

Aus der Klinik für Strahlentherapie Campus Virchow-Klinikum  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Implementierung der helikalen Tomotherapie in die  
Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenen  
Zervixkarzinomen. Technik und Akuttoxizität.

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Elena Konstantinowna Burova

aus Kamensk-Uralskiy

Gutachter/in:     1. Priv.-Doz. Dr. med. S. Marnitz  
                          2. Prof. Dr. Dr. Dr. h. c. A.D. Ebert  
                          3. Priv.-Doz. Dr. med. G. Hänsgen

Datum der Promotion: 05.06.2011

## **WIDMUNG**

Diese Arbeit widme ich  
meinen Zwillingen  
Eva Margarita und Sawwa Luca.

## INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG	7
1.1 Epidemiologie	7
1.2 Überleben und Prognosefaktoren	7
1.3 Therapie des Zervixkarzinoms	8
1.3.1 Therapieoptionen im lokal begrenzten Stadium	9
1.3.1.1 Konisation	9
1.3.1.2 Trachelektomie	9
1.3.1.3 Radikale Hysterektomie	10
1.3.1.3.1 Abdominale Hysterektomie	11
1.3.1.3.2 Laparoskopisch assistierte vaginale Hysterektomie (LAVH)	12
1.3.1.3.3 Da-Vinci-Operation	12
1.3.2 Therapieoptionen bei lokal fortgeschrittenen Befunden	13
1.3.2.1 Adjuvante Radiochemotherapie	13
1.3.2.2 Primäre Radiochemotherapie	13
1.3.2.3 Perkutane Strahlentherapie	13
1.3.2.3.1 Extended Field (Paraaortale) Bestrahlung	14
1.3.2.4 Brachytherapie	15
1.3.2.5 Simultane Chemotherapie	15
1.3.3 Strahlentherapietechniken	15
1.3.3.1 3D-konformale Therapie	15
1.3.3.2 Intensitäts-modulierte Radiotherapie (IMRT)	16
1.3.3.3 Tomotherapie	18
1.3.3.3.1 Stand der Tomotherapie in der Therapie gynäkologischer Tumoren	18
2 ZIELSETZUNG DER ARBEIT	21
3 PATIENTEN, MATERIAL, METHODEN	22
3.1 Patientencharakteristika	22
3.1.1 Alter	22
3.1.2 Body-Mass-Index	22
3.1.3 Histologische Diagnose	23
3.1.4 Tumorgrading	23
3.1.5 Klinische Tumorstadien nach FIGO	24

3.2 Staginguntersuchungen	25
3.2.1 Bildgebende Diagnostik	25
3.2.2 Transperitoneale laparoskopische pelvine und paraaortale Lymphonodektomie	25
3.3 Perkutane Strahlentherapie	27
3.3.1 Verwendete Zielvolumendefinition	27
3.3.1.1 Gross Target Volume (GTV)	27
3.3.1.2 Clinical Target Volume (CTV)	27
3.3.1.3 Planning Target Volume (PTV)	28
3.3.2 Volumenkonzept: Simultan integrierter Boost (SIB-Konzept)	28
3.3.3 Dosiskonzept	30
3.3.3.1 Dosiskonzepte der Zielvolumina	30
3.3.3.2 Dosiskonzept Risikoorgane	33
3.3.4 Bestrahlungsplanung	33
3.3.4.1 CT-Planung	33
3.3.4.2 Definition von Risikoorganen	33
3.3.4.3 Erhobene Parameter	34
3.3.4.3 Planerstellung	34
3.4 Afterloading / Brachytherapie	35
3.4.1 Planung	35
3.4.2 Applikation und Durchführung	35
3.5 Studiendesign	36
3.6 Erhebung der strahlentherapieassoziierten Akutnebenwirkungen	36
3.7 Systematische Literaturanalyse	36
3.8 Statistik	37
3.9 Software	37
4 ERGEBNISSE	38
4.1 Durchführung der perkutanen Strahlentherapie	38
4.1.1 Qualitätssicherung	38
4.1.1.1 Maschinenbezogene Qualitätssicherung	38
4.1.1.2 Patientenbezogene Qualitätssicherung	38
4.1.1.3 Durchführung der Behandlung	42
4.2 Dosis-Volumen-Histogramm (DVH)-Parameter	43
4.2.1 Dosisvolumen-Parameter der Zielvolumina	43

