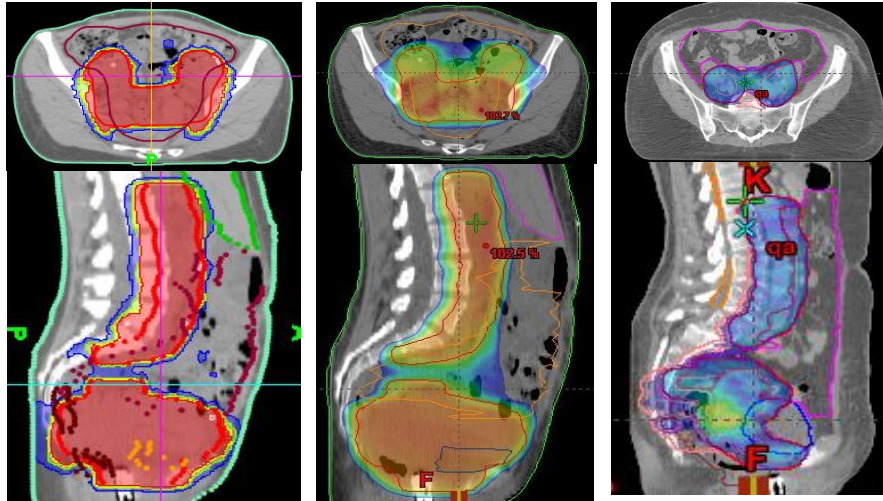
Abbildung 6: Verfügbarkeit von Strahlentherapieeinheiten/Einwohner weltweit (<sup>70</sup>).

Innerhalb der EBRT wird üblicherweise auf das primäre Zielvolumen eine Gesamtdosis (GD) von 50.4 Gy in 1.8 Gy Einzeldosen (ED) verschrieben. Optional erfolgt beidseits ein Boost, d.h. eine lokale Dosisaufsättigung im Bereich der Parametrien, entweder sequentiell für alle 3D-therapierten Patientinnen mit 1.8 Gy ED bis 9.0 Gy GD, zusätzlich zu den bereits applizierten 50.4 Gy bzw. als simultan integrierter Boost oder sequentieller Boost unter Anwendung der modernen Techniken mit 2.12 Gy ED bis 59.36 Gy GD bzw. 1.8-9.0 Gy in den beiden Parametranregionen. Die Festlegung der Boostregion erfolgt nach Clipmarkierung während des operativen Stagings bzw. nach anatomischen Landmarken. Die paraaortale Lymphknoten-Region wird mit einem „erweiterten Feld“ mit einer ED von 1.8 Gy bis zu einer GD von 50.4 Gy bestrahlt (<sup>71</sup>).

Die Bestrahlung erfolgt an den jeweils gängigen Linearbeschleunigern für die 3D-Ära unter Verwendung von 18 MV-Photonen. Die Bestrahlung wird auf der Basis der 4-Felder-Technik ausgeführt. Die modernen Bestrahlungspläne werden mit 6-MV-Photonen an Linearbeschleunigern bestrahlt. Außerdem kann die Tomotherapie, die Intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) und die Volumetrische Arc-Technik (VMAT) eingesetzt werden, die eine bessere Schonung der Risikoorgane ermöglichen (<sup>72</sup>).

Parallel dazu wurde der Patientin einmal wöchentlich Cisplatin appliziert, 40 mg/m<sup>2</sup> KOF.

## IMRT oder Tomotherapie oder Rapid Arc?



CHARITÉ UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN

Abbildung 7: Verschiedene Bestrahlungstechniken zur Therapie eines primären Zervixkarzinoms (73).

Zusätzlich zur perkutanen Strahlentherapie muss als essentieller Bestandteil der Therapie von Patientinnen mit einem Zervixkarzinom eine intrakavitäre Brachytherapie erfolgen. Diese kann als HDR, LDR oder PDR Brachytherapie mittels Ir-192 durchgeführt werden. Die Festlegung von Zielvolumen und Dosisbeschränkungen der Risikoorgane erfolgte in Anlehnung an die entsprechenden Empfehlungen (74,75). Die Bestrahlung erfolgt entweder in 5 Sitzungen, im Abstand von mindestens 72 Stunden, mit jeweils 5 Gy tumorumschließender Bestrahlung oder in 4 - 6 Sitzungen ebenfalls mit einer Einzeldosis von 4-7 Gy.

### 2.4. Interdisziplinäre Fragestellungen in der Therapie von Patientinnen mit Zervixkarzinom

Mit der Möglichkeit, eine Patientin mit einem Zervixkarzinom primär operativ oder primär radioonkologisch zu therapieren, ergibt sich unabdingbar die Notwendigkeit der

interdisziplinären Zusammenarbeit, insbesondere zwischen gynäkologischen Onkologen und Radioonkologen. Unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes der Patientin, der Intention der Patientin, des Stadiums der Erkrankung, dem Menopausenstatus, einem möglichen Kinderwunsch, der Kurz- und Langzeitmorbidity der verschiedenen Therapieoptionen und verschiedener histologischer Risikofaktoren wird die Erstellung eines individuellen Therapiekonzeptes angestrebt. Dessen oberstes Ziel sollte immer die maximal erreichbare onkologische Sicherheit, aber auch die Vermeidung einer Über- bzw. Untertherapie und die Minimierung therapiebedingter Toxizitäten sein (18).

International wird die primäre RCTX bei lokal fortgeschrittenen Tumoren im Stadium FIGO IIB – IVA und oder Stadium  $\geq$ IB1 mit mehreren histologischen Risikofaktoren oder bei nachgewiesenen Lymphknotenmetastasen, unabhängig vom lokalen Tumorstadium, eingesetzt. Nach einer Umfrage in deutschen gynäkologischen Abteilungen werden hierzulande aber oft auch nodal positive Patientinnen, sogar bei nachgewiesenen paraaortalen Lymphknotenmetastasen (M1 Lym), und Tumoren bis FIGO Stadium IIB operiert (76). Auch aus dieser Diskrepanz heraus hat die neue deutsche S3-Leitlinie lokal fortgeschrittene Zervixkarzinom als solche definiert, bei denen aufgrund des Tumorstadiums/histologischer Risikofaktoren eine multimodale Therapie notwendig ist (18).

Ein möglicher Grund für die Wahl unterschiedlicher primärer onkologischer Konzepte, insbesondere in den Stadien IB1 N1, IB2 und IIB liegt im, der Therapieentscheidung zugrunde liegenden, Staging-Ergebnis. Wie erneut in der randomisierten Uterus 11 Studie gezeigt werden konnte, erlaubt das laparoskopische oder roboter-assistierte operative Staging eine wesentlich genauere Evaluation der Tumorausbreitung als das klinische Staging incl. Bildgebung mit einer Upstaging Rate von 33% (77), auch wenn eine aktuelle Cochrane Analyse keinen onkologischen Benefit des operativen Stagings sieht (78). Die mit einer erheblichen Toxizität einhergehende prophylaktische Bestrahlung der Paraaortalregion als Alternative bei Patientinnen mit einem lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinom wird sehr kontrovers diskutiert (79,80). Als weiterer Grund für die unterschiedlichen primären Therapiefestlegungen kann die heterogene Datenlage zu angewandten Therapieoptionen (primäre RCTX, radikale HE gefolgt von adjuvanter RCTX, neoadjuvante Chemotherapie gefolgt von radikaler HE  $\pm$  Radiatio,



neoadjuvante RCTX gefolgt von HE) sein, die bisher nicht randomisiert verglichen worden sind.

National und international besteht Konsens, dass die Indikation zu einer adjuvanten RCTX nach radikaler HE bei Lymphknotenmetastasen, parametranem Tumorbefall und R1 oder R2 Resektion entsprechend der GOG Studie 109 besteht <sup>(81)</sup>. Die Ergebnisse der GOG Studie 92 werden jedoch sehr unterschiedlich interpretiert, so dass bei Vorliegen von intermediate risk Faktoren bis zu 85% der Patientinnen eine adjuvante RCTX erhalten, obwohl nach Marnitz et al. nur 10% indiziert wären <sup>(82,83)</sup>.

Ebenso unklar ist die primäre Therapie für Patientinnen im Stadium IVA. Hier scheint die primäre RCTX einer primären Exenteration onkologisch gleichwertig zu sein, auch wenn eine randomisierte Studie zu diesem Thema in absehbarer Zeit unrealistisch ist. Die RCTX im Stadium IVA ist mit einem hohen Fistelrisiko verbunden, die Exenteration mit einer hohen perioperativen Morbidität <sup>(84)</sup>. Jungen Patientinnen kann nach suffizienter Ovartransposition die hormonelle Funktion der Eierstöcke, sowohl bei einer primären, als auch einer adjuvanten RCTX, erhalten werden <sup>(85)</sup>.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es deshalb, die Realität der Strahlentherapie bei Patientinnen mit einem Zervixkarzinom in Deutschland 2011 abzubilden, insbesondere im Hinblick auf die existierenden Kontroversen.

### **3. Methodik**

Im Zeitraum zwischen Februar 2012 und Juli 2012 wurde ein Fragebogen an alle Leiter radioonkologischer Einrichtungen (Kliniken und MVZ) in Deutschland entsprechend der DEGRO-Mitgliederliste versandt. Bis Dezember 2012 erfolgten zusätzlich telefonische Nachfragen, sofern noch keine Rückantwort erfolgt war. Der Fragebogen bestand aus insgesamt 25, zum Teil komplexen, Fragen zum aktuellen Stand der radioonkologischen Therapie des Zervixkarzinoms für das Jahr 2011, der im folgenden angefügt ist:

## FRAGEBOGEN THERAPIE DES ZERVIXKARZINOMS

### Allgemeines

- 1) An welcher Art Krankenhaus arbeiten Sie?

- Universitätsklinik
- Krankenhaus der Maximalversorgung/Schwerpunkt Krankenhaus
- Krankenhaus der Grund- und Regelversorgung
- Praxis/MVZ

2) Ist Ihre Abteilung als Partner eines Zentrums für gynäkologische Onkologie mit zertifiziert?

- Ja  Nein

3) Wie viele Patientinnen mit einem invasiven Zervixkarzinom der folgenden FIGO Stadien haben Sie im letzten Jahr (2011) behandelt?

IB1

IB2

IIA

IIB

IIIA/IIIB

IVA/IVB

Sind Ihre Angaben zu dieser Frage aus einem Register

oder geschätzt?

### **Stadieneinteilung**

4) Welche Bildgebung/Staginguntersuchung führen Sie durch oder fordern Sie üblicherweise an (bitte ankreuzen – Mehrfachnennungen möglich)?

Bimanuelle Untersuchung

Cystoskopie

Rektoskopie

CT Thorax/Abdomen/Becken

MRT

PET-CT

Chirurgisches Staging

### **Therapie**

5) Welche Geräte setzen Sie zur Behandlung von Patientinnen mit Zervixkarzinomen ein? (Mehrfachnennung möglich)

Linearbeschleuniger

Tomotherapie

Stereotaxie-Beschleuniger

CyberKnife

Protonen- oder/und Schwerionentherapie

Brachytherapie

- 6) Welche Techniken verwenden Sie üblicherweise in der Therapie des Zervixkarzinoms (Mehrfachnennung möglich)?
- |                    |                          |
|--------------------|--------------------------|
| 3D-Technik         | <input type="checkbox"/> |
| IMRT               | <input type="checkbox"/> |
| VMAT/Rapid Arc     | <input type="checkbox"/> |
| Stereotaxie        | <input type="checkbox"/> |
| CyberKnife         | <input type="checkbox"/> |
| HDR-Brachytherapie | <input type="checkbox"/> |
| LDR-Brachytherapie | <input type="checkbox"/> |
| PDR-Brachytherapie | <input type="checkbox"/> |
- 7) Welche Fraktionierung verwenden Sie in der Regel?
- |                                    |                          |
|------------------------------------|--------------------------|
| Konventionell 1,8/2 Gy Einzeldosis | <input type="checkbox"/> |
| Hypofraktionierung                 | <input type="checkbox"/> |
| Hyperfraktionierung/Akzelerierung  | <input type="checkbox"/> |
| Simultan integrierter Boost        | <input type="checkbox"/> |
- 8) Wie ist Ihre in der Regel angestrebte Gesamtdosis für die perkutane Therapie?
- |            |        |
|------------|--------|
| Pelvin     | ____Gy |
| Paraaortal | ____Gy |
| Parametran | ____Gy |
- 9) Wann sehen Sie die Bestrahlung der Paraaortalregion als indiziert an?
- |  |                |                          |
|--|----------------|--------------------------|
| Bei histologisch nachgewiesenen Lymphknotenmetastasen  | Paraaortal     | <input type="checkbox"/> |
| Bei bildgebendem Verdacht auf Lymphknotenmetastasen    | Paraaortal     | <input type="checkbox"/> |
| Bei histologisch nachgewiesenen Lymphknotenmetastasen  | iliakal kommun | <input type="checkbox"/> |
| Bei in der Bildgebung vermuteten Lymphknotenmetastasen | Iliakal kommun | <input type="checkbox"/> |
- 10) Wie viele Fraktionen (Brachytherapie) applizieren Sie gewöhnlich?  
\_\_\_\_\_
- 11) Die Planung/Dosiverschreibung der Brachytherapie erfolgt:  
Klinisch

- 3D-geplant
- zusätzlich mit MRT
- 12) Wie ist Ihre in der Regel angestrebte Gesamtdosis für die Brachytherapie?
- Punkt A \_\_\_\_\_ Gy
- HR-CTV\* \_\_\_\_\_ Gy
- Tumorumschließend \_\_\_\_\_ Gy
- \*nach GEC-ESTRO-Konzept
- 13) Wie wird die Brachytherapie in der Regel in Ihrer Abteilung durchgeführt?
- Nach Einlage einer sog. Hülse (z.B. Smit Sleeve®)
- Nach Dilatation des Zervikalkanals vor jeder Therapie
- 14) Wer platziert vor AL-Therapie die Applikatoren?
- Facharzt für Gynäkologie
- Facharzt für Strahlentherapie
- Andere (bitte benennen) \_\_\_\_\_

### **Chemotherapie**

- 15) Wie führen Sie die primäre/adjuvante Therapie bei Patientinnen mit Zervixkarzinomen überwiegend durch?
- Alleinige Radiatio
- Kombinierte Radiochemotherapie
- Kombinierte Radiochemotherapie gefolgt von sequentieller Chemotherapie
- 16) Welche Chemotherapie setzen Sie in der Regel simultan ein?
- Cisplatin
- Cisplatin und 5-FU
- Andere \_\_\_\_\_
- 17) Was setzen Sie ein bei Kontraindikationen gegen Cisplatin?
- Carboplatin
- Andere \_\_\_\_\_
- 18) Wie dosieren Sie in der Regel Cisplatin?
- 40 mg/m<sup>2</sup> KOF wöchentlich, insgesamt 5mal
- 40 mg/m<sup>2</sup> KOF wöchentlich, insgesamt 6mal

20 mg/m<sup>2</sup> KOF über 5 Tage Woche 1 und 5   
Andere Dosierungen\_\_\_\_\_

### Spezielle Indikationsstellungen

19) Wann empfehlen Sie eine adjuvante Radiochemotherapie nach radikaler Hysterektomie im Stadium IB1/IB2 (Mehrfachnennungen möglich):

Nur bei Lymphknotenmetastasen, R1/R2-Resektion und/oder Tumorbefall des Parametriums

JA  NEIN

Falls N0, R0 und Stadium pT1B1 oder pT1B2 empfehlen Sie bei folgenden Risikofaktoren eine adjuvante Radiochemotherapie (bitte zutreffendes ankreuzen):

nur Grading 3 (G3)  JA  NEIN

nur Tumorgröße >4 cm  JA  NEIN

nur Alter <40 Jahre  JA  NEIN

nur Befall des lymphovaskulären Raumes (L1)  JA  NEIN

nur Adenokarzinom als histologischer Typ  JA  NEIN

bei 2 Risikofaktoren:

Kombination G3+Alter <40  JA  NEIN

Kombination G3+Tumor>4cm  JA  NEIN

Kombination G3+L1  JA  NEIN

Kombination G3 und Adenokarzinom  JA  NEIN

Kombination Tumor >4cm und Alter <40  JA  NEIN

Kombination Tumor >4cm und L1  JA  NEIN

Kombination Tumor >4cm und Adenokarzinom  JA  NEIN

Kombination Alter <40 und L1  JA  NEIN

Kombination Alter <40 und Adenokarzinom  JA  NEIN

Kombination L1 und Adenokarzinom  JA  NEIN

bei 3 Risikofaktoren:

Kombination G3 + Tumor>4cm + Alter<40  JA  NEIN

Kombination G3 + Tumor>4cm + L1  JA  NEIN

Kombination G3 + Tumor>4cm + Adenokarzinom  JA  NEIN

Kombination G3 + Alter<40 + L1  JA  NEIN

Kombination G3 + Alter<40 + Adeno  JA  NEIN

Kombination G3 + L1 + Adenokarzinom  JA  NEIN

Kombination Tumor>4cm + Alter<40 + L1  JA  NEIN

Kombination Tumor>4cm + Alter<40 + Adenokarzinom  JA  NEIN

- |   |                             |                               |
|---|-----------------------------|-------------------------------|
| Kombination Tumor>4cm + L1 + Adeno            | <input type="checkbox"/> JA | <input type="checkbox"/> NEIN |
| Kombination Alter<40 + L1+ Adenokarzinom      | <input type="checkbox"/> JA | <input type="checkbox"/> NEIN |
| <u>bei 4 Risikofaktoren:</u>                  |                             |                               |
| Kombination G3 + Tumor>4cm + Alter<40 + L1    | <input type="checkbox"/> JA | <input type="checkbox"/> NEIN |
| Kombination G3 + Tumor>4cm + Alter<40 + Adeno | <input type="checkbox"/> JA | <input type="checkbox"/> NEIN |
| Kombination G3 + Tumor>4cm + L1 + Adeno       | <input type="checkbox"/> JA | <input type="checkbox"/> NEIN |
| Kombination Tumor>4cm + Alter<40 + L1 + Adeno | <input type="checkbox"/> JA | <input type="checkbox"/> NEIN |
| Kombination G3 + Alter<40+ Adeno + L1         | <input type="checkbox"/> JA | <input type="checkbox"/> NEIN |

- 20) Für welche FIGO Stadien indizieren Sie in der Regel ein neoadjuvante Radiochemotherapie?  
 Stadium \_\_\_\_\_  
 Ich sehe keine Indikation zur neoadjuvanten Radiochemotherapie
- 21) Wie ist Ihre Therapie bei den meisten Patientinnen im FIGO Stadium IIB (bitte nur ein Feld ankreuzen)?
- |  |                          |
|--|--------------------------|
| Primäre Radiochemotherapie                                     | <input type="checkbox"/> |
| Operatives Staging und anschließend primäre Radiochemotherapie | <input type="checkbox"/> |
| Radikale Hysterektomie und adjuvante Radiochemotherapie        | <input type="checkbox"/> |
| Sonstiges (bitte benennen)                                     | <input type="checkbox"/> |
- \_\_\_\_\_
- 22) Welche Art des Stagings wünschen Sie sich im FIGO Stadium IIIA/IIIB?
- |   |                          |
|---|--------------------------|
| Klinisches Staging vor Radiochemotherapie | <input type="checkbox"/> |
| Operatives Staging vor Radiochemotherapie | <input type="checkbox"/> |
- 23) Wie ist Ihre Therapieempfehlung im Stadium IVA (Mehrfachnennung möglich)?
- |  |                          |
|--|--------------------------|
| Immer primäre Radiochemotherapie   | <input type="checkbox"/> |
| Immer primäre Exenteration   | <input type="checkbox"/> |
| Primäre Exenteration nur bei urogenitaler oder intestinogenitaler Fistel | <input type="checkbox"/> |
| Individuelle Entscheidung  | <input type="checkbox"/> |

**Postoperative Entscheidungen/Nachsorge**

- 24) Welche Untersuchungen führen Sie bei einer Patientin nach primärer Radiochemotherapie (ohne vorherige radikale Hysterektomie) im Rahmen der Nachsorge durch (Mehrfachnennungen möglich)?
- |                        |                          |
|------------------------|--------------------------|
| Klinische Untersuchung | <input type="checkbox"/> |
| Nierensonographie      | <input type="checkbox"/> |
| Vaginale Sonographie   | <input type="checkbox"/> |

|                       |                          |
|-----------------------|--------------------------|
| Tumormarkerbestimmung | <input type="checkbox"/> |
| MRT Becken            | <input type="checkbox"/> |
| PET-CT                | <input type="checkbox"/> |
| Zervixabrasio         | <input type="checkbox"/> |
| PAP-Abstrich          | <input type="checkbox"/> |

25) Wann ist für Sie eine Operation nach primärer Radiochemotherapie (ohne radikale Hysterektomie) indiziert (bitte nur eine Nennung)?