4.2.1.1 PTV-A	43
4.2.1.2 PTV-B	43
4.2.2 DVH-Parameter Risikoorgane	44
4.2.2.1 DVH-Parameter Dünndarm	44
4.2.2.2 DVH-Parameter Harnblase	44
4.2.2.3 DVH-Parameter Nieren	45
4.2.2.4 DVH-Parameter Rektum	45
4.2.2.5 DVH-Parameter Hüftkopf rechts	45
4.2.2.6 DVH-Parameter Hüftkopf links	45
4.3 Brachytherapie	46
4.3.1 Summendosis in Risikoorganen	46
4.4 Therapiedauer	46
4.5 Therapiebedingte Akuttoxizität	47
4.5.1 Körpergewicht	47
4.5.2 Allgemeinzustand	47
4.5.3 Hämatologischer Status zum Beginn der Therapie	47
4.5.3.1 Anämie	47
4.5.3.2 Leukozytopenie	48
4.5.3.3 Thrombozytopenie	48
4.5.4 Therapieabbrüche	48
4.5.5 Gastrointestinale Akuttoxizität	48
4.5.6 Urogenitale Akuttoxizität	51
4.5.7 Hämatologische Akuttoxizität	53
4.5.7.1 Anämie	53
4.5.7.2 Leukozytopenie	53
4.5.7.3 Thrombozytopenie	54
5 DISKUSSION	55
6 ZUSAMMENFASSUNG	67
7 LITERATURVERZEICHNIS	69
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	84
DANKSAGUNG	86
LEBENS LAUF	87
ERKLÄRUNG	88

# 1 Einleitung

## 1.1 Epidemiologie

Das Zervixkarzinom ist weltweit der zweithäufigste Tumor der Frau mit etwa 500.000 Neuerkrankungen und 270.000 Todesfällen pro Jahr (1). Die klinische Stadieneinteilung des Zervixkarzinoms folgt entsprechend modifiziert bis heute der im Jahre 1947 festgelegten Klassifikation der Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO), (2, 3, 4, Tabelle 1).

**Tabelle 1. Stadieneinteilung Zervixkarzinom nach FIGO.**

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

## **1.2 Überleben und Prognosefaktoren**

Für die Prognose der Erkrankung sind das Tumorstadium, das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen, der histologische Tumortyp, der Differenzierungsgrad (5), die Invasionstiefe des Tumors in das zervikale Stroma (6, 7), der parametrale Befall (8), der chirurgische Absetzungsrand bei primär operativer Therapie (9, 10) sowie die Peritonealzytologie (11) relevant. Die Wertigkeit der einzelnen Prognosefaktoren ist unterschiedlich.

Das Fünf-Jahres-Überleben nimmt mit dem Tumorstadium ab und beträgt 97,5% (FIGO IA1); 75,7% (FIGO IB2) und lediglich 41,5% (FIGO IIIB). Darüber hinaus ist der Befall der paraaortalen und/oder pelvinen Lymphknoten der wichtigste unabhängige Prognosefaktor. Während bei negativen Lymphknoten die Überlebensrate 89% beträgt, fällt sie bei einer Lymphknotenmetastase auf 81%, bei zwei-drei auf 63% und bei mehr als drei auf 41% ab (12, 13, 14, 15, 16). Zusätzlich ist relevant, welche anatomischen Lymphknotenstationen befallen sind. Die Prognose von Patientinnen mit iliakal kommunen und paraaortalen Lymphknotenmetastasen ist deutlich ungünstiger als für Patientinnen mit pelvinen Lymphknotenmetastasen anderer Lokalisationen (17). Die Lymphangiosis verschlechtert das Fünf-Jahres-Überleben der Patientinnen in den FIGO-Stadien I/II von 91,3 auf 79,5%, im Stadium III/IV von 34 auf 25,4% (3).