Es besteht keine Indikation, da kein Überlebensvorteil

Sekundäre Hysterektomie wird immer durchgeführt

Eine sekundäre Hysterektomie erfolgt nur bei Verdacht auf persistierenden Tumor (z.B. in der Abrasio)

Bei Verdacht auf Lokalrezidiv immer sekundäre Exenteration

Die Auswertung der Fragebogen erfolgte anonym. Die Aufarbeitung und statistische Berechnung der erhobenen Daten wurde mittels SPSS durchgeführt und bezog sich nur auf auswertbare Antworten.

## 4. Ergebnisse

Insgesamt wurden 281 strahlentherapeutische Einrichtungen angeschrieben. Wir erhielten 144 beantwortete Fragebögen zurück, was einer Rücklaufquote von 51 % entspricht. Vier Fragebögen wurden von der Auswertung ausgeschlossen, da in diesen Einrichtungen keine Patientinnen mit Zervixkarzinomen behandelt und deshalb die Fragen nicht beantwortet wurden.

### 4.1. Allgemeine Angaben zu befragten radioonkologischen Einrichtungen

Frage 1: An welcher Art Krankenhaus arbeiten Sie?

Insgesamt antworteten 140 Einrichtungen. 18.7% (n=26) arbeiten an einer Universitätsklinik, 36.7% (n=51) an einem KH der Maximalversorgung bzw. Schwerpunktkrankenhaus, 7.2% (n=10) an einem Krankenhaus der Grund- und Regelversorgung und 37.4% (n=52) in einer Praxis oder MVZ. Ein Fragebogen enthielt keine Angabe zum Tätigkeitsort.

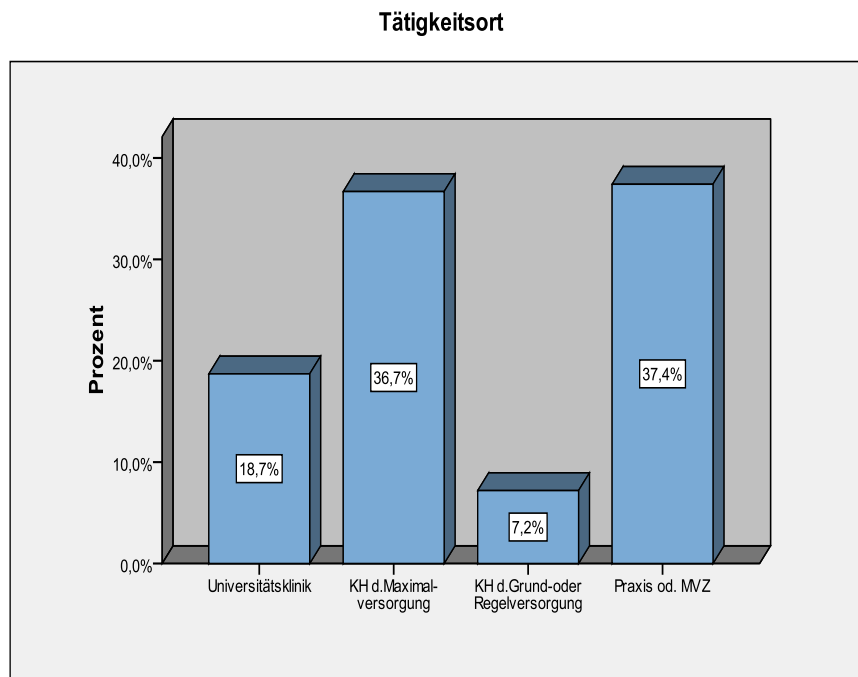


Abbildung 8: Art der strahlentherapeutischen Einrichtung.

13.6% (n=19) gaben darüber hinaus zu ihrer stationären Tätigkeit eine Tätigkeit in einer Praxis oder in einem MVZ an.

Frage 2: Ist Ihre Abteilung als Partner eines Zentrums für gynäkologische Onkologie mit zertifiziert?

Auf die Frage nach der Zertifizierung der Einrichtung als Partner eines Zentrums für gynäkologische Onkologie antworteten insgesamt 139 Einrichtungen. Ein Fragebogen enthielt keine Antwort zu dieser Frage. 51.1% (n=71) antworteten mit ja und 48.9% (n=68) verneinten eine Zertifizierung. Bei einigen Fragebögen fand sich der Hinweis auf eine beantragte Zertifizierung oder eine Zertifizierung als Mammazentrum.

Frage 3: Wie viele Patientinnen mit einem invasiven Zervixkarzinom der folgenden FIGO Stadien haben Sie im letzten Jahr (2011) behandelt ?

Von den 140 Fragebögen enthielten 97.9% (n=137) verwertbare Angaben zur Fallzahl der behandelten Patientinnen mit Zervixkarzinom für das Jahr 2011. Die Differenz zu den Angaben innerhalb der einzelnen Stadien erklärt sich daraus, dass bei einigen



Fragebögen lediglich die Gesamtzahl angegeben war oder die Fallzahl über mehrere Stadien summiert wurde und so statistisch nicht einzeln erfaßt werden konnte.

Für das Jahr 2011 wurden insgesamt 1706 Patientinnen mit Zervixkarzinom in die Analyse einbezogen. Für 1560 Patientinnen wurde zwischen den einzelnen Stadien differenziert.

**Gesamtzahl Pat. mit Zervixkarzinom 2011**

|                       | Fallzahl<br>Stad.IB1 | Fallzahl<br>Stad.IB2 | Fallzahl<br>Stad.IIA | Fallzahl<br>Stad.IIB | Fallzahl<br>Stad.<br>III A/III B | Fallzahl<br>Stad.<br>IV A/IV B | Gesamtzahl für<br>2011 |
|-----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------------------|--------------------------------|------------------------|
| % der<br>Gesamtanzahl | 10.1%                | 10.7%                | 9.7%                 | 20.3%                | 26.0%                            | 14.7%                          | 100.0%                 |
| Summe                 | 173                  | 181                  | 167                  | 345                  | 444                              | 250                            | 1560                   |

Tabelle 2: Gesamtzahl der behandelten Patientinnen mit einem Zervixkarzinom 2011.

Frage 3: Sind Ihre Angaben zu Frage 2 aus einem Register oder geschätzt?

Zur Frage der Herkunft der Daten zu den Patientenzahlen haben insgesamt 126 auf dem Fragebogen geantwortet. 65.9% (n=83) der Befragten benutzen ein Register. 34.1% (n=43) haben die Angaben geschätzt. 14 machten keine Angaben zu dieser Fragestellung.

Zusätzlich wurden die Zahlen der Patientinnen mit einem behandelten Zervixkarzinom im Verhältnis zum Tätigkeitsort interpretiert. Auch hier resultieren die unterschiedlichen Angaben der Fallzahlen in den einzelnen FIGO Stadien und der Gesamtanzahl aus der Tatsache heraus, dass bei einigen Fragebögen lediglich die Gesamtzahl der behandelten Fälle angegeben wurde bzw. Fallzahlen nicht entsprechend der Anforderungen spezifiziert wurden. Die Fallzahlen entsprechend der FIGO Stadien und des Tätigkeitsortes stellen sich wie folgt dar:

**Gesamtzahl Pat. mit Zervixkarzinom 2011 in Bezug auf den Tätigkeitsort**

| Tätigkeitsort  |                           | Fallzahl<br>Stad.IB1 | Fallzahl<br>Stad.IB2 | Fallzahl<br>Stad.IIA | Fallzahl<br>Stad.IIB | Fallzahl<br>Stad.<br>IIIA/IIIB | Fallzahl<br>Stad.<br>IVA/IVB | Gesamt-<br>zahl für<br>2011 |
|--|---------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|--------------------------------|------------------------------|-----------------------------|
| Universitäts-<br>klinik                                | Summe                     | 56                   | 59                   | 46                   | 109                  | 109                            | 54                           | 491                         |
|  | % der<br>Gesamt-<br>summe | 32.4%                | 32.6%                | 27.5%                | 31.7%                | 24.7%                          | 21.7%                        | 28.8%                       |
| KH<br>d.Maximal-<br>versorgung/<br>Schwerpunkt-<br>-KH | Summe                     | 74                   | 58                   | 65                   | 125                  | 178                            | 103                          | 683                         |
|  | % der<br>Gesamt-<br>summe | 42.8%                | 32.0%                | 38.9%                | 36.3%                | 40.3%                          | 41.4%                        | 40.1%                       |
| KH der<br>Grund-u.<br>Regelver-<br>sorgung             | Summe                     | 8                    | 4                    | 11                   | 16                   | 28                             | 9                            | 76                          |
|  | % der<br>Gesamt-<br>summe | 4.6%                 | 2.2%                 | 6.6%                 | 4.7%                 | 6.3%                           | 3.6%                         | 4.5%                        |
| Praxis oder<br>MVZ                                     | Summe                     | 35                   | 60                   | 45                   | 94                   | 127                            | 83                           | 452                         |
|  | % der<br>Gesamt-<br>summe | 20.2%                | 33.1%                | 26.9%                | 27.3%                | 28.7%                          | 33.3%                        | 26.6%                       |
| Insgesamt  | Summe                     | 173                  | 181                  | 167                  | 344                  | 442                            | 249                          | 1702                        |
|  | % der<br>Gesamt-<br>summe | 100%                 | 100%                 | 100%                 | 100%                 | 100%                           | 100%                         | 100%                        |

Tabelle 3: Gesamtzahl der behandelten Patientinnen mit einem Zervixkarzinom in Bezug zur behandelnden Einrichtung.

Von den insgesamt erfassten 1702 Patientinnen mit Zervixkarzinom werden 40.1% (n=683) in Krankenhäusern der Maximalversorgung bzw. Schwerpunktkrankenhäuser behandelt. 28.8% (n=491) werden an Universitätskliniken, 26.6% (n=452) in Praxen oder MVZ und lediglich 4.5% (n=76) in Krankenhäuser der Grund-und Regelversorgung

therapiert. Für die FIGO Stadien III und IV betrug der Anteil der behandelten Fälle bei den Universitätskliniken mit 24.7% (n=109) und 21.7% (n=54) im Vergleich zu den Krankenhäusern der Maximalversorgung mit 40.3% (n=178) und 41.4% (n=103).

### Fallzahl / FIGO Stadium im Verhältnis zum Tätigkeitsort

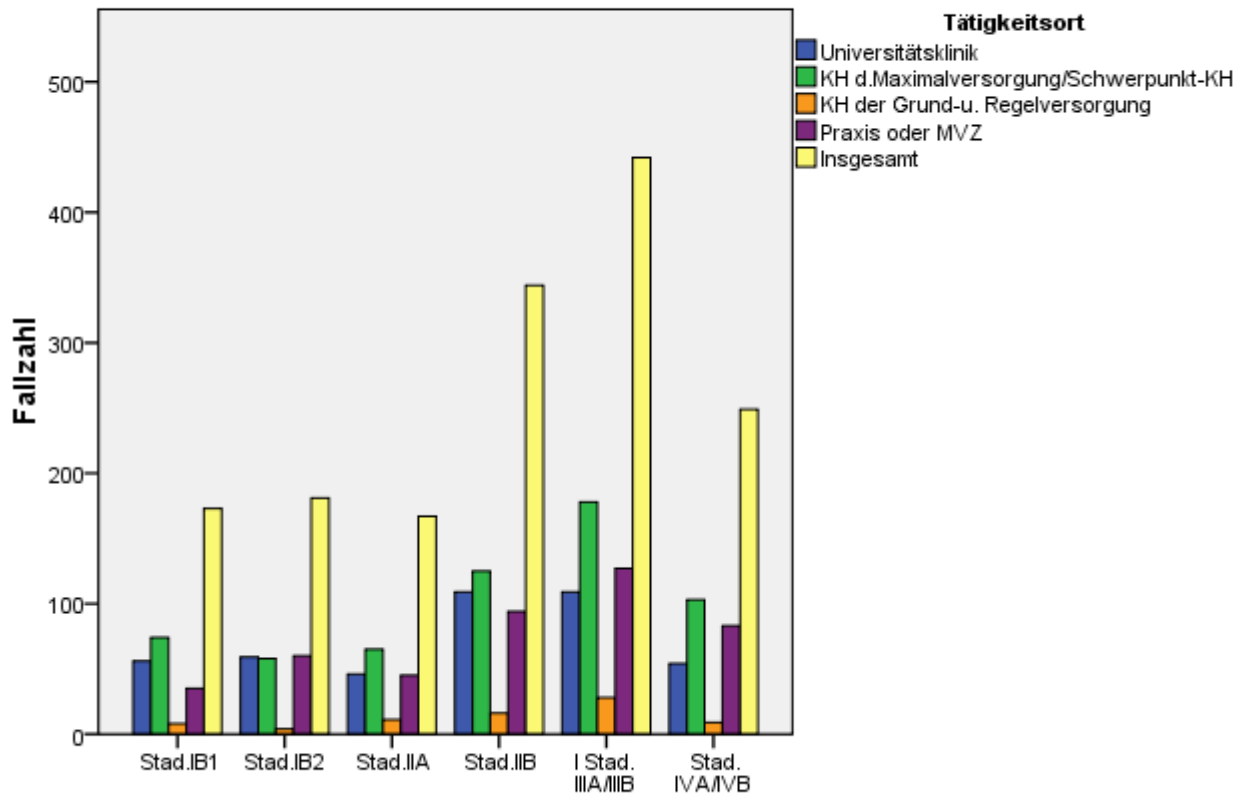


Abbildung 9: Korrelation zwischen Tumorstadium und Art der Einrichtung, in denen die Patientin therapiert wurde.

Die Anzahl der 2011 behandelten Patientinnen mit einem invasiven Zervixkarzinom und einer jeweiligen Strahlentherapie betrug 0-25 in 87% der Einrichtungen und 26-50 in 12%. Nur eine universitäre Einrichtung hatte 2011 mehr als 50 Patientinnen primär therapiert.

Frage 4: Welche Bildgebung/Staginguntersuchung führen Sie durch oder fordern Sie üblicherweise an?

Die am meisten durchgeführte Staginguntersuchung in den strahlentherapeutischen Einrichtungen war mit 90% (n=126) die bimanuelle Untersuchung. 79.3% (n=111) führten zusätzlich eine Cystoskopie und 74.3% (n=104) eine Rektoskopie durch oder forderten diese an. Eine Bildgebung mittels CT des Thorax/Abdomen/Becken erfolgte bei 90% (n=126) der Patientinnen. Zusätzliche MRT-Untersuchungen wurden in 85.7% (n=120) durchgeführt. Dagegen sahen nur 14.3% der Kollegen und Kolleginnen (n=20) ein PET-CT zum Staging für notwendig an. Ein chirurgisches Staging war für 27.1% (n=38) der Befragten wichtig. Bei dieser Fragestellung war eine Mehrfachnennung möglich.

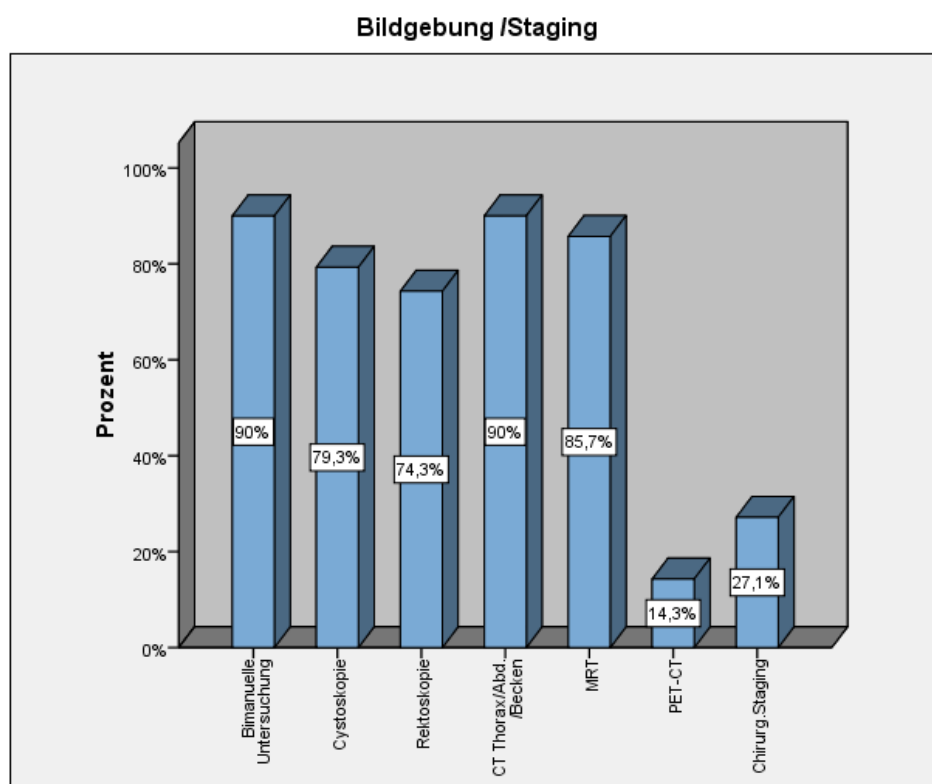


Abbildung 10: Eingesetzte Staginguntersuchungen vor einer Radiotherapie.

#### 4.2. Technische Aspekte der Strahlentherapie

Frage 5: Welche Geräte setzen Sie zur Behandlung von Patientinnen mit Zervixkarzinom ein ?

Auf diese Frage antworteten alle 140 Einrichtungen. Auch hier war wieder eine Mehrfachnennung möglich.

Bei der radioonkologischen Therapie des Zervixkarzinoms kamen überwiegend Linearbeschleuniger zum Einsatz (99.3%) (n=139), wobei 5.7% der Einrichtungen zusätzlich bzw. als Alternative die Tomotherapie einsetzten (n=8). Die Protonen- und Schwerionentherapie spielte in der Behandlung des Zervixkarzinoms 2011 keine Rolle und wurde in keiner Einrichtung als Behandlungsoption angegeben. Die überwiegende Anzahl an Einrichtungen verfügt über die Möglichkeit einer Brachytherapie 87.1% (n=122). Eine zusätzliche Boostapplikation mittels Stereotaxiebeschleuniger wird in 11.4% (n=16) diskutiert; drei Einrichtung (2.1%) berichtete über den Einsatz der robotergestützten Radiochirurgie (Cyberknife®).