Platten- und Adenokarzinome unterscheiden sich nicht wesentlich in ihrer Prognose (18). Die prognostische Bedeutung der HPV-Subtypen ist bisher nicht abschließend zu bewerten (19, 20).

## **1.3 Therapie des Zervixkarzinoms**

In die Wahl der Therapiemodalität fließen Patientenwunsch, Expertise des Zentrums und Überlegungen zur Minimierung der Nebenwirkungen mit ein. Operation und alleinige Radiatio liefern in den Stadien IB-IIA gleichwertige Ergebnisse - bei unterschiedlichem Nebenwirkungsprofil (21). Im Stadium IIB-IIIB besteht die Indikation zur simultanen Radiochemotherapie auf der Basis randomisierter Studien (22, 23, 24, 25). Kontrovers diskutiert wird optimale Therapie von Patientinnen im Stadium IVA. Randomisierte Studien zu dem Thema fehlen. Das Behandlungsspektrum im Stadium IVA umfasst sowohl die primäre Exenteration und die primäre Radiochemotherapie, bzw. die (palliative) alleinige Chemotherapie. Die

Optionen sollten in der interdisziplinären Diskussion für die individuelle Patientin gegeneinander abgewogen werden.

### **1.3.1 Therapieoptionen im lokal begrenzten Stadium**

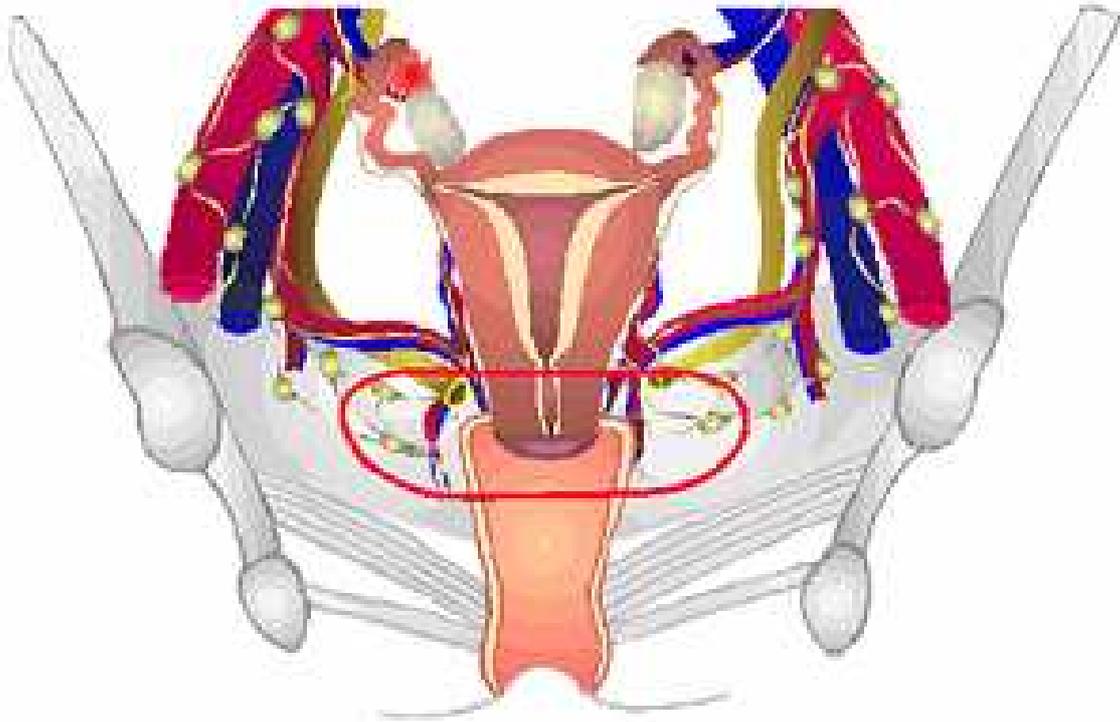
Ziel der operativen Therapie ist die mikroskopisch vollständige Entfernung des Tumors (R0). Abhängig vom Stadium kommt bei primären Zervixkarzinom Konisation, Trachelektomie, Hysterektomie mit ihren verschiedenen Zugangswegen und Modifikationen, und in lokal fortgeschrittenen Stadien die Exenteration in Frage. Ab Stadium FIGO IB ist die pelvine /paraaortale Lymphonodektomie obligat (26). Im Folgenden wird kurz auf die einzelnen Verfahren eingegangen werden.