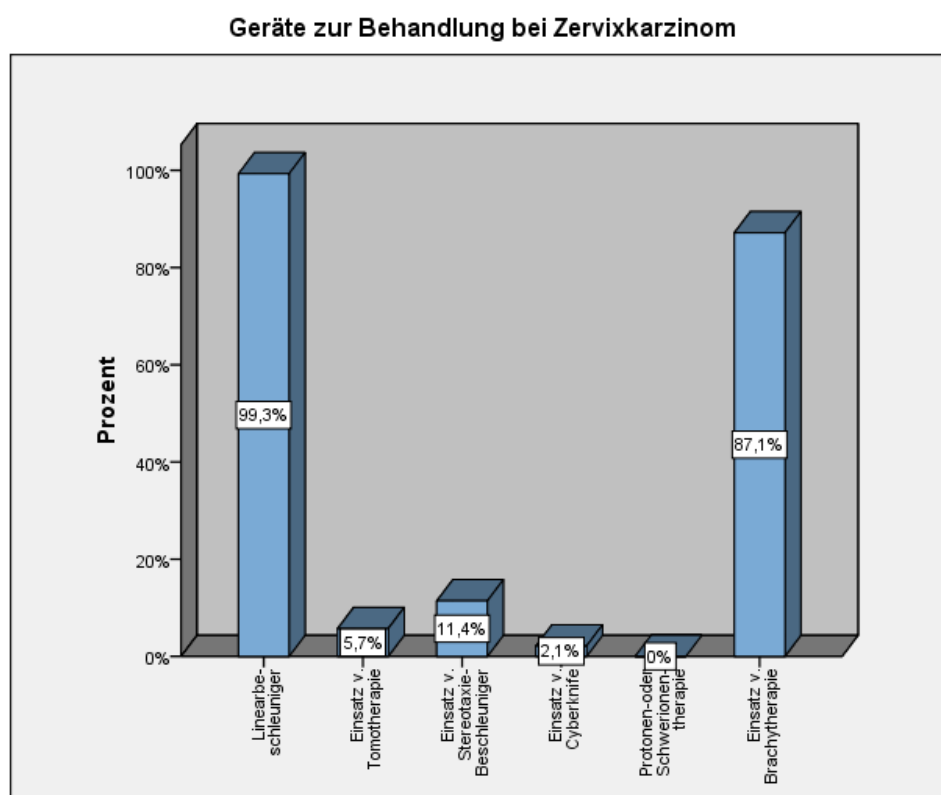


Abbildung 11: Übersicht über eingesetzte Strahlentherapiegeräte in der Behandlung von Patientinnen mit einem Zervixkarzinom.

Frage 6: Welche Techniken verwenden Sie üblicherweise in der Therapie des Zervixkarzinoms ?

Alle radioonkologischen Einrichtungen antworteten auf die Frage der verwendeten Techniken. Auch hier bestand die Möglichkeit der Mehrfachnennung. Für die perkutane Strahlentherapie (EBRT) kamen 3D-basierte Techniken in 70% (n=98) und

intensitätsmodulierte Techniken (IMRT) in 75.7% (n=106) zur Anwendung. Dabei gaben 26.4% (n=37) der Anwender an, volumetrische Arc-Techniken zu nutzen (VMAT bzw. Rapid Arc).

Für die Boostanwendung im Bereich der Zervix wurde die HDR-Brachytherapie mit 84.3% (n=118) favorisiert. Die LDR-Brachytherapie spielte eine weit untergeordnete Rolle (1.4%) (n=2). Keine Anwendung fand die PDR-Brachytherapie. Als Brachytherapie-Ersatz wurden selten die Stereotaxie mit 2.1% (n=3) bzw. die robotergestützte Radiochirurgie (Cyberknife) mit 3.6% (n=5) eingesetzt.

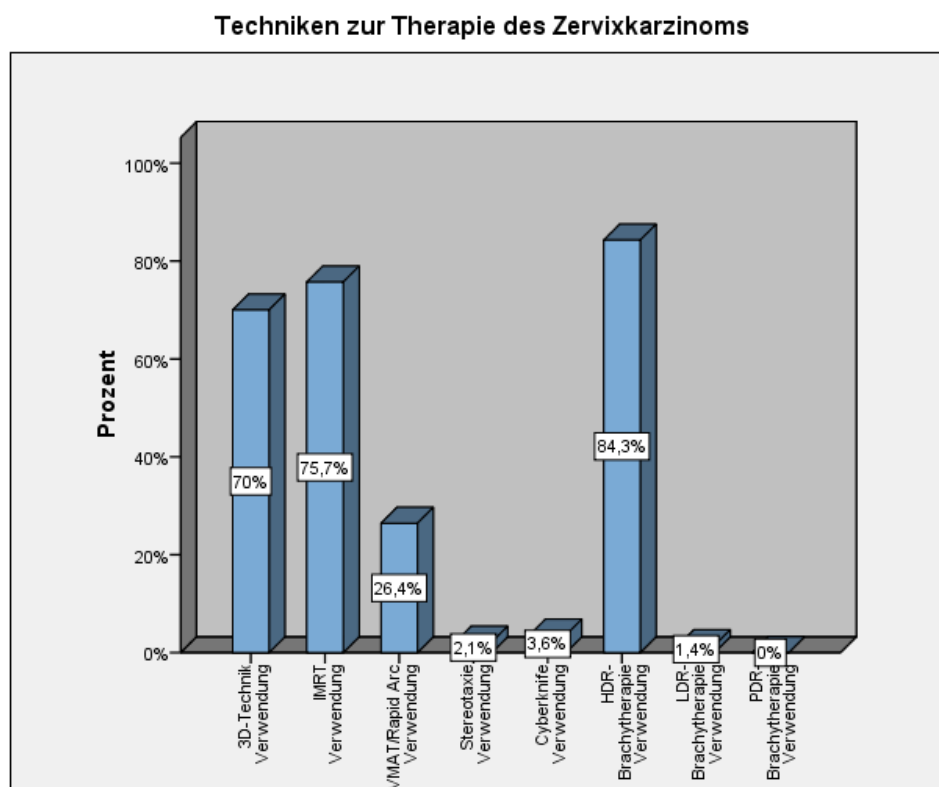


Abbildung 12: Angewendete strahlentherapeutische Techniken in der Behandlung von Patientinnen mit einem invasiven Zervixkarzinom.

Frage 7: Welche Fraktionierungen verwenden Sie in der Regel?

Für die EBRT verwendete die Mehrheit der Anwender 99.3% (n=139) die konventionelle Fraktionierung mit 1.8-2 Gy Einzeldosis. Zusätzlich wendeten 19.3% (n=27) einen simultan integrierten Boost in der Therapie an. Eine klassische Hypo- oder Hyperfraktionierung mit oder ohne Akzelerierung spielte keine Rolle.

Frage 8: Wie ist Ihre in der Regel angestrebte Gesamtdosis für die perkutane Therapie? Die in der Regel angestrebte Gesamtdosis bei der perkutanen Therapie zeigte eine große Streubreite. Auf die Frage nach der pelvinen Gesamtdosis antworteten insgesamt 97.9% (n=137). Die hierbei angestrebte Gesamtdosis betrug durchschnittlich 51 Gy, wobei 48.9% (n=67) die Dosis von 50.4 Gy und 27% (n=37) die Dosis von 50 Gy benannten. Die Streubreite lag zwischen 39 und 70 Gy.

Die Frage nach der paraaortalen Gesamtdosis wurde von insgesamt 93.6% (n=131) beantwortet. Paraaortal betrug die errechnete durchschnittliche Dosis 47.6 Gy (n=131). 45.8% (n=60) gaben eine Dosis von 45 Gy an, 29.8% (n=39) favorisierten eine Dosis von 50.4 und 16% (n=21) 50 Gy.

Ähnliche Konstellationen fanden sich bei der parametranen Gesamtdosis. Auch hier konnten wir 93.6% (n=131) Antworten verzeichnen. Der Mittelwert der parametranen Gesamtdosis betrug 53.4 Gy (n=131). 29.8% (n=39) der Anwender gaben eine Dosis von 50.4 Gy und 21.4% (n=23) eine Dosis von 60 Gy an. Die Streubreite für den zusätzlichen Boost lag zwischen 9 und 30 Gy.

#### **Zusammenfassung Gesamtdosis bei perkutaner Therapie**

|                    | pelvine Gesamtdosis | Paraaortale Gesamtdosis | Parametrane Gesamtdosis |
|--------------------|---------------------|-------------------------|-------------------------|
| N                  | 137                 | 131                     | 131                     |
| % der Gesamtanzahl | 100%                | 100%                    | 100%                    |
| Minimum            | 39 Gy               | 10 Gy                   | 9 Gy                    |
| Maximum            | 70 Gy               | 66 Gy                   | 80 Gy                   |
| Spannweite         | 31 Gy               | 56 Gy                   | 71 Gy                   |
| Mittelwert         | 50.7 Gy             | 47.6 Gy                 | 53.4 Gy                 |

Tabelle 4: Gesamtdosis der perkutanen Strahlentherapie pelvin, paraaortal und parametran.

Frage 9: Wann sehen Sie die Bestrahlung der Paraaortalregion als indiziert an? Die Frage nach der Indikation zur Bestrahlung der Paraaortalregion wurde auf 97.1% (n=136) der Fragebögen beantwortet. 4 Fragebögen (2.9%) enthielten keine Antwort zu dieser Fragestellung. Eine Bestrahlung der Paraaortalregion bei histologisch nachgewiesenen paraaortalen Lymphknotenmetastasen sahen fast alle Einrichtungen (92.6%) (n=126) als indiziert an. Bei durch Bildgebung geäußertem Verdacht auf paraaortale Lymphknotenmetastasen konnten 83.8% (n=114) eine Indikation zur Bestrahlung ableiten. Bei histologisch bestätigtem iliakal kommunen Lymphknotenbefall würden 36.8% (n=50) und bei der durch Bildgebung vermutetem Befall iliakal kommuner Lymphknoten würden 13.2% (n=18) eine Bestrahlung der Paraaortalregion vornehmen.

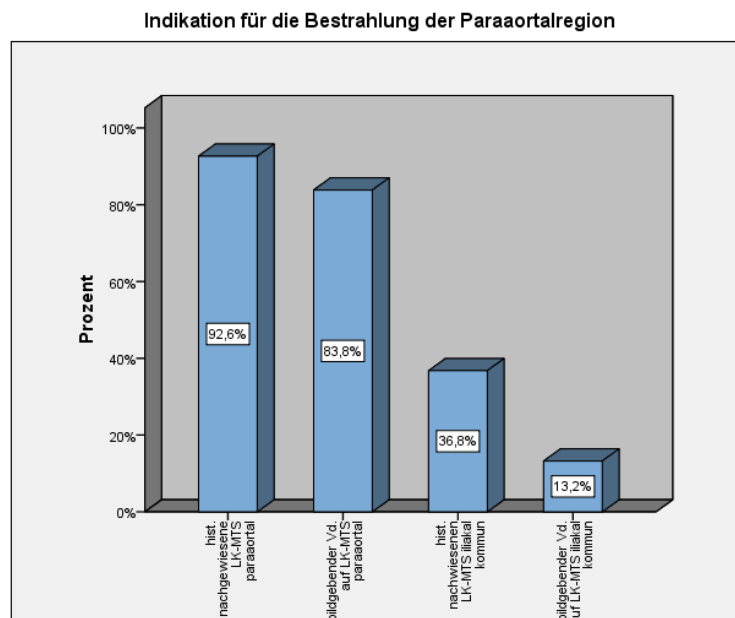


Abbildung 13: Indikationen für die Bestrahlung der Paraaortalregion

Frage 10: Wie viele Fraktionen (Brachytherapie) applizieren Sie gewöhnlich?

120 Anwender (85.7%) antworteten auf die Frage nach der Anzahl der gewöhnlich applizierten Brachytherapiefractionen. 20 Bögen (14.3 %) enthielten keine Angaben zur Anzahl der verabreichten Fraktionen. Darunter waren 14 Antwortbögen von Einrichtungen, die keine Brachytherapie durchführten. Auf einigen Bögen wurde



zwischen primären und postoperativen Afterloading unterschieden oder mehrere Angaben gemacht. In die Auswertung wurde der jeweils höchste Wert einbezogen. Der rechnerische Mittelwert betrug 4.27 Applikationen. Die Streubreite betrug von 2 bis maximal 7 Fraktionen. 36.7% (n=44) gaben 4 Fraktionen an, 27.5% (n=33) applizierten 5 Fraktionen und 19.2% (n= 16) wendeten 3 Fraktionen an.

Frage 11: Wie erfolgt die Planung/ Dosisverschreibung der Brachytherapie?

Zur Fragestellung der Planung der Brachytherapie erhielten wir 119 verwertbare Antworten (85%). 15% (n=21) der Antwortbögen äußerten sich nicht zu dieser Frage. Die Planung und Dosisverschreibung der Brachytherapie erfolgte bei 28.6% der Abteilungen (n= 34) nach klinischen Aspekten. 76.5% (n=91) gaben eine 3D-CT-basierte Planung an und bei 31.9% (n=38) erfolgte eine zusätzliche Planung mittels MRT. Auch hier war eine Mehrfachnennung möglich.

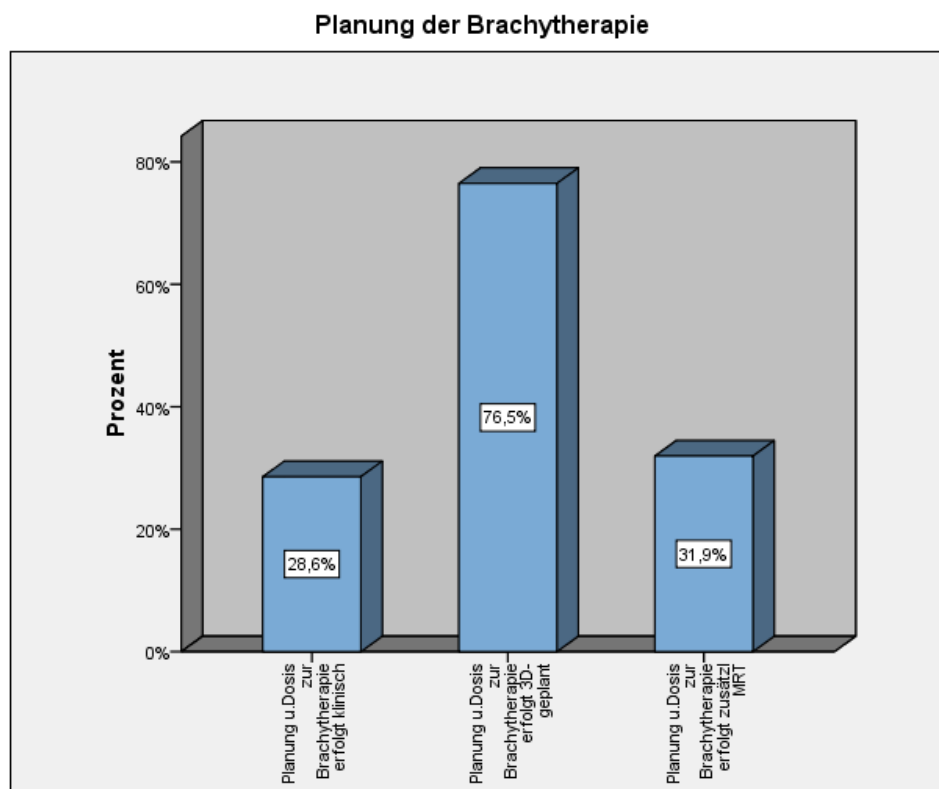


Abbildung 14: Art der Planung der Brachytherapie.

Frage 12: Wie ist Ihre in der Regel angestrebte Gesamtdosis für die Brachytherapie?

Die bei der Brachytherapie angestrebte Gesamtdosis im Punkt A wurde von 42.1% (n=59) der Anwender angegeben. Der rechnerische Mittelwert beträgt 28 Gy. Daraus ergibt sich für die Zentren, die auf Punkt A dosieren, eine EQD2 ( $\alpha/\beta=10$ ) von 32.7 Gy und eine EQD2 (EBRT+ BT( $\alpha/\beta=10$ )) von  $50\text{Gy}+32.7\text{Gy}= 82.7\text{Gy}$ . Bei der 3D/MRT geplanten Brachytherapie lag die tumorumschließende nominelle Dosis im Mittel bei 26.7Gy, die tumorumschließende EQD2 ( $\alpha/\beta=10$ ) 30 Gy, so dass eine tumorumschließende EQD2 ( $\alpha/\beta=10$ ) aus EBRT und BT von im Mittel  $30\text{Gy}+50\text{Gy}=80\text{Gy}$ . Hier wurden von 32.9% (n=46) der Anwender Angaben gemacht. Auf einigen Fragebögen wurde in dieser Fragestellung auf Kooperationspartner verwiesen.

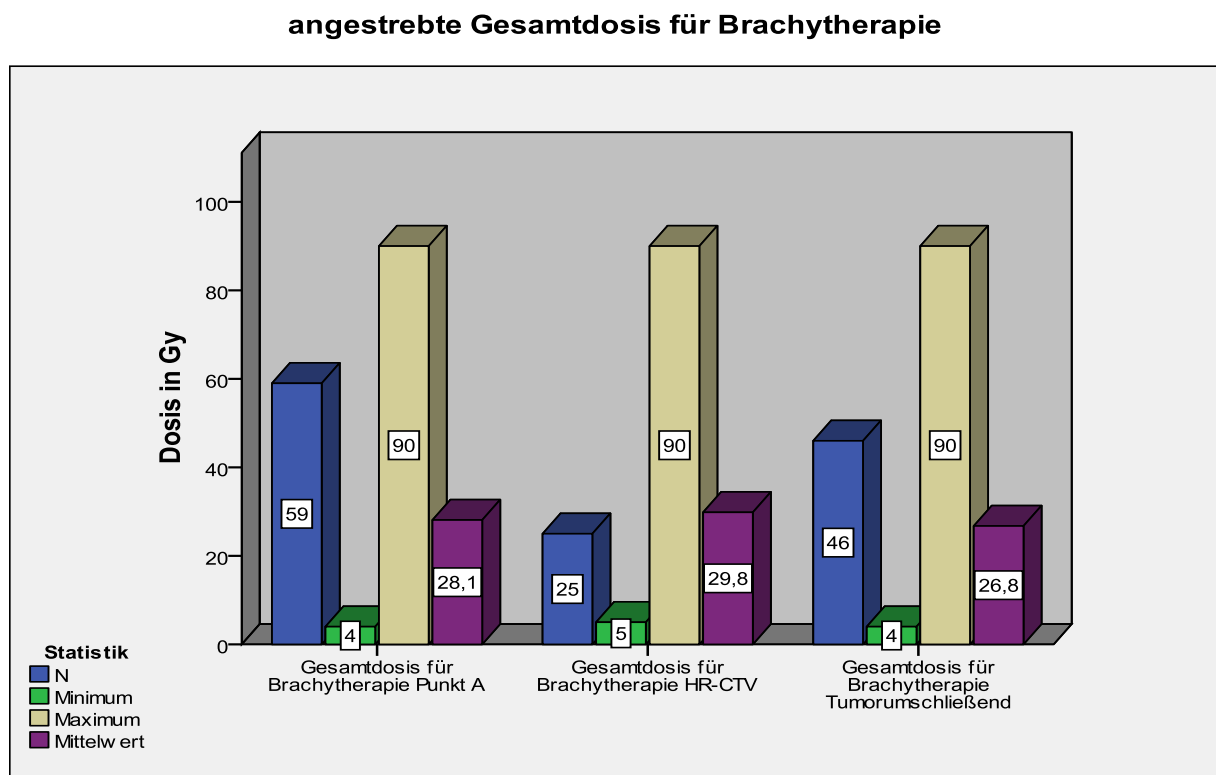


Abbildung 15: Angestrebte Gesamtdosis für die Brachytherapie.

Frage 13: Wie wird die Brachytherapie in der Regel in Ihrer Abteilung durchgeführt?

Auf diese Frage antworteten 82.1% (n=115) der Kliniken und Abteilungen. 17.9% (n=25) enthielten sich einer Antwort. Die Durchführung der Brachytherapie des

Zervixkarzinoms erfolgte bei 57.4% (n=66) durch Einlage einer sogenannten Hülse und bei 44.3% (n=51) nach Dilatation des Zervixkanals vor jeder Therapie. Auch hier waren in wenigen Fällen beide Verfahren angegeben.

Frage 14: Wer platziert vor AL-Therapie die Applikatoren?

In insgesamt 83.6% (n=117) der Fragebögen wurde auf diese Frage geantwortet. 16,4% (n=23) äußerten sich nicht. 39.3% (n=46) gaben bei der Frage der Applikatorenplatzierung für das Afterloading den Facharzt für Gynäkologie an. 40.2% (n=47) votierten für den Facharzt für Strahlentherapie und bei 20.5% (n=24) waren beide Fachärzte beteiligt.