#### **1.3.1.1 Konisation**

Die Therapie des Zervixkarzinoms Stadium IA1 kann fertilitätserhaltend in Form einer Konisation erfolgen, bei Lymphgefäßeinbrüchen zusätzlich mit pelviner Lymphonodektomie (27).

#### **1.3.1.2 Trachelektomie**

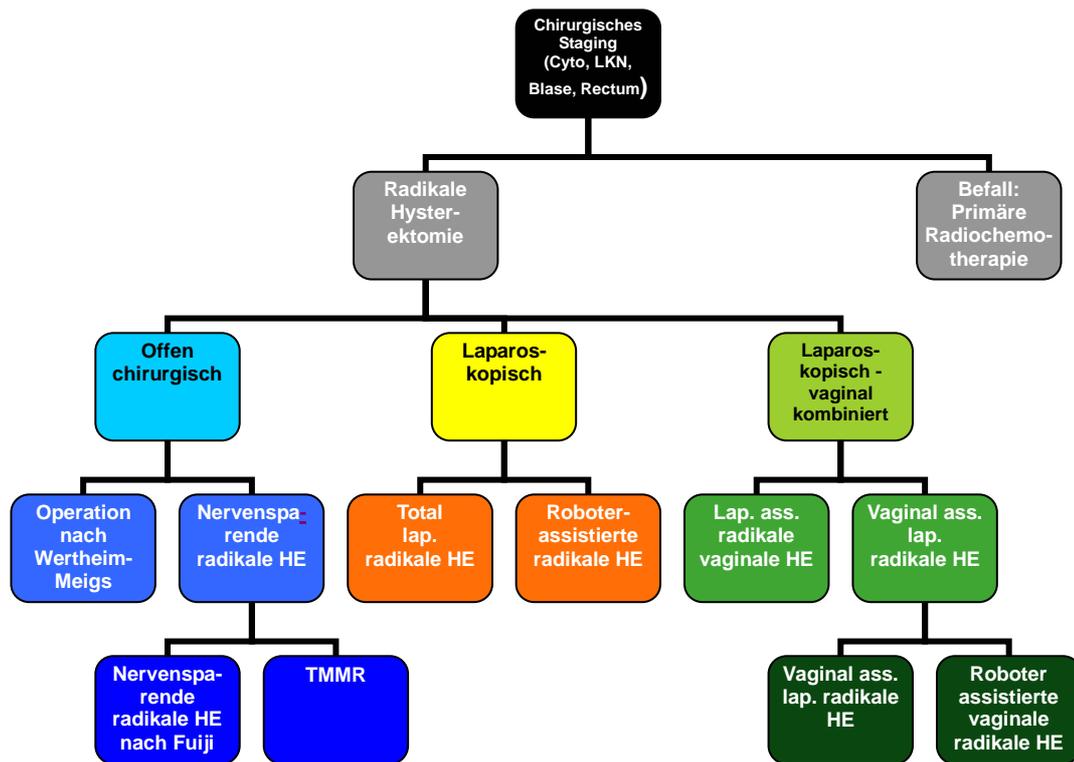
Die Trachelektomie als fertilitätserhaltende Operationstechnik (28) ist indiziert bei Patientinnen mit Wunsch nach Fertilitätserhalt bei geplanter Schwangerschaft und bei Tumoren mit geringem Progressionsrisiko (pT1A1 L1 oder pT1A2 oder pT1B1 <2 cm und V0), bei tumorfreien Lymphknoten und tumorfreiem endozervikalem Absetzungsrand von mindestens 0,5 cm sowie einer erhaltenen Restzervix. Das Fünf-Jahre-Überleben beträgt 97%, postoperative Komplikationen sind mit ca. 4% selten (29). Die Schwangerschaftsrate wird in der Literatur zwischen 40 und 70% angegeben (30, 31, 32). Die Abbildung 1 zeigt schematisch das operative Vorgehen.