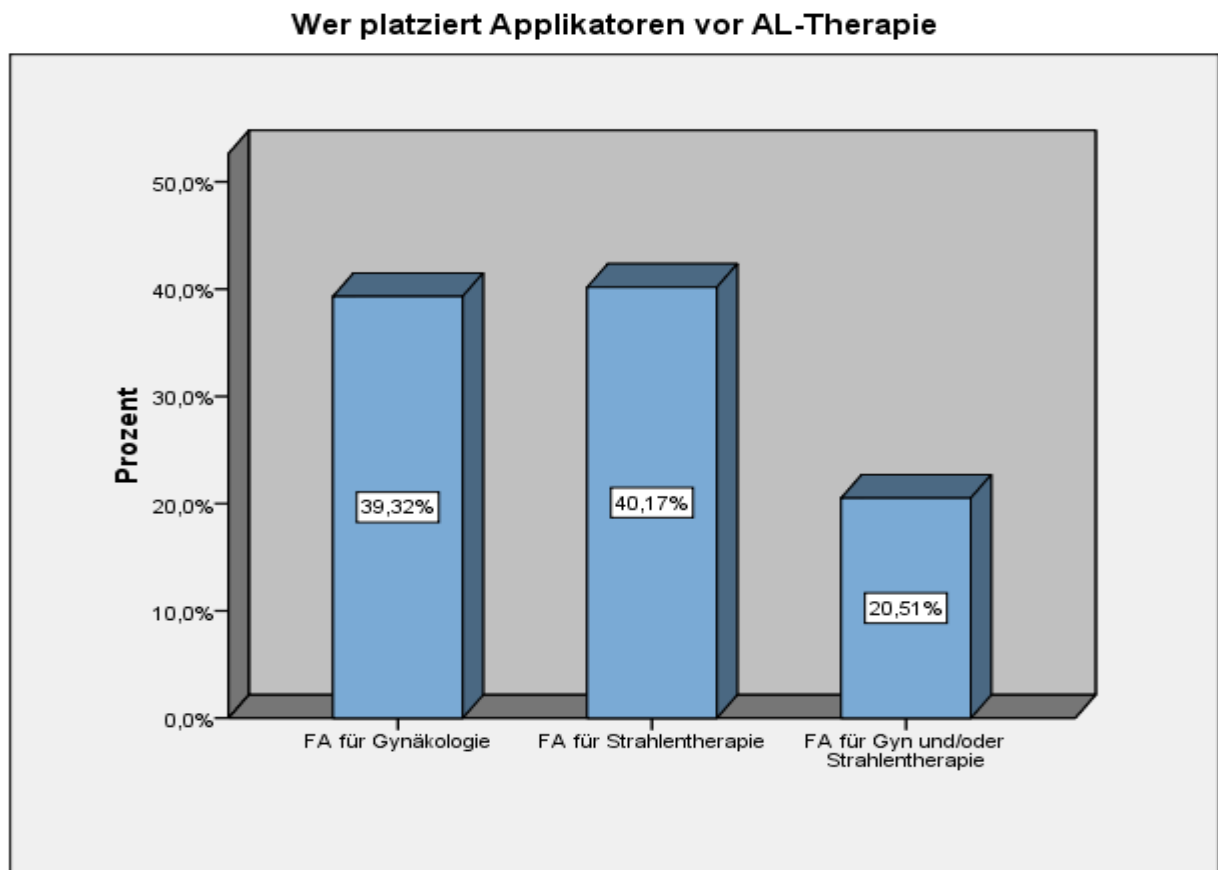


Abbildung 16: Insertion des Afterloading Applikators durch entsprechende Fachabteilung.

#### 4.3. Chemotherapie im Rahmen der simultanen Radiochemotherapie

Frage 15: Wie führen Sie die primäre/adjuvante Therapie bei Patientinnen mit Zervixkarzinom überwiegend durch?

Auf die Frage nach der primären Therapie des Zervixkarzinoms antworteten 99,3 % (n=139) der Teilnehmer. Ein Fragebogen (0,7%) enthielt keine verwertbare Antwort zu dieser Fragestellung. Mit einer großen Mehrheit von 97,1% (n=135) gaben die Anwender der simultanen Radiochemotherapie den Vorrang. 2,2% (n=3) entschieden sich für eine kombinierte simultane Radiochemotherapie gefolgt von einer sequentiellen Chemotherapie. Eine alleinige Radiatio würde nur eine Einrichtung (0,7%) durchführen.

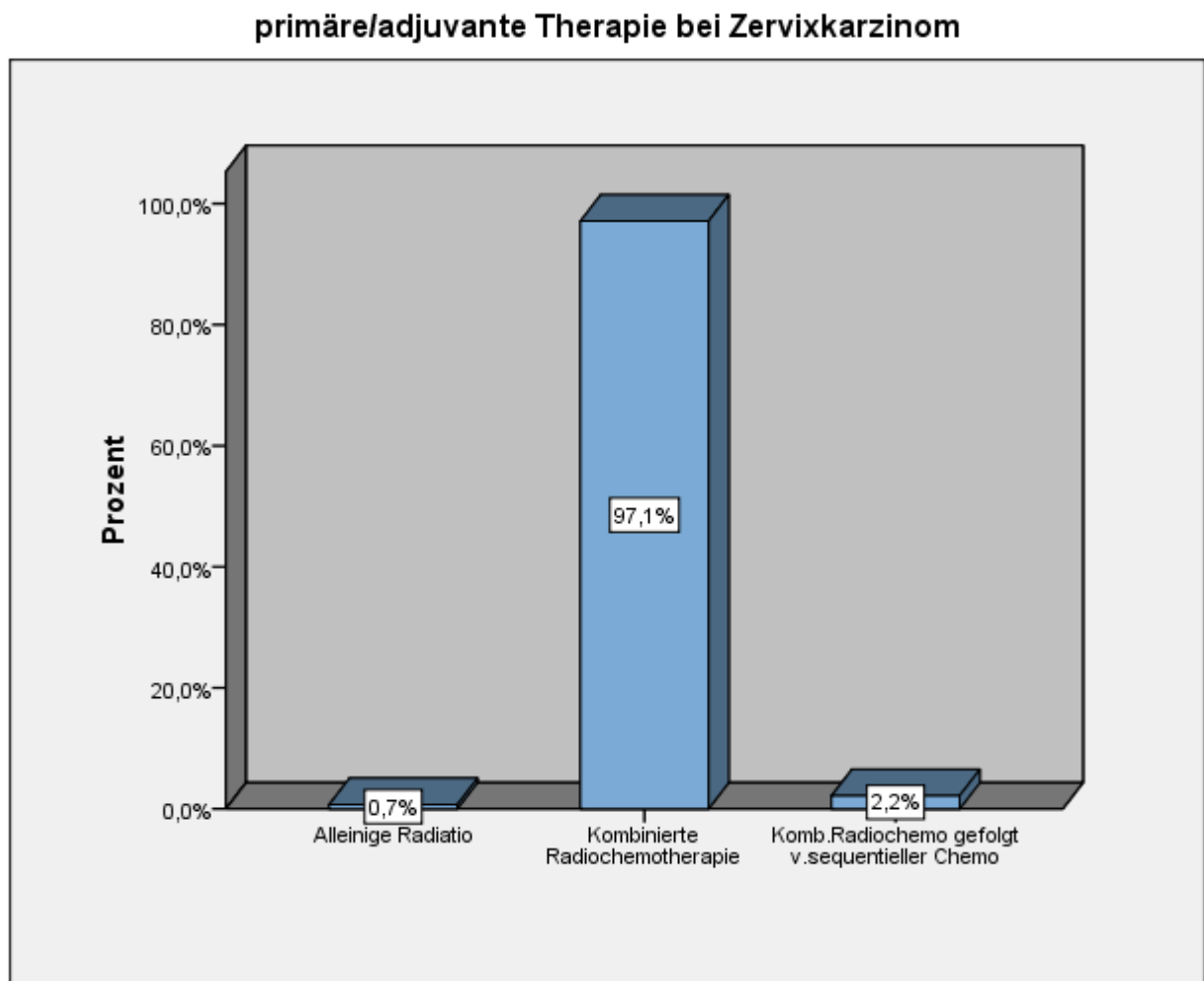


Abbildung 17: RCTX versus alleinige Radiatio in der Therapie des invasiven Zervixkarzinoms.

Frage 16: Welche Chemotherapie setzen Sie in der Regel simultan ein?

Auf die Frage nach dem simultanen Einsatz welches Chemotherapeutikums antworteten insgesamt 93.3 % (n=139) der Anwender. Ein Antwortbogen (0.7%) enthielt keine verwertbare Aussage. Insgesamt 92.8% (n=129) der Einrichtungen setzten Cisplatin mono bevorzugt bei der simultanen RCTX ein. Nur 7.2% (n=10) kombinierten Cisplatin und 5-Fluorouracil. Andere Zytostatika wurden nicht angegeben.

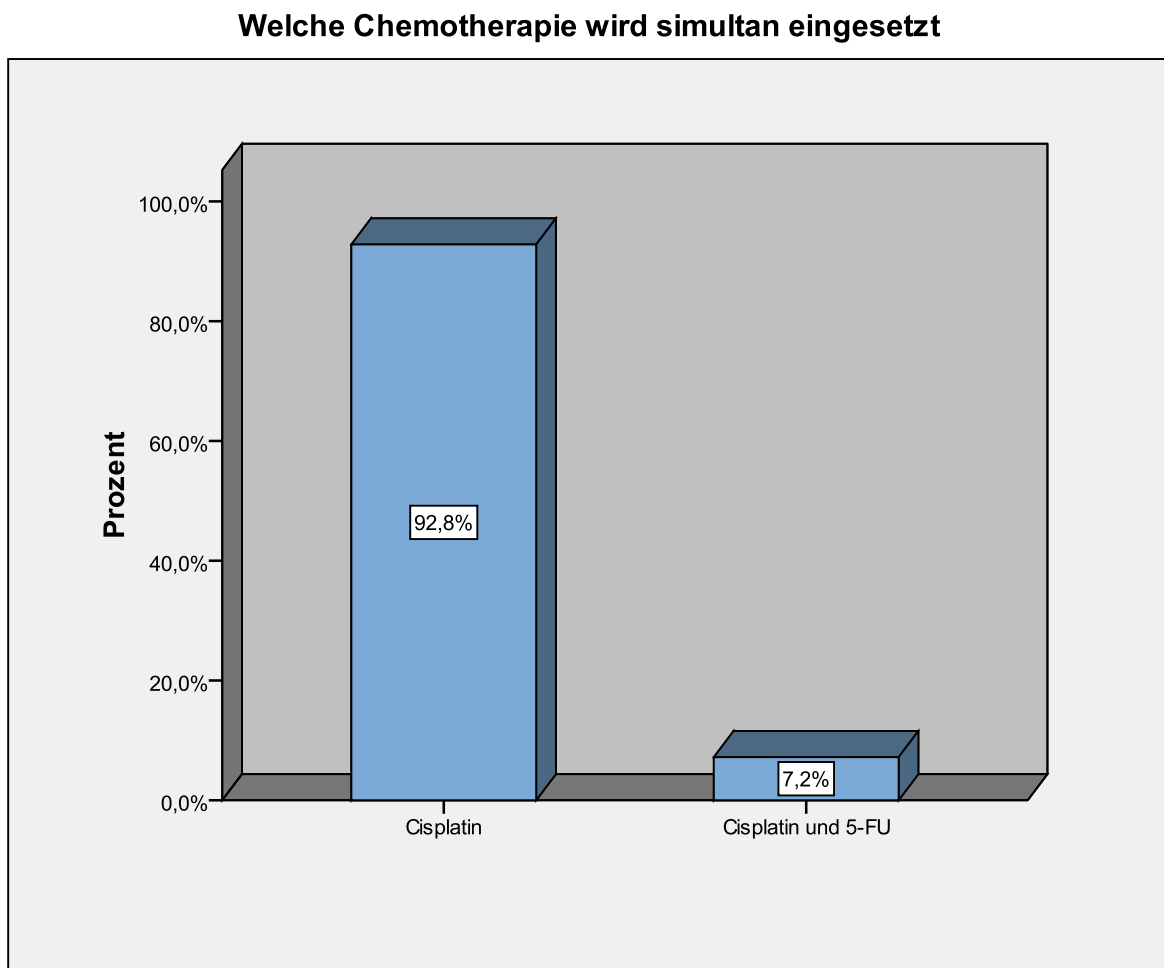


Abbildung 18: Chemotherapeutikum im Rahmen der RCTX.

Frage 17: Was setzen Sie ein bei Kontraindikation gegen Cisplatin?

Auf diese Frage enthielten 91.4 % (n=128) der Fragebögen eine Antwort. 8.6% (n=12) der Fragebögen konnten wegen fehlender Aussage nicht in die Bewertung dieser Fragestellung einbezogen werden. Bei Kontraindikationen gegen Cisplatin würden 75.8% (n=97) der Anwender Carboplatin den Vorrang geben. Aber 24.2% der Einrichtungen (n=31) würden andere Zytostatika einsetzen. Folgende

Chemotherapeutika wurden dabei genannt: Mitomycin C, 5-FU, Vinorelbin, Navelbine, Paclitaxel, Gemcitabine oder Xeloda. Die Reihenfolge der Auflistung enthält hierbei keine Wertung über die Häufigkeit der Nennung.

Frage 18: Wie dosieren Sie in der Regel Cisplatin?

Auf diese Fragestellung nach der Dosierung von Cisplatin antworteten insgesamt 96.4% (n=135) der Einsender. 3.6% (n=5) enthielten sich einer Antwort. Die von Ihnen favorisierte Dosierung der Chemotherapie mit Cisplatin gaben 52.6% (n=71) mit 40 mg/m<sup>2</sup> KOF wöchentlich, insgesamt 6 mal, an. 40mg/m<sup>2</sup> KOF wöchentlich, insgesamt 5 mal, würden 37.8% (n=51) der Anwender applizieren und 8.9% (n=12) sahen eine Dosierung von 20 mg/m<sup>2</sup> KOF über 5 Tage in der 1. und 5. Woche als ihren institutionellen Standard an. Ein Anwender (0.7%) gab als Antwort eine individuelle Dosierung an. Auf diese Fragestellung gab es mehrfach Hinweise zur Abhängigkeit der geplanten Dosierung von der Verträglichkeit der Chemotherapie beim Patienten mit der Option einer eventuellen Dosierungsänderung. In einem solchen Fall wurde die ursprünglich angestrebte Dosierung in die statistische Aufbereitung einbezogen.

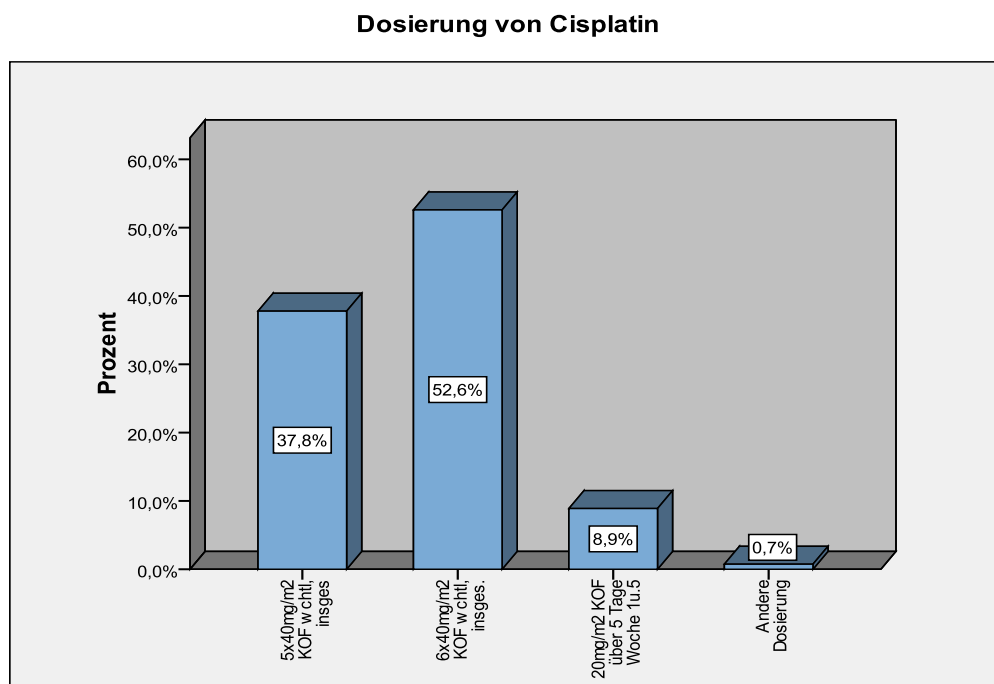


Abbildung 19: Angewandte Dosierung von Cisplatin im Rahmen der RCTX.

#### **4.4. Stadienspezifische Indikationen zur Radio(-chemo)therapie**

Frage 19: Wann empfehlen Sie eine adjuvante RCTX nach radikaler Hysterektomie im Stadium IB1/IB2?

Auf die spezielle Frage äußerten sich 97.1% (n=136) der Einsender. 2.9% (n=4) der Fragebögen enthielten keine verwertbare Antwort. Eine Empfehlung zur adjuvanten Radiochemotherapie nach radikaler Hysterektomie im Stadium IB1/IB2 würden 86% (n=117) nur dann geben, wenn Lymphknotenmetastasen, ein Z.n. R1 oder R2-Resektion und/oder ein Tumorbefall des Parametriums vorliegen. Überraschenderweise sahen 14% der Einrichtungen (n=19) in diesem Fall keine RCTX-Indikation.

Einen breiten Raum in der Umfrage nahm die Fragestellung einer adjuvanten Therapie bei Patientinnen nach radikaler Hysterektomie ein, die keine Lymphknotenmetastasen aufweisen, ein Tumorstadium IB1 oder IB2 initial aufwies und bei denen die radikale Hysterektomie tumorfreie Ränder ergab (R0 Resektion). Entsprechend wurden intermediate-risk Faktoren einzeln oder in Kombination als Indikationsgrundlage einer postoperativen RCTX hinterfragt.

##### **Adjuvante RCTX bei 1 Risikofaktor**

Die Beantwortung dieser Fragestellung erfolgte sehr differenziert. Zu einem Risikofaktor Grading 3 (G3) antworteten 80% (n=112), 20% (n=28) äußerten sich nicht dazu. Zum Riskifaktor Tumorgröße >4cm antworteten 84.3% (n=118) der Einsender, bei 15.7% (n=22) fehlte eine Antwort diesbezüglich. Beim Risikofaktor Alter <40 Jahre haben sich 78.6% (n=110) zu einer Antwort entschlossen, bei 21.4% (n=110) fehlte eine verwertbare Aussage. Zum Riskofaktor Befall des lymphovaskulären Raumes (L1) konnten 83.6% (n=117) Antworten registriert werden, hier fehlten 16.4% (n=23). Ähnliche Werte konnten beim Risikofaktor Adenokarzinom als histologischer Typ mit 80% (n=112) Antworten und 20% (n=28) fehlenden Antworten verzeichnet werden.

Bei Patientinnen mit einem Zervixkarzinom im Stadium pT1B1 oder pT1B2 ohne Lymphknotenbefall und R0-Resektion wird die Entscheidung zur adjuvanten Radiochemotherapie unter Berücksichtigung der Risikofaktoren (sog. intermediate-risk-

Faktoren) Grading (G3), Tumorgröße >4cm, Alter <40 Jahre, Befall des lymphovaskulären Raumes (L1) und Adenocarcinom als histologischer Typ sehr differenziert gesehen.

Beim alleinigen Vorliegen des Risikofaktors (RF) Grading 3 würden 35.7% (n=40) eine Indikation zur RCTX sehen, 64.3% (n=72) der Einrichtungen nicht. Ähnliche Ergebnisse bestanden beim Risikofaktor Alter<40 mit 19.1% (n=21) für und 80.9% (n=89) gegen eine RCTX, sowie beim Risikofaktor Adenokarzinom als histologischem Typ mit 25% für eine RCTX (n=28) gegenüber 75% Ablehnung einer RCTX (n=84). Beim Vorliegen des Risikofaktors Tumorgröße >4cm sowie Befall des lymphovaskulären Raumes sahen dagegen 62,7% (n=74) bzw. 54,7% (n=64) eine Indikation zur adjuvanten RCTX.

#### Adjuvante Radiochemotherapie bei 2 Risikofaktoren

Bei der Fragestellung nach der Empfehlung einer Radiochemotherapie im Stadium pT1B1 oder pT1B2 ohne Lymphknotenbefall und R0- Resektion beim Vorliegen von 2 intermediate-risk Faktoren (RF) wurde wie bei der Vorfrage ähnlich häufig geantwortet.

Von den insgesamt 140 ausgewerteten Fragebögen waren bei der Kombination RF G3 und Alter <40 86.4% (n=121) beantwortet, bei 13.6% (n=19) fehlte die Antwort. Bei der Kombination G3 und Tumor >4cm waren 88.6% (n=124) beantwortet, 11.4% (n=16) waren unbeantwortet. Bei der Kombination G3 und L1 antworteten 87.1%(n=122), fehlend waren hier 12.9% (n=18). Bei der Kombination G3 und Adenokarzinom konnten 80.7% (n=113) Antworten registriert werden, 19.3% (n=27) fehlten. Das Verhältnis betrug bei RF Tumor >4cm und Alter <40 87.1% (n=122) zu 12.9%(n=18), bei der Kombination Tumor >4cm und L1 86.4% (n=121) zu 13.6%(n=19), bei Tumor >4cm und Adenokarzinom 81.4% (n=114) zu 18.6% (n=26), bei Alter <40 und L1 83.6% (n=117) zu 16.4% (n=23), bei Alter <40 und Adenokarzinom und bei der Kombination L1 und Adenokarzinom jeweils 80% (n=112) zu 20% (n=28).

Eine Empfehlung zur adjuvanten RCTX beim Bestehen der Risikofaktorenkombination G3 und Alter < 40Jahre sahen 62.8% (n=76), 37.2% (n=45) sahen keine Indikation. Bei der Kombination G3 und Tumorgröße >4cm würden sich 87.1% (n=108) für eine adjuvante RCTX entscheiden, 12.9% (n=16) waren dagegen. Bei Vorliegen der Kombination G3 und L1 betrug das Verhältnis pro RCTX 84.4% (n=103) versus contra



RCTX 15.6% (n=19), bei G3 und Adenokarzinom 61.1% (n=69) zu 38.9% (n=44), bei der Kombination Tumor >4cm und Alter <40 79.5% (n=97) zu 20,5% (n=25), bei Tumor >4cm und L1 90.1% (n=109) zu 9,9% (n=12), bei RF Tumor >4cm und Adenokarzinom 82.5% (n=94) zu 17.5% (n=20), bei RF Alter <40 und L1 75.2% (n=88) zu 24.8% (n=29), bei RF Alter <40 und Adenokarzinom 56.3% (n=63) zu 25.7%(n=49) und bei RF L1 und Adenokarzinom 74.3% (n=84) Befürwortung zu 25.7% (n=29) Ablehnung einer RCTX.

### Adjuvante Radiochemotherapie bei 2 Risikofaktoren

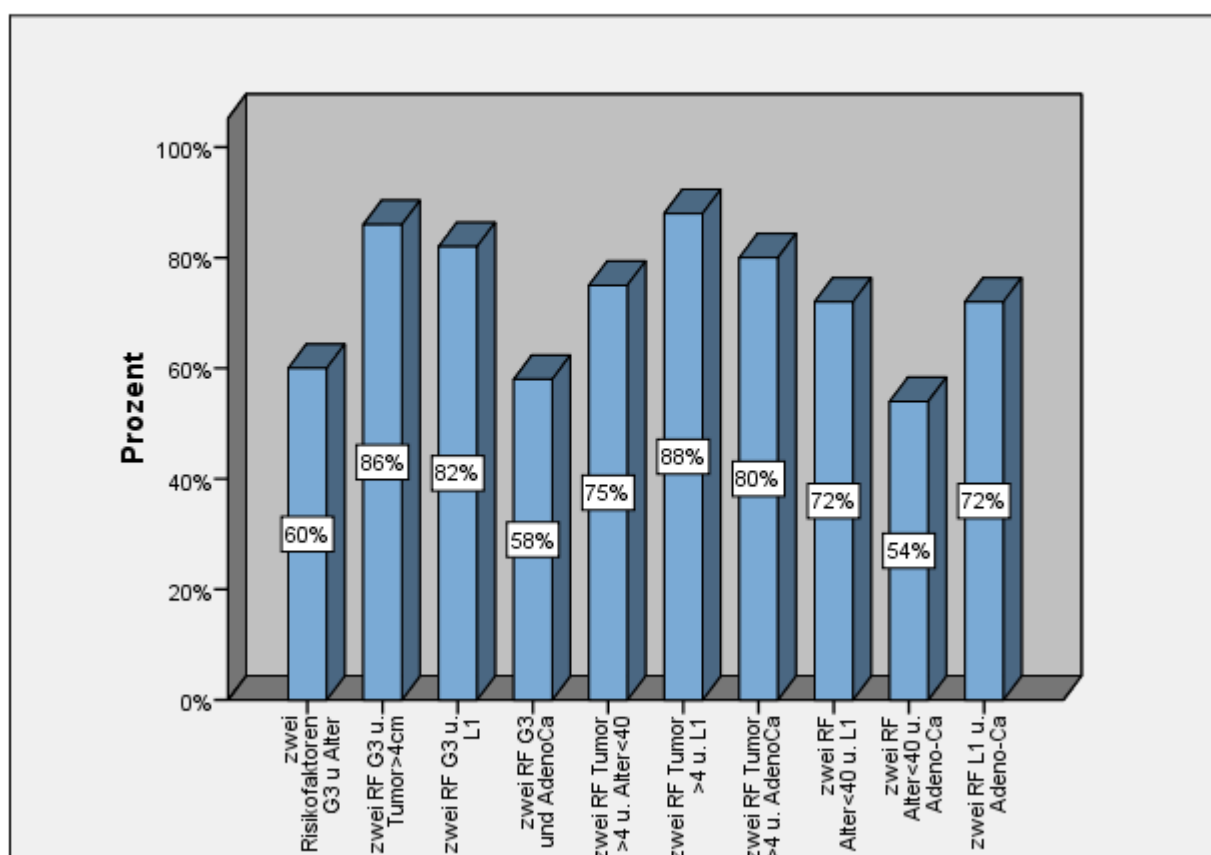


Abbildung 20: Empfehlung zur adjuvanten RCTX bei 2 intermediate-risk Faktoren.

### Adjuvante Radiochemotherapie bei 3 Risikofaktoren

Bei der Fragestellung nach der Empfehlung einer postoperativen RCTX im Stadium pT1B1 oder pT1B2 ohne Lymphknotenbefall und R0- Resektion bei Vorliegen von 3

Risikofaktoren (RF) wurde häufiger geantwortet als bei den vorherigen Konstellationen.

Von den insgesamt 140 ausgewerteten Fragebögen waren bei der Kombination von 3 Risikofaktoren folgende Möglichkeiten zu verzeichnen. Beim Vorliegen von G3 mit Tumor >4cm und Alter <40 äußerten sich 90% (n=126), 10% (n=14) gaben keine Antwort. Bei der RF-Kombination G3 mit Tumor >4cm und L1 antworteten 92.1% (n=129), 7.9% (n=11) antworteten nicht. Ähnliche Relationen fanden sich bei der Kombination G3 mit Tumor >4cm und Adenokarzinom mit 89.3% (n=125) zu 10.7% (n=15), bei RF G3 mit Alter <40 und L1 mit 90% (n=126) zu 10% (n=14), bei RF G3 mit Alter <40 und Adenokarzinom 87.9% (n=123) zu 12.1% (n=17), bei RF G3 mit L1 und Adenokarzinom 88.6% (n=124) zu 11.4% (n=16), bei RF Tumor >4cm mit Alter <40 und L1 90.7% (n=127) zu 9.3% (n=13), bei RF Tumor >4cm mit Alter <40 und Adenokarzinom sowie bei der Kombination Tumor >4cm mit L1 und Adenokarzinom jeweils 88.6% (n=124) zu 11.4% (n=16) sowie bei RF Alter <40 mit L1 und Adenocarcinom 87.1% (n=122) mit einem Statement zur Fragestellung gegenüber 12.9% (n=18), welche keine verwertbare Antwort gaben.

Beim Vorliegen von 3 Risikofaktoren votierten bei einer RF-Kombination G3 mit Tumor >4cm und Alter <40 92.1% (n=116) für eine Indikationsstellung, 7.9% (n=10) äußerten sich gegen eine Empfehlung. Bei der RF-Kombination G3 mit Tumor >4cm und L1 betrug das dieses Verhältnis 96.1% (n=124) zu 3.9% (n=5); bei RF G3 mit Tumor >4cm und Adenokarzinom 94.4% (n=118) zu 5.6% (n=7); bei RF G3 mit Alter <40 und L1 91.3% (n=115) zu 8.7%(n=11); bei RF G3 mit Alter <40 und Adenokarzinom 79.7% (n=98) zu 20.3% (n=25), bei RF G3 mit L1 und Adenokarzinom 91.1% (n=113) zu 8.9 (n=11); bei RF Tumor >4cm mit Alter <40 und L1 93.7% (n=119) zu 6.3% (n=8); bei RF Tumor >4cm mit Alter <40 und Adenokarzinom 91.9% (n=114) zu 8.1% (n=10); bei RF Tumor >4cm mit L1 und Adenokarzinom 94.4% (n=117) zu 5.6% (n=7) sowie bei RF Alter <40 mit L1 und Adenokarzinom 87.7% (n=107) für eine Indikationsstellung zu 12.3% (n=15), welche dafür keine Indikation sahen.

### Adjuvante Radiochemotherapie bei 3 Risikofaktoren

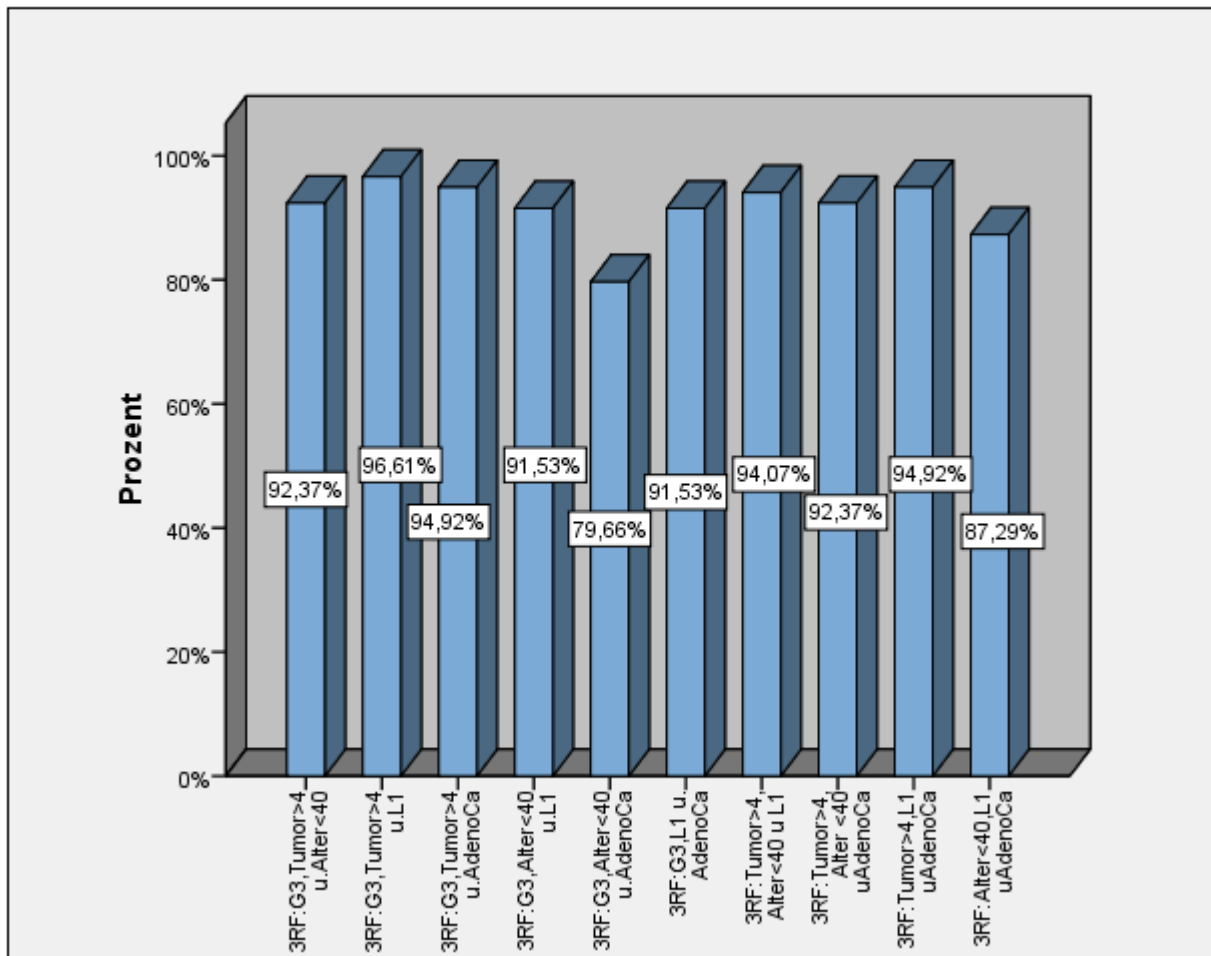


Abbildung 21: Empfehlung zur adjuvanten RCTX bei 3 intermediate-risk Faktoren.

### Adjuvante Radiochemotherapie bei 4 Risikofaktoren

Bei der Fragestellung nach der Empfehlung einer RCTX im Stadium pT1B1 oder pT1B2 ohne Lymphknotenbefall und R0-Resektion beim Vorliegen von 4 Risikofaktoren (RF) wiesen über 90% der Bögen eine Antwort auf. Bei der Kombination der RF G3, Tumor >4cm, Alter <40 und L1 antworteten 92.1% (n129), 7.9% (n=11) enthielten sich einer Antwort. Ähnliche Konstellationen bestanden bei der Kombination G3, Tumor >4cm, Alter <40 und Adenokarzinom mit 90.7% (n=127) zu 9.3% (n=13). Die Kombination G3, Tumor >4cm, L1 und Adenokarzinom wies 91.4% (n=128) Antworten auf, 8.6% (n=12) antworteten nicht. Bei der Kombination Tumor >4cm, Alter <40, L1 und Adenokarzinom

konnten 92.9% (n=130) Antworten verzeichnet werden. 7.1% (n=10) gaben keine Antwort. Die letzte mögliche Kombination von RF G3, Alter <40, Adenokarzinom und L1 beantworteten 90.7% (n=127), 9.3% (n=13) enthielten sich einer Antwort.

Die Indikation zur adjuvanten RCTX sahen bei der Kombination der Risikofaktoren G3, Tumor >4cm, Alter <40 und L1 in 96.1% (n=124), dagegen würden 3.9% (n=5) der Befragten hier keine Indikation sehen. Ähnliche Konstellationen fanden sich bei der RF-Kombination G3, Tumor >4cm, Alter <40 und Adenokarzinom mit 94.5% (n=120) zu 5.5% (n=7). Bei der Kombination G3, Tumor >4cm, L1 und Adenokarzinom würden 96.9% (n=124) eine Empfehlung geben zur RCTX. 3.1% (n=4) sahen hier keine Indikation. 95.4% der Einrichtungen (n=119) sahen in der Kombination der RF Tumor >4cm, Alter <40, Adenokarzinom und L1 eine Indikation zur postoperativen RCTX, 4.6% (n=8) sahen dagegen keine Indikation. Bei der letzten möglichen Kombination von RF G3, Alter <40, Adenokarzinom und L1 würden 93.7% (n=119) eine Empfehlung pro RCTX geben, 6.3% (n=8) sahen auch hier keine Indikation für eine RCTX.

**adjuvante Radiochemotherapie bei 4 Risikofaktoren**

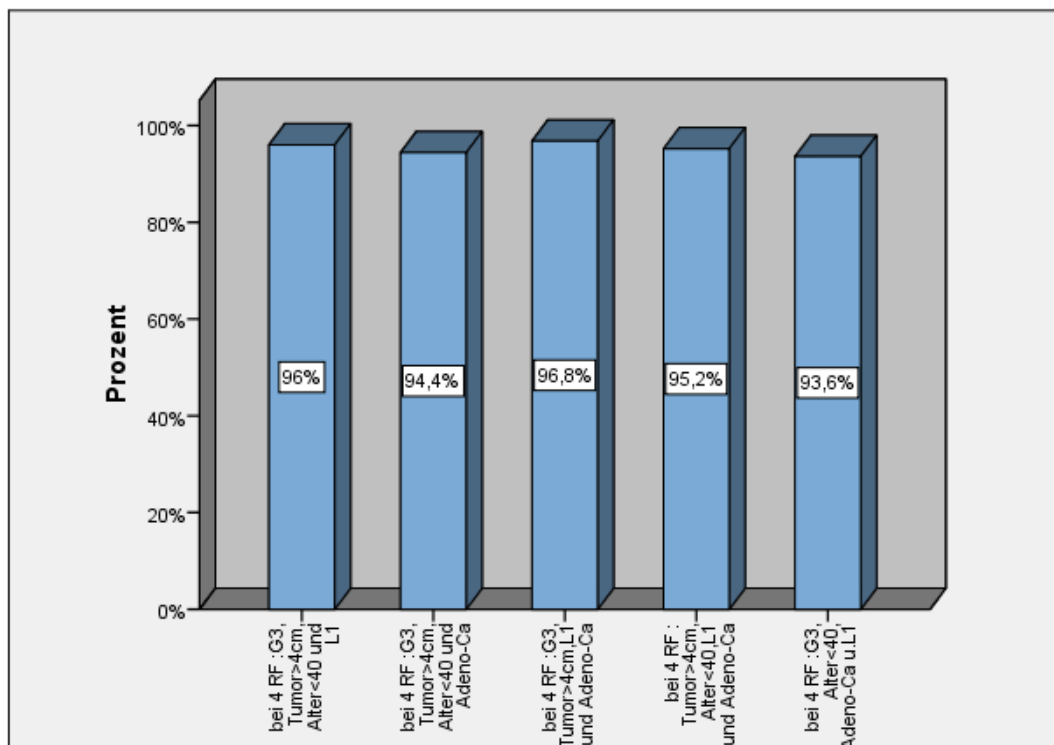


Abbildung 22: Empfehlung zur adjuvanten RCTX bei 4 intermediate-risk Faktoren.

Frage 20: Für welche FIGO Stadien indizieren Sie in der Regel eine neoadjuvante Radiochemotherapie ?

3.6% (n=5) der Einsender gaben eine individuelle Indikation hierfür an. 7.1% (n=19) der Einrichtungen würden schon ab Stadium IB eine Indikation zur neoadjuvanten Therapie sehen. 12.9% aller strahlentherapeutischen Behandler (n=18) indizieren eine solche Therapie für bzw. ab Stadium IIA/IIB. Für eine neoadjuvante Therapie im Stadium IIIA/IIIB votierten 11.4% (n=16) und für das Stadium IVA/IVB 7.9% (n=11). Keine Indikation für eine neoadjuvante RCTX sahen 65.7% (n=92).

Die sich in der Summe der Fallzahlen bzw. prozentualen Anteil unterscheidenden Ergebnisse erklären sich aus der unterschiedlichen Interpretation dieser Fragestellung. Auf einigen Bögen fanden sich mehrere Angaben (z.B. individuelle Entscheidung und Stadienangabe). Wegen fehlender Spezifizierung bei der Fragestellung wurden auch diese Antworten mit in die Berechnung einbezogen.