**Abbildung 1. Schematische Darstellung der Trachelektomie: Resektion der Zervix uteri und des parametranen Gewebes unter Erhalt einer Restzervix.**

### **1.3.1.3 Radikale Hysterektomie**

Die radikale Hysterektomie umfasst die en-bloc-Exstirpation des Uterus unter Mitnahme des Halteapparates, des oberen Drittels der Vagina und die pelvine und/oder paraaortale Lymphonodektomie. Die Radikalität wurde bisher nach Piver klassifiziert (33). Zunehmend setzt sich die Klassifikation nach Querleu durch (34). Es werden zwei Zugangswege unterschieden: Der abdominale (offene) Zugangsweg bzw. laparoskopisch assistiert. Zu den offenen chirurgischen Techniken gehören die klassische Operation nach Wertheim-Meigs mit ihren Variationen und die nervsparende radikale Hysterektomie, die wiederum die Technik nach Fujii (35) und die totale mesometriale Resektion (TMMR) nach Höckel (36) beinhalten. Die laparoskopischen Techniken können eingeteilt werden in total laparoskopische (total laparoskopische radikale Hysterektomie und die Roboter-assistierte laparoskopische Hysterektomie) und vaginal assistierte laparoskopische Techniken (laparoskopisch assistierte radikale vaginale Hysterektomie= LARVH bzw. die vaginal assistierte laparoskopische radikale Hysterektomie=VALRH). Letztere können auch Roboter-assistiert erfolgen. Die Übersicht über die einzelnen Techniken ist in Abbildung 2 dargestellt.



**Abbildung 2. Übersicht über verschiedene Techniken der radikalen Hysterektomie. Nach C. Köhler, mit freundlicher Genehmigung.**

Der Umfang des operativen Eingriffs, vor allem die Absetzungsrän- der nach parametran, hat entscheidenden Einfluss auf die zu erwartenden v.a. urogenitalen Spät- komplikationen. Zusätzlich tragen adjuvante Therapien zur Erhöhung der therapiebedingten Nebenwirkungen bei (21). Eine weitere Studie belegt die Zunahme der Inzidenz und Schwere urologischer Nebenwirkungen durch die postoperative Radiatio nach Hysterektomie. Aufgrund der anatomischen Beziehungen der Blaseninnervation und der Resektionsgrenzen ist die radikale Hysterektomie Typ III mit mehr urologischen Komplikationen als die radikale HE Typ II verbunden (Grad 3 Nebenwirkungen 3% versus 10%) (37). Im Gesamtkollektiv wurden 1,8% Fisteln und 0,6% Ureterstenosen dokumentiert.

### **1.3.1.3.1 Abdominale Hysterektomie**

Die Hysterektomie nach Wertheim-Meigs hat seit ihrer Beschreibung zahlreiche Modifikationen erfahren. Zu den Nachteilen des offenen Zuganges gehört weiterhin eine erhöhte Morbidität, die aus Deinnervation pelviner Organe resultiert und bei bis zu 80% der Patientinnen postoperativ zu Blasendysfunktionen führt. Diese funktionellen Störungen sind nicht selten chronisch (38).