Frage 21: Wie ist Ihre Therapie bei Patientinnen im FIGO Stadium IIB?

Bei dieser Fragestellung antworteten 97.1% (n=136) der Einsender. Nur bei 2.9% (n=4) der Fragebögen fehlte eine verwertbare Antwort.

Im FIGO Stadium IIB votierten 37.1% (n=52) für eine primäre RCTX, 20.7% (n=29) bevorzugten ein operatives Staging und anschließende primäre RCTX. 33.6% der befragten Einrichtungen (n=47) würden eine radikale Hysterektomie gefolgt von einer adjuvanten RCTX vorziehen. 5.7% (n=8) gaben die Möglichkeit anderer Therapien an. Hierbei wurden unter anderem benannt: totale mesometriale Resektion nach Höckel mit Lymphadenektomie und adjuvanter Chemotherapie, alleinige radikale Hysterektomie mit Entfernung der pelvinen und paraaortalen Lymphknoten. Auf einigen Antworten wurde vermerkt, dass meist die Therapieplanung durch den Gynäkologen erfolgt bzw. die Patienten erst nach erfolgter Operation zur weiteren radioonkologischen Behandlung überwiesen werden. Die ungültigen Bögen wiesen eine Mehrfachnennung auf oder gaben andere Therapien ohne Nennung an. Ein Einsender behandelte keine Patientinnen im Stadium IIB in den letzten 3 Jahren.

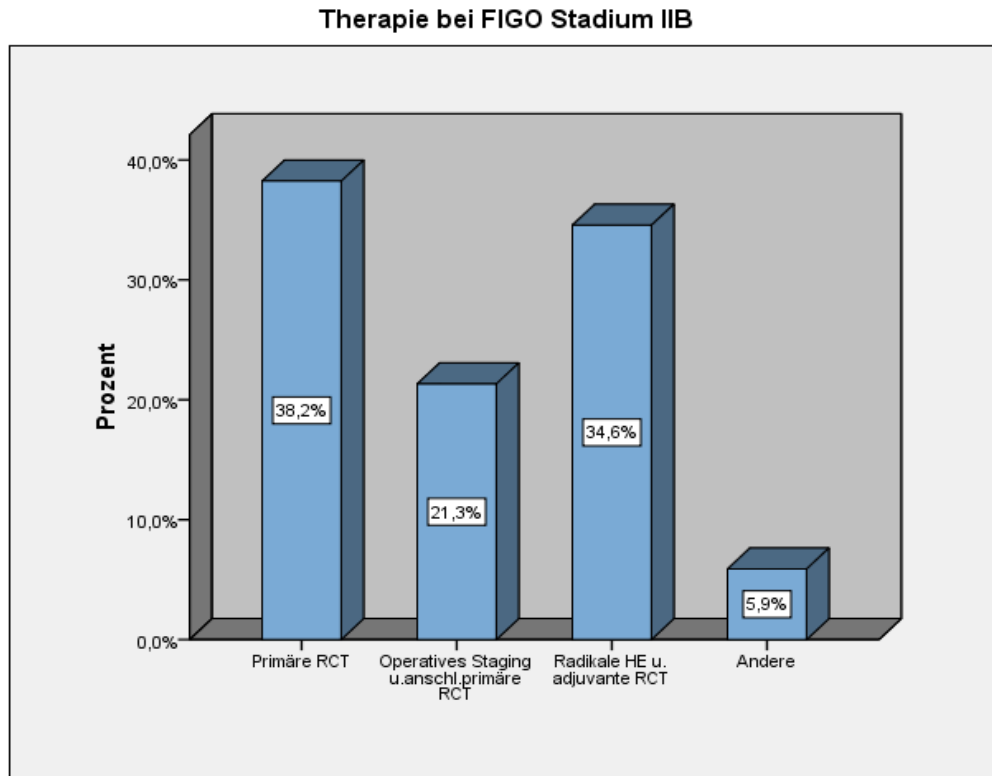


Abbildung 23: Empfehlung für primäre Therapie im Stadium IIB.

Frage 22: Welche Art des Stagings wünschen Sie im FIGO Stadium IIIA/IIIB?

Auf diese Frage antworteten 97.9% (n=137) der Einsender. 2.1% (n=3) der Antwortbögen enthielten dazu keine verwertbaren Angaben. Zur Frage des Stagings im FIGO Stadium IIIA/IIIB würden 59.3% (n=83) ein klinisches Staging vor der Radiochemotherapie präferieren. 35.7% (n=50) sehen die Vorteile im operativen Staging vor der RCT und 2.9% (n=4) würden sich sowohl ein klinisches als auch ein operatives Staging wünschen.

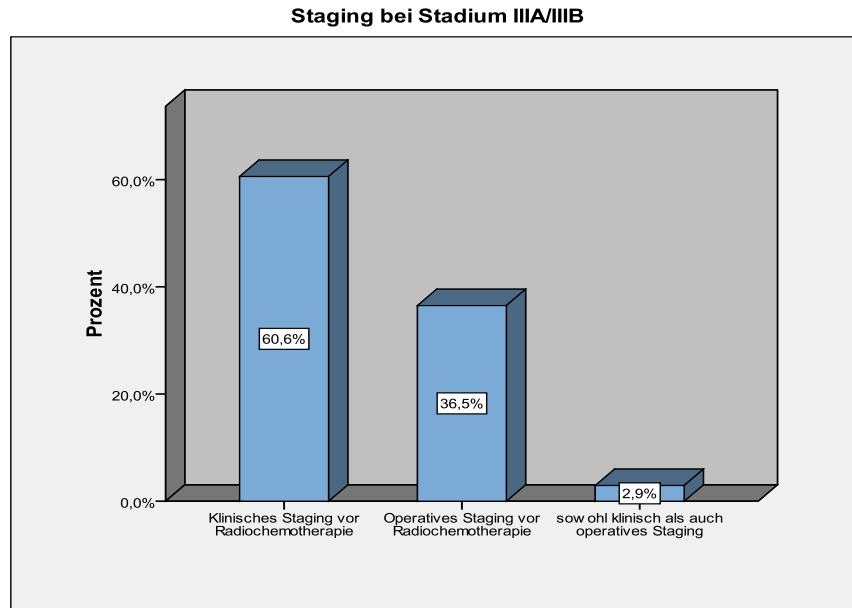


Abbildung 24: Präferiertes Staging vor primärer RCTX im Stadium III Zervixkarzinom.

Frage 23: Wie ist Ihre Therapieempfehlung im Stadium IVA?

Auf diese Frage antworteten 98.6% (n=138) der Einsender. Nur 1.4% (n=2) der Fragebögen enthielt keine Aussage zu dieser Thematik.

Im Stadium IVA würde die überwiegende Mehrheit (76.8%, n=106) der Einsender eine individuelle Entscheidung zur Therapie bevorzugen. In 37.7% der Einrichtungen (n=52) wäre eine primäre RCTX die Therapie der Wahl, während 62.8% (n=86) eher keine primäre RCTX beim Stadium IVA durchführen würden. Für 23.2% (n=32) ist eine primäre Exenteration im Falle einer intestinogenitalen oder urogenitalen Fistel einer RCTX vorzuziehen. Für 76.8% (n=106) wäre das nicht entscheidend. Eine Klinik (0.7%, n=1) würde immer eine primäre Exenteration empfehlen. Auch bei dieser Fragestellung war eine wiederum eine Mehrfachnennung möglich.

### Therapieempfehlung im Stadium IV A

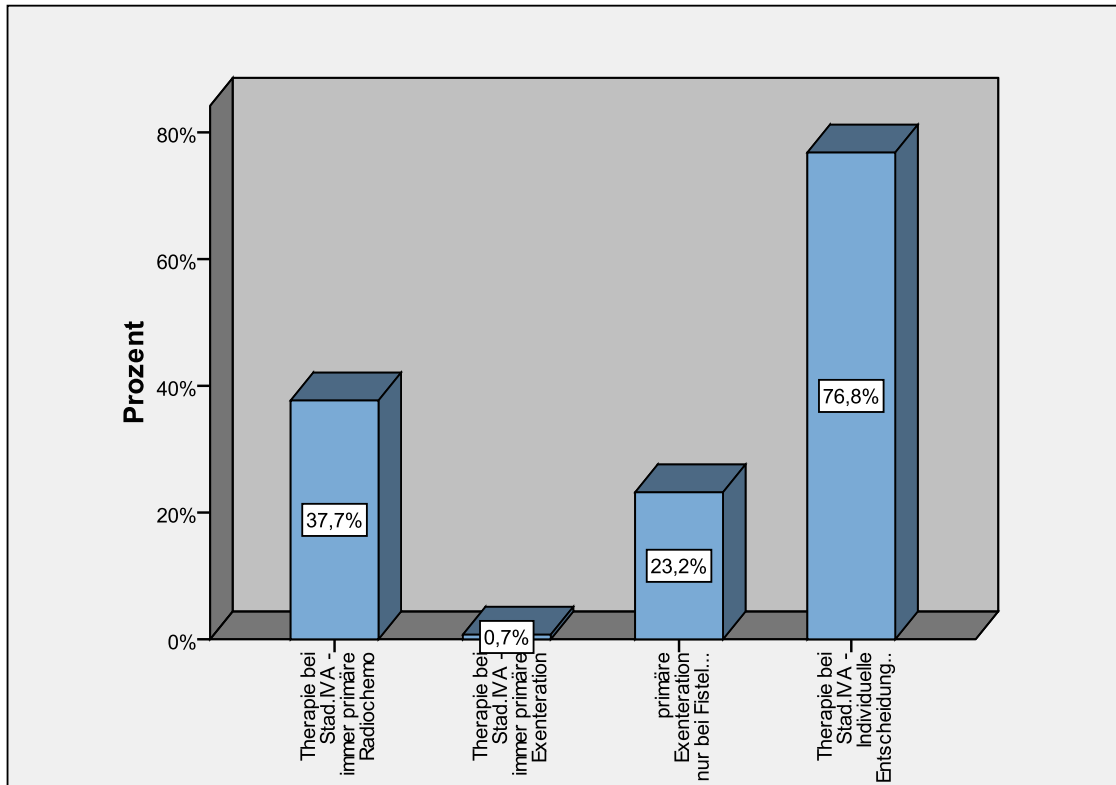


Abbildung 25: Primäre Therapieempfehlung im Stadium IVA.

#### 4.5. Nachsorge nach Radio(-chemo)therapie bei Patientinnen mit Zervixkarzinom

Frage 24: Welche Untersuchungen führen Sie bei einer Patientin nach primärer Radiochemotherapie (ohne vorherige radikale Hysterektomie) im Rahmen der Nachsorge durch?

Auf diese Fragestellung antworteten 97.1% (n=136) der Einsender, wobei Mehrfachnennungen gestattet waren. Nur 2.9% (n=4) der Bögen enthielt keine erfassbaren Aussagen. Von diesen 4 Antwortbögen verwiesen 3 Kollegen/-innen auf eine Nachsorge durch den Gynäkologen.



### Nachsorgemaßnahmen

|         | Klinische Untersuchung | Nieren-sonographie | Vaginale Sonographie | Tumormakerbestimmung | MRT Becken | PET-CT | Zervix-abrasio | PAP-Abstrich |
|---------|------------------------|--------------------|----------------------|----------------------|------------|--------|----------------|--------------|
| Gültig  | 136                    | 136                | 136                  | 136                  | 136        | 136    | 136            | 136          |
| Fehlend | 4                      | 4                  | 4                    | 4                    | 4          | 4      | 4              | 4            |
| Summe   | 127                    | 38                 | 74                   | 29                   | 108        | 20     | 22             | 36           |

Tabelle 5: Antworten zu angewandten Nachsorgeuntersuchungen.

Im Rahmen der Nachsorge nach primärer Radiochemotherapie bei Patientinnen mit Zervixkarzinom ohne vorherige radikale Hysterektomie wurden folgende Untersuchungen angegeben: eine klinische Untersuchungen führten die Mehrheit der Einrichtungen durch (93.4%, n=127), nicht durchgeführt wird dies in 6.6% (n=9) der Einrichtungen. Eine routinemäßige Nieren-sonographie wurde bei 27.9% (n=38), eine vaginale Sonographie bei 54.4% (n=74), eine Tumormakerbestimmung bei 21.3% (n=29), ein Becken-MRT bei 79.4% (n=108), ein PET-CT bei 14.7% (n=20), eine Cervixabrasio bei 16.2% (n=22) und ein PAP-Abstrich bei 26.5% (n=36) angegeben. Insgesamt wird häufig auf die Mitwirkung des Facharztes für Gynäkologie verwiesen.

Postoperative Nachsorge

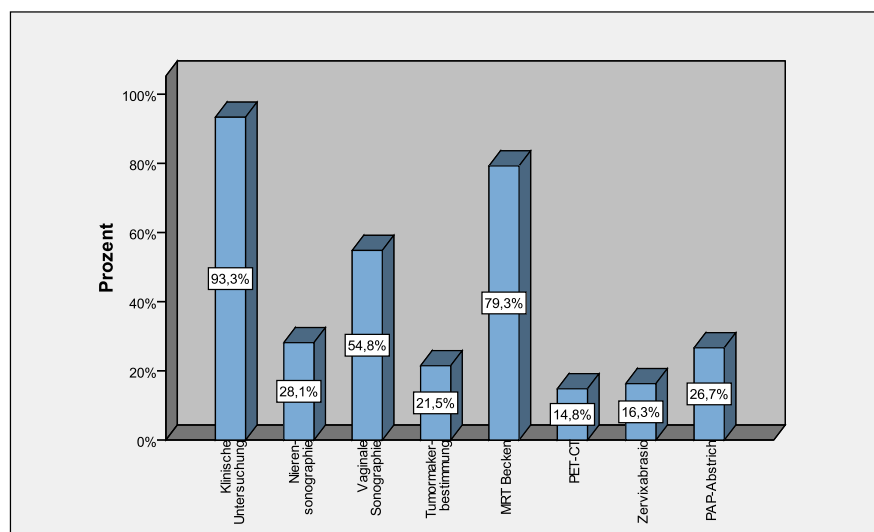


Abbildung 26: Häufigkeit der angewandten Nachsorgeuntersuchungen.

Frage 25: Wann ist für Sie eine Operation nach primärer Radiochemotherapie (ohne radikale Hysterektomie) indiziert ?

Auf diese Fragestellung antworteten 95% (n=133) der Einsender. 5% (n=7) machten keine Angaben zu dieser Frage bzw. beantworteten diese Frage nicht mit den vorgegeben Nennungen. Auf einen dieser Antwortbögen wurde über die Entscheidung zur Operation auf den Operateur verwiesen.

Nach erfolgter primärer Radiochemotherapie ohne vorherige radikale Hysterektomie sahen 18.8% (n=25) keine Indikation für eine Operation, da kein Überlebensvorteil besteht. 61.7% (n=82) würden eine sekundäre Hysterektomie nur bei Verdacht auf einen persistierenden Tumor (z.B. im Ergebnis einer Abrasio) durchführen. 2.3% (n=3) der Einrichtungen empfehlen immer eine sekundäre Hysterektomie. Die Indikation zur sekundären Exenteration würden 13.5% (n=18) bei einem Verdacht auf ein Lokalrezidiv stellen. 3.8 % (n=5) würden eine individuelle Entscheidung bevorzugen.

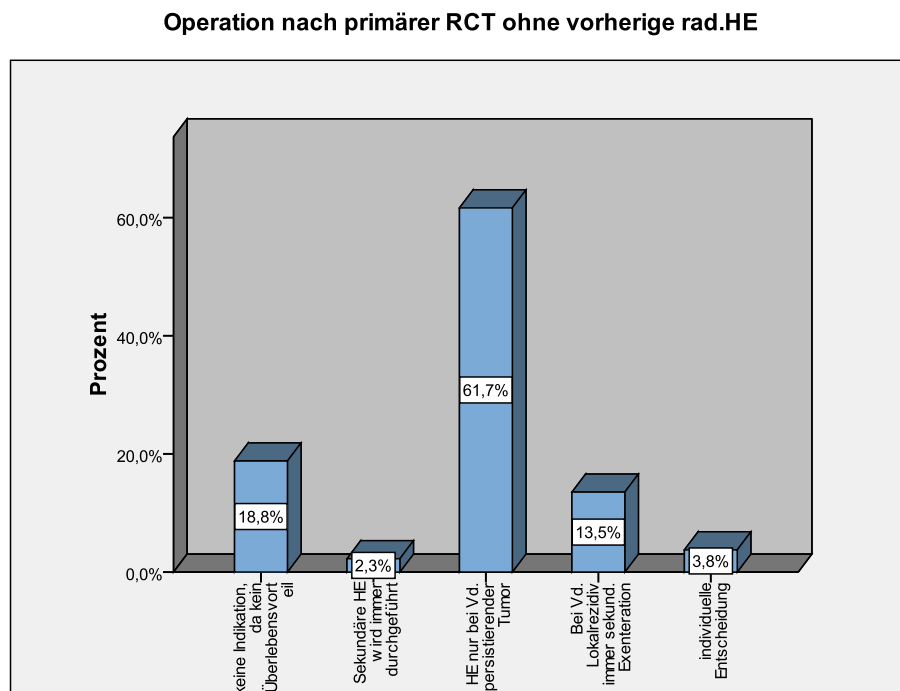


Abbildung 27: Indikation zur sekundären Hysterektomie nach primärer RCTX eines Zervixkarzinoms.

## 5. Diskussion

Nur mittels einer (anonymen) Umfrage ist es möglich zu evaluieren, inwieweit internationale Standards und nationale Leitlinien zur Behandlung von Patientinnen mit einem Zervixkarzinom in die tägliche Routine von strahlentherapeutischen Kliniken und Einrichtungen umgesetzt werden. Die hohe Rücklaufquote der vorliegenden Befragung von 51% erlaubt diesbezüglich valide und repräsentative Rückschlüsse.

Bedingt durch die abnehmende Inzidenz des Zervixkarzinoms als auch die Vielzahl der strahlentherapeutischen Institutionen in Deutschland werden nur wenige Patientinnen pro Jahr mit dieser Tumorentität pro Einrichtung behandelt; nur 13% der Radioonkologen therapieren mehr als 25 Patientinnen aller Stadien. Während praktisch flächendeckend moderne Bestrahlungsgeräte verfügbar sind, wirft diese niedrige Behandlungszahl deutliche Fragen hinsichtlich der Erfahrung in der Therapie und in der Ausbildung junger Kolleginnen und Kollegen auf. Zudem ist es dadurch kaum möglich, neue Techniken und Bestrahlungskonzepte in der Therapie des Zervixkarzinoms erfolgreich zu etablieren. Im Sinne einer hohen Behandlungsqualität sollten Patientinnen mit der Indikation zur primären radioonkologischen Therapie daher in high-volume Zentren behandelt werden.

Entsprechend den FIGO-Richtlinien erfolgt die Stadienfestlegung und damit die entscheidende Weichenstellung für die weitere Therapie bei Patientinnen mit einem Zervixkarzinom immer noch rein klinisch (9). Damit werden prognose- und therapierelevante Faktoren wie ein Lymphknotenbefall, eine intraperitoneale Tumoraussaat oder die Infiltration von Nachbarorganen nicht erfasst, wodurch eine Untertherapie resultieren kann (15,16). Interessanterweise verlangen nur 80% bzw. 75% der Strahlentherapeuten eine prätherapeutische Cystoskopie oder Rectoskopie, obwohl von der FIGO vorgesehen. Demgegenüber fordern trotz der bekannten Limitationen der Bildgebung hinsichtlich Sensitivität und Spezifität 90% bzw. 85% der Radioonkologen ein CT und/oder MRT vor Therapiebeginn (11). Zudem lassen 14% der Einrichtungen ein PET-CT zum Staging anfertigen trotz der ebenfalls bekannten niedrigen Sensitivität in der Detektion von Lymphknotenmetastasen und der Tatsache, dass diese Bildgebung in Deutschland von der Mehrzahl der Krankenkassen nicht finanziert wird (12,13,14). Obwohl ein onkologischer Vorteil des prätherapeutischen laparoskopischen Stagings vor einer primären RCTX bisher nur in retro- oder prospektiven Studien nachgewiesen

werden konnte, befürworten doch erfreulicherweise 27% aller Einrichtungen dies generell, im Stadium III des Zervixkarzinoms sogar 37% <sup>(59)</sup>. Die Daten der sehr geringen operativen Morbidität des chirurgischen Stagings innerhalb der prospektiv randomisierten Uterus-11 Studie unterstützen dieses moderne, interdisziplinäre Konzept <sup>(60)</sup>.

Fast alle radioonkologischen Einrichtungen bieten eine 3D Planung der Bestrahlung an; 75% geben überdies an, auch IMRT und 25% volumetrische Arc Techniken in der Behandlung von Patientinnen mit einem Zervixkarzinom einzusetzen. Mehrheitlich werden standardisierte Fraktionierungsschemata und –dosen angewandt. Mit nahezu 90% besteht eine hohe Verfügbarkeit der Brachytherapie in Deutschland. Dementsprechend setzen nur rund 10% der radioonkologischen Einrichtungen EBRT-Techniken zur Brachytherapie, Emulation oder zusätzlichen Boost-Applikationen ein. Zur Planung und Dosisverschreibung der Brachytherapie werden sowohl das Punkt-A Konzept als auch die MRT-gestützte Planung in der klinischen Routine eingesetzt. Auffällig ist die weite Verbreitung der MRT-gestützten Brachytherapie-Techniken in Deutschland im Vergleich zur USA <sup>(86)</sup>.

Trotz verschiedener Dosisverordnungen und –spezifikationen für die HDR Brachytherapie, kann man die effektive Dosis am Zervixtumor mit dem linear quadratischen Model ( $\alpha/\beta=10$  für den Tumor) rekonstruieren <sup>(87)</sup>. Für eine effektive Therapie einer Patientin mit einem Zervixkarzinom ist mindestens eine tumorumschließende EQD2 (EBRT+BT [ $\alpha/\beta=10$ ])  $30\text{Gy}+50\text{Gy}=80\text{Gy}$  zu erreichen. Um eine sichere lokale Tumorkontrolle zu gewährleisten sind deshalb 80-87 Gy empfohlen, in Abhängigkeit von der Tumorgöße und dem Ansprechen auf die vorangegangene EBRT <sup>(88)</sup>. Die angewandten Einzel – und Gesamtdosen der Brachytherapie in der Umfrage entsprechen dem internationalen Standard.

Mit der Jahrtausendwende hat sich im Ergebnis von mehreren großen prospektiv randomisierten Studien die platinhaltige RCTX als alleiniger Standard in der primären und adjuvanten Therapie von Patientinnen mit einem Zervixkarzinom etabliert. Innerhalb dieser Studien wurden unterschiedliche Schemata der Chemotherapie angewandt, wie Cisplatin mono  $40\text{ mg/m}^2$  wöchentlich für 6 Zyklen <sup>(89)</sup> oder Cisplatin in Kombination mit 5-FU <sup>(64,65)</sup>. Mehrere randomisierte Studien haben verschiedene Chemotherapieschemata als Teil der RCTX untersucht. Ryu et al. fanden einen

signifikanten Überlebensbenefit durch die Anwendung von Cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> dreiwöchentlich x3 im Vergleich zu 40 mg/m<sup>2</sup> x6 <sup>(90)</sup>, gleichzeitig wurden in dem 3-Wochen-Schema aber weniger Zyklen appliziert und es waren häufiger Therapieverzögerungen notwendig <sup>(91)</sup>. In zwei weiteren randomisierten Studien konnte durch die Verwendung von Cisplatin 20 mg/m<sup>2</sup> x5-6 im Vergleich 40 mg/m<sup>2</sup> x6 eine deutlich reduzierte Frühtoxizität und eine bessere Lebensqualität demonstriert werden <sup>(92)</sup>. Die zusätzliche Kombination von 5-FU zu Cisplatin 30mg/m<sup>2</sup> oder 40 mg/m<sup>2</sup> erbrachte keine besseren onkologischen Ergebnisse <sup>(93)</sup>. Auch ein Wechsel von der simultanen Cisplatinapplikation 40 mg/m<sup>2</sup> zu einer sequentiellen Chemotherapie mit 175 mg/m<sup>2</sup> Paclitaxel und Carboplatin AUC 5 konnte in einer randomisierten Studie ebenfalls kein verbessertes Überleben erbringen <sup>(94)</sup>. Insgesamt kann festgestellt werden, dass die in Deutschland angewandten verschiedenen Chemotherapieschemata sich im Einklang mit internationalen Standards befinden.

Nach einer radikalen Hysterektomie folgen fast alle befragten Radioonkologen den Empfehlungen der GOG 109 Studie und führen eine adjuvante RCTX bei nachgewiesenen Lymphknotenmetastasen, bei einem parametranen Befall und einer R1/R2 Resektion aus <sup>(81)</sup>. Demgegenüber zeigen die Ergebnisse die Unsicherheiten bezüglich der Indikation zu einer adjuvanten RCTX bei einem oder mehreren intermediate-risk Faktoren <sup>(82)</sup>. Durch die Kombination des histologischen Befundes mit dem Ergebnis des laparoskopischen Stagings könnte die Rate der adjuvanten RCTX auf 10% minimiert werden, wie Marnitz et al. demonstrieren konnten <sup>(83)</sup>. Die neue deutsche S3 Leitlinie hat sich auf eine adjuvante RCTX bei Vorliegen von 3 intermediate risk Faktors geeinigt, ohne dass es dafür eine gesicherte Datengrundlage gibt.

Eine weitere große Kontroverse besteht in der optimalen Therapie von Patientinnen im Stadium IIB. Die noch nicht ausgewertete EORTC Studie 55994 vergleicht eine neoadjuvante Chemotherapie gefolgt von einer radikalen Hysterektomie gegen eine primäre RCTX in den Stadien IB2 und IIB. Einen randomisierten Vergleich zwischen primärer RCTX versus primär radikaler Hysterektomie gefolgt von einer adjuvanten RCTX existiert bisher ebenso wenig wie eine Studie radikale Hysterektomie + adjuvante Chemotherapie versus primäre RCTX für diese Stadien. Verfügbare prospektive und retrospective nicht randomisierte Daten, die verschiedene Behandlungsoptionen in den

Stadien IB2 und IIB analysiert haben, zeigten sowohl manchmal einen signifikanten onkologischen Vorteil, in anderen leider keinen. Die Ergebnisse unserer Befragung hinsichtlich der empfohlenen primären Therapie belegen diese Unsicherheit.

Wie für andere Tumorentitäten auch, sind die Nachsorgeintervalle bei Patientinnen nach der primären Therapie eines Zervixkarzinoms festgelegt, nicht jedoch der Umfang der durchzuführenden Untersuchungen. Nach den Ergebnissen unserer Umfrage sind die am häufigsten eingesetzten Methoden in der Nachsorge eine klinische Untersuchung (93%), eine vaginale Sonographie (53%) und das MRT (80%). Insgesamt ist die Rate der durch regelmäßige Nachsorge festgestellten Rezidive gering mit nur 26%-32%<sup>(95)</sup>. Eine routinemäßig durchgeführte Bildgebung ebenso wie die Bestimmung der Tumormarker oder wiederholte Cytologien führen nur zu einer geringen Rate entdeckter Rezidive <sup>(96,97)</sup>. Demgegenüber sind die klinische Untersuchung in Narkose in Kombination mit einer Biopsieentnahme der Portio bzw. einer Zervixcurettage sehr sensitiv zum Nachweis oder zum Ausschluß einer Tumorpersistenz nach primärer RCTX, wie Nijhuis et al. und Marnitz et al. übereinstimmend nachweisen konnten <sup>(98,99)</sup> und sollten häufiger durchgeführt werden als in 27% der befragten Kliniken.

Die immer wieder in der Literatur diskutierte routinemäßige Hysterektomie nach primärer RCTX hat konnte zwar die Rate der lokalen Kontrolle verbessern, nicht jedoch das Gesamtüberleben. Zudem ist diese Operation mit einer beträchtlichen Rate schwerer Komplikationen verbunden <sup>(100)</sup>. Die sehr konservative Einstellung der befragten Radioonkologen zu dieser Operation ist daher sehr gerechtfertigt.

Trotz der hohen Antwortrate sind die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit durch den Charakter einer Umfrage und das Design der Fragen bedingt. Nicht alle Aspekte der radioonkologischen Therapie von Patientinnen mit einem Zervixkarzinom konnten aufgenommen werden ebenso wie nicht alle Antworten kategorisiert werden konnten.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die Therapie von Patientinnen mit einem Zervixkarzinom in den meisten deutschen radioonkologischen Einrichtungen 2011 entsprechend den nationalen Leitlinien und internationalen Standards erfolgte. Die Verfügbarkeit und Erreichbarkeit von modernen strahlentherapeutischen Techniken ist flächendeckend excellent. Insbesondere die interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen gynäkologischen Onkologen und Radioonkologen bei verschiedenen Aspekten der

Behandlung muss weiter ausgebaut und evaluiert werden. Aufgrund fehlender wissenschaftlicher Daten sind bei verschiedenen Indikationen und Fragestellung vielfältige klinische Pfade möglich, weshalb hier ein dringender klinischer Forschungsbedarf besteht. Die seit 2014 gültige neue S3 Leitlinie der AGO hat leider diesbezüglich nur wenig Verbesserung erbracht.

## 6. Literaturverzeichnis

- 
- <sup>1</sup> Arbyn M, Castellsaque X, de Sanjose S, Bruni L, Saraiya M, Bray F, Ferlay J. Worldwide burden of cervical cancer in 2008. *Ann Oncol.* 2011;12:2675-2686.
  - <sup>2</sup> Allemani C, Weir HK, Carreira H, Harewood R, Spika D, Wang XS, Bannon F, Ahn JV, Johnson CJ, Bonaventure A, Marcos-Gragera R, Stiller C, Azevedo e Silva G, Chen WQ, Ogunbiyi OJ, Rachet B, Soeberg MJ, You H, Matsuda T, Bielska-Lasota M, Storm H, Tucker TC, Coleman MP; CONCORD Working Group. Global surveillance of cancer survival 1995-2009: analysis of individual data from 25.676.887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). *Lancet.* 2015;385:977-1010.
  - <sup>3</sup> FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med.* 2007;356(19):1915-27.
  - <sup>4</sup> Paavonen J, Naud P, Salmerón J, Wheeler CM, Chow SN, Apter D, Kitchener H, Castellsague X, Teixeira JC, Skinner SR, Hedrick J, Jaisamrarn U, Limson G, Garland S, Szarewski A, Romanowski B, Aoki FY, Schwarz TF, Poppe WA, Bosch FX, Jenkins D, Hardt K, Zahaf T, Descamps D, Struyf F, Lehtinen M, Dubin G; HPV PATRICIA Study Group. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet.* 2009;374:301-14.

- 
- <sup>5</sup> Krebs in Deutschland 2007/2008. 8. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2012
- <sup>6</sup> Covens A, Rosen B, Murphy J, et al.: Changes in the demographics and perioperative care of stage IA2/IB1 cervical cancer over the past 16 years. *Gynecol Oncol.* 2001;81:133–7.
- <sup>7</sup> Pöttsch O, Emmerling D: Geburten und Kinderlosigkeit in Deutschland, Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2008.  
[www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/Bevoelkerungsbewegung/Geburten](http://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/Bevoelkerungsbewegung/Geburten)
- <sup>8</sup> Verteilung der T-Stadien des Zervixkarzinoms in Deutschland 2009-2010. Krebs in Deutschland 2009/2010, 9. Ausgabe. RKI (HRSG) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Berlin 2013.
- <sup>9</sup> Quinn MA, Benedet JL, Odicino F, Maisonneuve P, Beller U, Creasman WT, Heintz AP, Ngan HY, Pecorelli S. Carcinoma of the cervix uteri. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet.* 2006 Nov;95 Suppl 1:S43-103.
- <sup>10</sup> NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology (NCCN Guidelines) 1.2014 Cervical cancer.pdf.2014, 29.06.2014; available from [http://www.nccn.org/professionals/physicians\\_gls/pfd/cervical.pfd](http://www.nccn.org/professionals/physicians_gls/pfd/cervical.pfd).
- <sup>11</sup> Mitchell DG, Snyder B, Coakley F, Reinhold C, Thomas G, Amendola M, Schwartz LH, Woodward P, Pannu H, Atri M, Hricak H. Early invasive cervical cancer: MRI and CT predictors of lymphatic metastases in the ACRIN 6651/GOG 183 Intergroup study. *Gynecol Oncol.* 2009;112:95-103.



- 
- <sup>12</sup> Ramirez PT, Jhingran A, Macapinlac HA, Euscher ED, Munsell MF, Coleman RL, Soliman PT, Schmeler KM, Frumovitz M, Ramondetta LM. Laparoscopic extraperitoneal para-aortic lymphadenectomy in locally advanced cervical cancer: a prospective correlation of surgical findings with positron emission tomography/computed tomography findings. *Cancer*. 2011;117(9):1928-34.
- <sup>13</sup> Leblanc E, Gauthier H, Querleu D, Ferron G, Zerdoud S, Morice P, Uzan C, Lumbroso S, Lecuru F, Bats AS, Ghazzar N, Bannier M, Houvenaeghel G, Brenot-Rossi I, Narducci F. Accuracy of 18-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in the pretherapeutic detection of occult para-aortic node involvement in patients with a locally advanced cervical carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2011;18(8):2302-9.
- <sup>14</sup> Monteil J, Maubon A, Leobon S, Roux S, Marin B, Renaudie J, Genet D, Fermeaux V, Aubard Y, Tubiana-Mathieu N. Lymph node assessment with (18)F-FDG-PET and MRI in uterine cervical cancer. *Anticancer Res*. 2011;31:3865-3871.
- <sup>15</sup> Fagotti A, Fanfani F, Longo R, Legge F, Mari A, Gagliardi ML, Scambia G. Which role for pre-treatment laparoscopic staging? *Gynecol Oncol*. 2007;107(Suppl 1):S101-5.
- <sup>16</sup> Marnitz S, Köhler C, Roth C, Füller J, Hinkelbein W, Schneider A. Is there a benefit of pre-treatment laparoscopic transperitoneal surgical staging in patients with advanced cervical cancer? *Gynecol Oncol*. 2005;99:536-544.
- <sup>17</sup> Lai CH, Huang KG, Hong JH et al. Randomized trial of surgical staging (extraperitoneal or laparoscopic) versus clinical staging in locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2003;89:160-167.
- <sup>18</sup> Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom, Langversion, 1.0, 2014

- 
- <sup>19</sup> Schauta F. Die erweiterte vaginale Totalexstirpation des Uterus bei Kollumkarzinom. Josef Safár, Wien, Leipzig. 1908.
- <sup>20</sup> Wertheim. Die erweiterte abdominale Operation bei Carcinoma colli uteri (auf Grund von 500 Fällen). Zentralblatt für Gynäkologie. 1911
- <sup>21</sup> Querleu D, Leblanc E, Castelain B. Laparoscopic pelvic lymphadenectomy in the staging of early carcinoma of the cervix. Am J Obstet Gynecol. 1991;164(2):579-81.
- <sup>22</sup> Kohler C, Klemm P, Schau A, Possover M, Krause N, Tozzi R, et al. Introduction of transperitoneal lymphadenectomy in a gynecologic oncology center: analysis of 650 laparoscopic pelvic and/or paraaortic transperitoneal lymphadenectomies. Gynecol Oncol. 2004;95(1):52-61.
- <sup>23</sup> Querleu D. Laparoscopically assisted radical vaginal hysterectomy. Gynecol Oncol. 1993;51(2):248-54.
- <sup>24</sup> Hertel H, Kohler C, Michels W, Possover M, Tozzi R, Schneider A. Laparoscopic-assisted radical vaginal hysterectomy (LARVH): prospective evaluation of 200 patients with cervical cancer. Gynecol Oncol. 2003;90(3):505-11.
- <sup>25</sup> Nezhat CR, Burrell MO, Nezhat FR, Benigno BB, Welander CE. Laparoscopic radical hysterectomy with paraaortic and pelvic node dissection. Am J Obstet Gynecol. 1992;166(3):864-5.
- <sup>26</sup> Dargent D, Brun JL, Roy M. La trachélectomie élargie (T.E.). Une alternative à l'hystérectomie radicale dans le traitement des cancers infiltrants développés sur la face externe du col utérin. J Obstet Gynecol. 1994;2:292-5.

- 
- <sup>27</sup> Mangler M, Lanowska M, Köhler C, Vercellino F, Schneider A, Speiser D. Patterns of cancer recurrence in 320 patients after radical vaginal trachelectomy. *Int J Gynecol Cancer*. 2014;24:130-134.
- <sup>28</sup> Höckel M, Horn LC, Tetsch E, Eienenkel J. Pattern analysis of regional spread and therapeutic lymph node dissection in cervical cancer based on ontogenetic anatomy. *Gynecol Oncol*. 2012;125:168–174.
- <sup>29</sup> Koehler C, Gottschalk E, Chiantera V et al. From laparoscopic assisted radical vaginal hysterectomy (LARVH) to vaginal assisted laparoscopic radical hysterectomy (VALRH). *BJOG*. 2012;119:254–262.
- <sup>30</sup> Obermair A, Gebiski V, Frumovitz M, Soliman PT, Schmeler KM, Levenback C et al. A phase III randomized clinical trial comparing laparoscopic or robotic radical hysterectomy with abdominal radical hysterectomy in patients with early stage cervical cancer. *J Minim Invasive Gynecol*. 2008;15(5):584-8.
- <sup>31</sup> Naik R, Jackson KS, Lopes A, Cross P, Henry JA. Laparoscopic assisted radical vaginal hysterectomy versus radical abdominal hysterectomy--a randomised phase II trial: perioperative outcomes and surgicopathological measurements. *BJOG*. 2010;117(6):746-51.
- <sup>32</sup> Park CT, Lim KT, Chung HW, Lee KH, Seong SJ, Shim JU, et al. Clinical evaluation of laparoscopic-assisted radical vaginal hysterectomy with pelvic and/or paraaortic lymphadenectomy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*. 2002;9(1):49-53.
- <sup>33</sup> Estape R, Lambrou N, Diaz R, Estape E, Dunkin N, Rivera A. A case matched analysis of robotic radical hysterectomy with lymphadenectomy compared with laparoscopy and laparotomy. *Gynecol Oncol*. 2009;113(3):357-61.

- 
- <sup>34</sup> Pahisa J, Martinez-Roman S, Torne A, Fuste P, Alonso I, Lejarcegui JA 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):173-8.
- <sup>35</sup> Uccella S, Laterza R, Ciravolo G, Volpi E, Franchi M, Zefiro F et al. A comparison of urinary complications following total laparoscopic radical hysterectomy and laparoscopic pelvic lymphadenectomy to open abdominal surgery. *Gynecol Oncol*. 2007;107(1Suppl1):S147-9.
- <sup>36</sup> Xu H, Chen Y, Li Y, Zhang Q, Wang D, Liang Z. Complications of laparoscopic radical hysterectomy and lymphadenectomy for invasive cervical cancer: experience based on 317 procedures. *Surg Endosc*. 2007;21(6):960-4.
- <sup>37</sup> Chen Y, Xu H, Li Y, Wang D, Li J, Yuan J, et al. The outcome of laparoscopic radical hysterectomy and lymphadenectomy for cervical cancer: a prospective analysis of 295 patients. *Ann Surg Oncol*. 2008;15(10):2847-55.
- <sup>38</sup> Steed H, Rosen B, Murphy J, Laframboise S, De Petrillo D, Covens A. A comparison of laparoscopic-assisted radical vaginal hysterectomy and radical abdominal hysterectomy in the treatment of cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2004;93(3):588-93.
- <sup>39</sup> Nam JH, Kim JH, Kim DY, Kim MK, Yoo HJ, Kim YM, et al. Comparative study of laparoscopico-vaginal radical hysterectomy and abdominal radical hysterectomy in patients with early cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2004;92(1):277-83.
- <sup>40</sup> Spirtos NM, Eisenkop SM, Schlaerth JB, Ballon SC. 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):340-8.