### **1.3.1.3.2 Laparoskopisch assistierte vaginale Hysterektomie (LAVH)**

Die radikale vaginale Hysterektomie mit einer laparoskopischen Lymphonodektomie stellt eine im Vergleich zu den offenen Techniken onkologisch äquivalente Therapie unter Reduzierung intra- und postoperativer Morbidität dar (39, 40, 41). Durch die Vergrößerungsoptik können die wichtigen nervale Strukturen geschont werden. Dadurch wird die motorische Blasen- und Rektumfunktion bei hoher Radikalität und lokoregionärer Sicherheit bei großen Tumoren nur geringgradig eingeschränkt. Trotz der langen Operationsszeit und der Lernkurve, bestehen für die Patientinnen Vorteile gegenüber der offenen Operation durch geringeren Blutverlust, kürzere Liegedauer und schnellere Rekonvaleszenz.

### **1.3.1.3.3 Da-Vinci-Operation**

Die Roboter ("DaVinci®")-Technik stellt eine Weiterentwicklung der minimal-invasiven Chirurgie dar. Die bisherigen Erfahrungen zeigen, dass es sich um eine onkologisch sichere Methode bei den komplexen radikalen Operationen handelt (42, 43, 44). Eine prospektive randomisierte Studie, die den Vergleich zu konventionell laparoskopischen Techniken sucht, ist abgeschlossen, jedoch noch nicht publiziert.



**Abbildung 3. Roboter-System Da Vinci. Einsatz an der Berliner Charité. Mit freundlicher Genehmigung.**

## **1.3.2 Therapieoptionen bei lokal fortgeschrittenen Befunden**

### **1.3.2.1 Adjuvante Radiochemotherapie**

Da die FIGO-Klassifikation wichtige Prognosefaktoren nicht abbildet, muss bei Vorliegen von Risikofaktoren postoperativ eine Nachbehandlung zur Sicherung des Therapieergebnisses erfolgen (45). Die Kombination zweier Therapiemodalitäten (Operation UND Radiochemotherapie) verdoppelt die Rate der Spätnebenwirkungen, so dass entsprechend der NCI Consensus-Konferenz und der aktuellen deutschen Leitlinie diese Situation vermieden werden sollte (30, 46). Gemäß der aktuellen Leitlinie werden tumorbefallene Lymphknoten und/oder Parametrienbefall und /oder positive Resektionsränder, G3, L1 und V1 als Risikofaktoren definiert, die alleine (pN+, R1, pT2b) bzw. in Kombination (L1, V1, G3) eine Indikation zur postoperativen Radiochemotherapie darstellen. Der onkologische Nutzen der simultanen Radiochemotherapie ist abhängig von der Tumorgöße und der Anzahl befallener Lymphknoten. So beträgt die Verbesserung des Fünf-Jahres-Überlebens für Patientinnen mit Tumoren < 2 cm lediglich 5%, > 2 cm aber 19%, lediglich 4% bei Befall eines Lymphknotens, aber 20% bei Befall von mindestens zwei Lymphknoten (22, 23).

### **1.3.2.2 Primäre Radiochemotherapie**

Die Indikation besteht bei lokal fortgeschrittenen Befunden bzw. nodal positiven Tumoren. Um die Kombination aus radikaler Operation und adjuvanter Therapie zu vermeiden, soll in diesen Fällen die primäre kombinierte Radiochemotherapie zum Einsatz kommen (26). Sie sollte die perkutane Strahlentherapie, die intrazervikale Brachytherapie und die simultane Chemotherapie mit Cisplatin umfassen.

### **1.3.2.3 Perkutane Strahlentherapie**

Das Zielvolumen für die perkutane Strahlentherapie umfasst die Primärtumorregion und die pelvinen Lymphabflusswege. Die perkutane Strahlentherapie sollte 3D-geplant an Linearbeschleunigern in einer Mehrfeldertechnik erfolgen. Diese ermöglicht die homogene Dosisverteilung im Zielvolumen und die Optimierung der Pläne je nach Belastung der Risikoorgane. Moderne Strahlentherapietechniken wie

die intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT) reduzieren die Inzidenz und Schwere von Akut- und Spätnebenwirkungen (47).