- 
- <sup>41</sup> Sharma R, Bailey J, Anderson R, Murdoch J. Laparoscopically assisted radical vaginal hysterectomy (Coelio-Schauta): A comparison with open Wertheim/Meigs hysterectomy. *Int J Gynecol Cancer*. 2006;16(5):1927-32.
- <sup>42</sup> Gil-Moreno A, Puig O, Perez-Benavente MA, Diaz B, Verges R, De la Torre J et al. Total laparoscopic radical hysterectomy (type II-III) with pelvic lymphadenectomy in early invasive cervical cancer. *J Minim Invasive Gynecol*. 2005;12(2):113-20.
- <sup>43</sup> Ghezzi F, Cromi A, Ciravolo G, Volpi E, Uccella S, Rampinelli F et al. Surgicopathologic outcome of laparoscopic versus open radical hysterectomy. *Gynecol Oncol*. 2007;106(3):502-6.
- <sup>44</sup> Maggioni A, Minig L, Zanagnolo V, Peiretti M, Sanguineti F, Bocciolone L et al. Robotic approach for cervical cancer: comparison with laparotomy: a case control study. *Gynecol Oncol*. 2009;115(1):60-4.
- <sup>45</sup> Lee CL, Wu KY, Huang KG, Lee PS, Yen CF. Long-term survival outcomes of laparoscopically assisted radical hysterectomy in treating early-stage cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;203(2):165 e1-7.
- <sup>46</sup> Mehra G, Weekes A, Vantrappen P, Visvanathan D, Jeyarajah A. Laparoscopic assisted radical vaginal hysterectomy for cervical carcinoma: morbidity and long-term follow-up. *Eur J Surg Oncol*. 2010;36(3):304-8.
- <sup>47</sup> Lee E, Kang H, Kim D. A comparative study of laparoscopic radical hysterectomy with radical abdominal hysterectomy for early-stage cervical cancer: a long-term follow-up study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011;156:83-86.
- <sup>48</sup> Yan X, Li G, Shang H, Wang G, Han Y, Lin T et al. Twelve-year experience with laparoscopic radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy in cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2011;120(3):362-7.
-

- 
- <sup>49</sup> Jackson KS, Das N, Naik R, Lopes AD, Godfrey KA, Hatem MH et al. Laparoscopically assisted radical vaginal hysterectomy vs. radical abdominal hysterectomy for cervical cancer: a match controlled study. *Gynecol Oncol.* 2004;95(3):655-61.
- <sup>50</sup> Marchiole P, Benchaib M, Buenerd A, Lazlo E, Dargent D, Mathevet P. Oncological safety of laparoscopic-assisted vaginal radical trachelectomy (LARVT or Dargent's operation): a comparative study with laparoscopic-assisted vaginal radical hysterectomy (LARVH). *Gynecol Oncol.* 2007;106(1):132-41.
- <sup>51</sup> Morgan DJ, Hunter DC, McCracken G, McClelland HR, Price JH, Dobbs SP. Is laparoscopically assisted radical vaginal hysterectomy for cervical carcinoma safe? A case control study with follow up. *BJOG.* 2007;114(5):537-42.
- <sup>52</sup> Tinelli R, Malzoni M, Cosentino F, Perone C, Fusco A, Cicinelli E et al. Robotics versus Laparoscopic Radical Hysterectomy with Lymphadenectomy in Patients with Early Cervical Cancer: A Multicenter Study. *Ann Surg Oncol.* 2011;18:2622-2628.
- <sup>53</sup> Persson J, Reynisson P, Borgfeldt C, Kannisto P, Lindahl B, Bossmar T. Robot assisted laparoscopic radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy with short and long term morbidity data. *Gynecol Oncol.* 2009;113(2):185-90.
- <sup>54</sup> Sert MB and Abeler V. Robotic-assisted laparoscopic radical hysterectomy: comparison with total laparoscopic hysterectomy and abdominal radical hysterectomy; one surgeon's experience at the Norwegian Radium Hospital. *Gynecol Oncol.* 2011;121:600-604.
- <sup>55</sup> Cantrell LA, Mendivil A, Gehrig PA, Boggess JF. Survival outcomes for women undergoing type III robotic radical hysterectomy for cervical cancer: a 3-year experience. *Gynecol Oncol.* 2010;117(2):260-5.

- 
- <sup>56</sup> Shazly SA, Murad MH, Dowdy SC, Gostout BS, Famuyide AO. Robotic radical hysterectomy in early stage cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol.* 2015;138:457-471.
- <sup>57</sup> Conrad LB, Ramirez PT, Burke W, Naumann RW, Ring KL, Munsell MF, Frumovitz M. Role of minimally invasive surgery in gynecologic oncology: an updated survey of members of the Society of Gynecologic Oncology. *Int J Gynecol Cancer.* 2015;25:1121-1127.
- <sup>58</sup> Landoni F, Maneo A, Colombo A, Placa F, Milani R, Perego P, et al. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. *Lancet.* 1997;350:535-40.
- <sup>59</sup> Gold MA, Tian C, Whitney CW et al. Surgical versus radiographic determination of para-aortic lymph node metastases before chemoradiation for locally advanced cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer.* 2008;112:1954–1963.
- <sup>60</sup> Köhler C, Mustea A, Marnitz S, Schneider A, Chiantera V, Ulrich U, Scharf JP, Martus P, Vieira MA, Tsunoda A. Perioperative morbidity and rate of upstaging after laparoscopic staging for patients with locally advanced cervical cancer: results of a prospective randomized trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2015; May 15, Epub ahead of Print.
- <sup>61</sup> Marnitz S, Köhler C, Müller M, Behrens K, Hasenbein K, Schneider A. Indications for primary and secondary exenterations in patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2006;103(3):1023-30.

- 
- <sup>62</sup> Schmidt AM, Imesch P, Fink D, Egger H. Indications and long-term clinical outcomes in 282 patients with pelvic exenteration for advanced or recurrent cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2012;125:604-9.
- <sup>63</sup> Chiantera V, Rossi M, De Iaco P, Koehler C, Marnitz S, Ferrandina G, Legge F, Parazzini F, Scambia G, Schneider A, Vercellino GF. Survival after curative pelvic exenteration for primary or recurrent cervical cancer: a retrospective multicentric study of 167 patients. *Int J Gynecol Cancer.* 2014;24:916-922.
- <sup>64</sup> Rose PG, Bundy BN, Watkins EB et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med.* 1999;340:1144-1153.
- <sup>65</sup> Whitney CW, Sause W, Bundy BN et al. Randomised comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea in stage IIB/IVA in carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol.* 1999;17:1339-1348.
- <sup>66</sup> Pearcey R, Brundage M, Drouin P et al. Phase III trial comparing radical radiotherapy with and without cisplatin chemotherapy in patients with advanced squamous cell cancer of the cervix. *J Clin Oncol.* 2002;20:966-972.
- <sup>67</sup> Chemoradiation for cervical cancer meta-analysis collaboration. Reducing uncertainties about the effect of chemoradiotherapy for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 18 randomized trials. *J Clin Oncol.* 2008;26:5802-5812.
- <sup>68</sup> Small W Jr ML, Anderson P, Creutzberg C, De Los Santos J, Gaffney D, Jhingran A, Portelance L, Schefter T, Iyer R, Varia M, Winter K, Mundt AJ. Consensus guidelines for delineation of clinical target volume for intensity-modulated pelvic radiotherapy in postoperative treatment of endometrial and cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;71:428-434.
-



- 
- <sup>69</sup> Lim K SWJ, Portelance L, Creutzberg C, Jürgenliemk-Schulz IM, Mundt A, Mell LK, Mayr N, Viswanathan A, Jhingran A, Erickson B, De los Santos J, Gaffney D, Yashar C, Beriwal S, Wolfson A, Taylor A, Bosch W, El Naqa I, Fyles A; Gyn IMRT Consortium. Consensus guidelines for delineation of clinical target volume for intensity-modulated pelvic radiotherapy for the definitive treatment of cervix cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;79:348-355.
- <sup>70</sup> [www.cancer.iaea.org/agart.asp](http://www.cancer.iaea.org/agart.asp)
- <sup>71</sup> Marnitz S, Stromberger C, Kawgan-Kagan M, Wlodarczyk W, Jahn U, Schneider A, Ulrich U, et al. Helical tomotherapy in cervical cancer patients: simultaneous integrated boost concept: technique and acute toxicity. *Strahlenther Onkol.* 2010;186:572-579.
- <sup>72</sup> Marnitz S, Köhler C, Wlodarczyk W, Ebert A, Budach V, Schneider A, Stromberger C. Helical tomotherapy versus conventional intensity-modulated radiation therapy for primary chemoradiation in cervical cancer patients: an intraindividual comparison. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81:424-430.
- <sup>73</sup> Marnitz S, Wlodarczyk W, Neumann O, Koehler C, Weihrauch M, Budach V, Cozzi L. Which technique for radiation is most beneficial for patients with locally advanced cervical cancer? Intensity modulated proton therapy versus intensity modulated photon treatment, helical tomotherapy and volumetric arc therapy for primary radiation - an intraindividual comparison. *Radiat Oncol.* 2015;10(1):91.
- <sup>74</sup> Dimopoulos JC, Petrow P, Tanderup K, Petric P, Berger D, Kirisits C, Pedersen EM, et al. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (IV): Basic principles and parameters for MR imaging within the frame of image based adaptive cervix cancer brachytherapy. *Radiother Oncol.* 2012;103:113-122.

- 
- <sup>75</sup> Pötter R, Haie-Meder C, Van Limbergen E, Barillot I, De Brabandere M, Dimopoulos J, Dumas I, et al. Recommendations from gynaecological (GYN) GEC ESTRO working group (II): concepts and terms in 3D image-based treatment planning in cervix cancer brachytherapy-3D dose volume parameters and aspects of 3D image-based anatomy, radiation physics, radiobiology. *Radiother Oncol.* 2006;78:67-77.
- <sup>76</sup> Mangler M, Zech N, Schneider A, Köhler C, Marnitz S. Aspects of Therapy for Cervical Cancer in Germany 2012 - Results from a Survey of German Gynaecological Hospitals. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2013;73(3):227-238.
- <sup>77</sup> Tsunoda A, Köhler C, Andrade C, Scapulatempo C, Blohmer J, Herrmann J, Kerr L, Nunes J, Martus P, Schneider A, Favero G, Marnitz S. Incidence of histologic proven pelvic and paraaortic lymph node metastases and rate of upstaging in patients with locally advanced cervical cancer – results of a prospective randomised trial. *Obstet Gynecol.*, submitted.
- <sup>78</sup> Brockbank E, Kokka F, Bryant A, Pomel C, Reynolds K. Pre-treatment surgical para-aortic lymph node assessment in locally advanced cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Mar 28;3:CD008217.
- <sup>79</sup> Asiri MA, Tunio MA, Mohamed R, Bayoumi Y, Alhadab A, Saleh RM, AlArifi MS, Alobaid A. Is extended-field concurrent chemoradiation an option for radiologic negative paraaortic lymph node, locally advanced cervical cancer? *Cancer Manag Res.* 2014;6:339-348.
- <sup>80</sup> Park SG, Kim JH, Oh YK, Byun SJ, Kim MY, Kwon SH, Kim OB. Is Prophylactic Irradiation to Para-aortic Lymph Nodes in Locally Advanced Cervical Cancer Necessary? *Cancer Res Treat.* 2014 Oct;46(4):374-82.
- <sup>81</sup> Peters W.A. 3<sup>rd</sup>, Liu PY, Barrett RJ 2<sup>nd</sup> 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):1606-13.

- <sup>82</sup> Ryu SY, Park SI, Nam BH et al. Is adjuvant chemoradiotherapy overtreatment in cervical cancer patients with intermediate risk factors? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;79(3):794-9.
- <sup>83</sup> Marnitz S, Köhler C, Affonso RJ, Schneider A, Chiantera V, Tsounoda A, Vercellino F. Validity of laparoscopic staging to avoid adjuvant chemoradiation following radical surgery in patients with early cervical cancer. *Oncology*. 2012;83(6):346-53.
- <sup>84</sup> Moore KN, Gold MA, McMeekin DS, Zorn KK. Vesicovaginal fistula formation in patients with Stage IVA cervical carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2007;106(3):498-501.
- <sup>85</sup> Ghadjar P, Budach V, Köhler C, Jantke A, Marnitz S. Modern radiation therapy and potential fertility preservation strategies in patients with cervical cancer undergoing chemoradiation. *Radiat Oncol*. 2015 Feb 22;10:50.
- <sup>86</sup> Viswanathan AN, Creutzberg CL, Craighead P, McCormack M, Toita T, Narayan K, Reed N, Long H, Kim HJ, Marth C, Lindegaard JC, Cerrotta A, Small W Jr, Trimble E. International brachytherapy practice patterns: a survey of the Gynecologic Cancer Intergroup (GCIG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;82:250-5.
- <sup>87</sup> Gay HA, Jin JY, Chang AJ, Ten Haken RK. Utility of normal tissue-to-tumor  $\alpha/\beta$  ratio when evaluating isodoses of isoeffective radiation therapy treatment plans. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;85:e81-7.
- <sup>88</sup> Dimopoulos JC, Pötter R, Lang S, Fidarova E, Georg P, Dörr W, Kirisits C. Dose–effect relationship for local control of cervical cancer by magnetic resonance image-guided brachytherapy. *Radiother Oncol*. 2009;93:311-5.

- 
- <sup>89</sup> Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, Muderspach LI, Chafe WE, Suggs CL 3rd, Walker JL, Gersell D. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N Engl J Med*. 1999;340:1154-1161.
- <sup>90</sup> Ryu SY, Lee WM, Kim K, Park SI, Kim BJ, Kim MH, Choi SC, Cho CK, Nam BH, Lee ED. Randomized clinical trial of weekly vs. triweekly cisplatin-based chemotherapy concurrent with radiotherapy in the treatment of locally advanced cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;81(4):e577-81.
- <sup>91</sup> Chumworathayi B, Suprasert P, Charoenkwan K, Srisomboon J, Phongnarisorn C, Siriaree S, Cheewakriangkrai C, Tantipalakorn J, Kiatpeerakul C, Pantusart A. Weekly versus three-weekly cisplatin as an adjunct to radiation therapy in high-risk stage I-IIA cervical cancer after surgery: a randomized comparison of treatment compliance. *J Med Assoc Thai*. 2005;88(11):1483-92.
- <sup>92</sup> Nagy V, Todor N, Coza O, Ordeanu C, Ghilezan N. Quality of life and treatment related toxicity in 335 patients with locally advanced cervical carcinoma treated by two chemoradiation regimens. *J BUON*. 2007;12:389-394.
- <sup>93</sup> Kim YS, Shin SS, Nam JH, Kim YT, Kim YM, Kim JH, Choi EK. Prospective randomized comparison of monthly fluorouracil and cisplatin versus weekly cisplatin concurrent with pelvic radiotherapy and high-dose rate brachytherapy for locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2008;108(1):195-200.
- <sup>94</sup> Sehouli J, Runnebaum IB, Fotopoulou C, Blohmer U, Belau A, Leber H, Hanker LC, Hartmann W, Richter R, Keyver-Paik MD, Oberhoff C, Heinrich G, du Bois A, Olbrich C, Simon E, Friese K, Kimmig R, Boehmer D, Lichtenegger W, Kuemmel S. A randomized phase III adjuvant study in high-risk cervical cancer: simultaneous radiochemotherapy with cisplatin (S-RC) versus systemic paclitaxel and carboplatin

- 
- followed by percutaneous radiation (PC-R): a NOGGO-AGO Intergroup Study. *Ann Oncol.* 2012;23:2259-2264.
- <sup>95</sup> Duyn A, Van Eijkeren M, Kenter G, Zwinderman K, Ansink A. Recurrence cervical cancer: detection and prognosis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2002;81:351-355.
- <sup>96</sup> Elit L, Fyles AW, Devries MC, Oliver TK, Fung-Kee-Fung M and The Gynecology Cancer Disease Site Group. Follow-up for women after treatment for cervical cancer: A systematic review. *Gynecol Oncol.* 2009;114:528–535.
- <sup>97</sup> Zanagnolo V, Minig LA, Gadducci A, Maggioni T, Sartori E, Zola P, Landoni F. Surveillance Procedures for Patients for Cervical Carcinoma. A Review of the Literature. *Int J Gynecol Cancer.* 2009;19:306-9.
- <sup>98</sup> Nijhuis ER, van der Zee A, Inthout B, Boomgaard JJ, DeHullu JA, Pras E, Hollema H, Aalders JG, Nijman HW, Willemse P, Mourits ME. Gynecologic examination and cervical biopsy after (chemo-)radiation for cervical cancer to identify patients eligible for salvage surgery. *Int J Radiation Oncology Biol Phys.* 2006;66:699–705.
- <sup>99</sup> Marnitz S, Abt EC, Martus P, Tsunoda A, Köhler C. Is Routine Curettage a Useful Tool to Evaluate Persistent Tumor in Patients Who Underwent Primary Chemoradiation for Locally Advanced and/or Lymph Node Positive Cervical Cancer? *Int J Gynecol Cancer.* 2015 May 7, Epub ahead of print
- <sup>100</sup> Motton S, Houvenaeghel G, Delannes M, Querleu D, Soulé-Tholy M, Hoff J, Lèguevaque P. Results of surgery after concurrent chemoradiotherapy in advanced cervical cancer: comparison of extended hysterectomy and extrafascial hysterectomy. *Int J Gynecol Cancer.* 2010; 20(2):268-75.

---

## 7. Eidesstattliche Versicherung

Ich, Andreas Rauer, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Aspekte der Therapie des Zervixkarzinoms in Deutschland 2012. Ergebnisse einer Umfrage unter strahlentherapeutischen Abteilungen und Medizinischen Versorgungszentren“ 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 Vorträge anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts“ des ICMJE - [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultate (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

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

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

Datum

Unterschrift

---

## **8. Lebenslauf**

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

---



---

## 9. Publikationsliste

Herr Andreas Rauer hat Anteil an der folgenden Publikation:

Marnitz S, Köhler C, **Rauer A**, Schneider A, Budach V, Tsunoda A, Mangler M. Patterns of care in patients with cervical cancer 2012 – Results of a survey among German radiotherapy departments and out-patient health care centers. *Strahlenther Onkol* 2014;190:34-40, IF: 4.163

Die in dieser Promotion dargestellten wissenschaftlichen Ergebnisse waren die Grundlage für o.g. Publikation. Herr Rauer hat eigenständig die komplette Datenerfassung und –auswertung vorgenommen und damit den wesentlichen Anteil an der Veröffentlichung.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift des Doktoranden

---

## **10. Danksagung**

Ich möchte mich ganz herzlich bei Frau Prof. Dr. Simone Marnitz für die Überlassung des Themas und die ausgezeichnete Betreuung bedanken. Sie hat mich als niedergelassenen praktischen Arzt nicht nur in die Strahlentherapie des Zervixkarzinoms eingeführt, sondern mich in jeder erdenklichen Form beraten und unterstützt. Ohne Ihre herausragende Betreuung wäre diese Promotion für mich nicht erreichbar gewesen.

Die vorliegende Arbeit wäre ebenso nicht zustande gekommen ohne die Hilfe vieler Kolleginnen und Kollegen in strahlentherapeutischen Kliniken und MVZ. Ihnen sei deshalb besonders gedankt. In vielen telefonischen Kontakten entstand daraus ein sehr konstruktiver Dialog.

Ebenso danken möchte ich Herrn Prof. Dr. Christhardt Köhler für die Beratung in den gynäkologischen Aspekten der Promotion sowie bei der Durchführung der Umfrage.

Mein besonderer Dank gilt meiner Frau und meiner Familie, die mich bestärkt hat, diese Promotion zu beginnen und mich in jeder Weise dabei unterstützt haben.