### 1.3.2.3.1 Extended Field (Paraaortale) Bestrahlung

Das Risiko für Befall der Region wird mit jeweils 5%, 16% und 25% in den FIGO-Stadien I, II und III angegeben. Zwei randomisierten Studien (48, 49) untersuchten den Wert der zusätzlichen paraaortalen Bestrahlung (Abbildung 4). Small et al. demonstrierten für diese Patientinnengruppe eine beeindruckende erkrankungsfreie Überlebensrate von nahezu 50% nach 18 Monaten, jedoch zu Lasten einer gravierenden gastrointestinalen Toxizität mit 40% Grad 3 und 4 Spätnebenwirkungen (50).

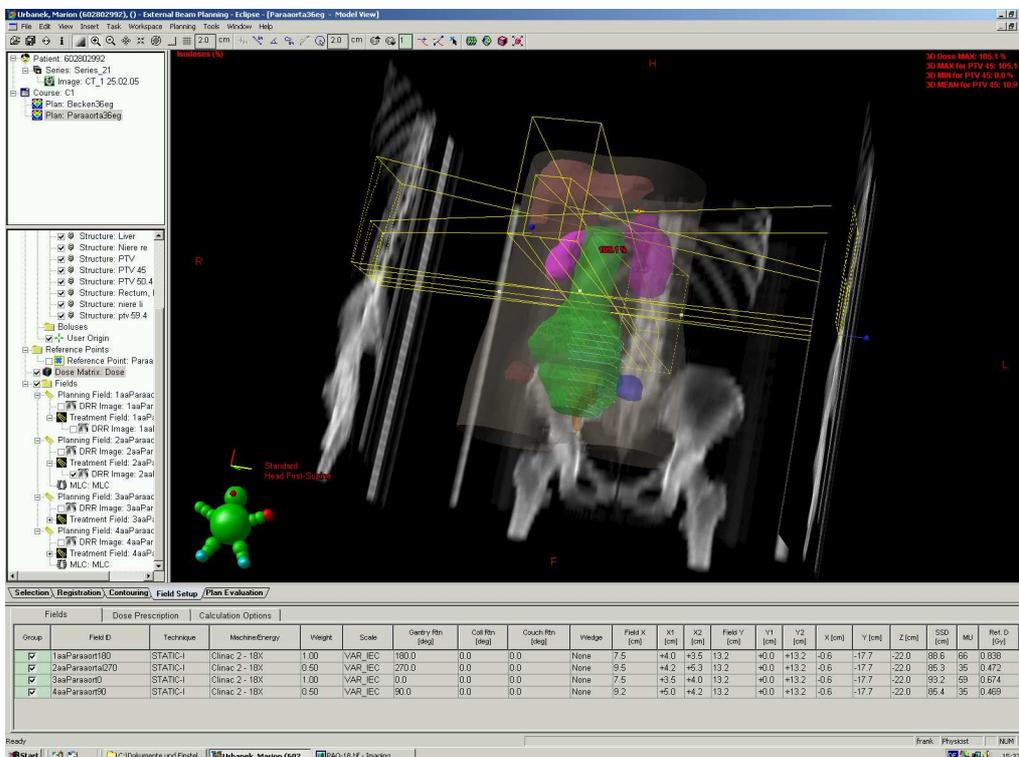


Abbildung 4: Patientin mit paraaortalen Metastasen. Extended Field Bestrahlung. Grün= Lymphabflusswege, Violett= Nieren; Braun= Leber.

#### **1.3.2.4 Brachytherapie**

Durch die Applikation hoher Strahlendosen im Afterloadingverfahren (Brachytherapie) gelingt es, an der tumortragenden Zervix biologisch effektive Dosen zu applizieren, um eine Tumoreradikation zu erreichen. Die Brachytherapie ist integraler Bestandteil der Therapie des primären Zervixkarzinoms.

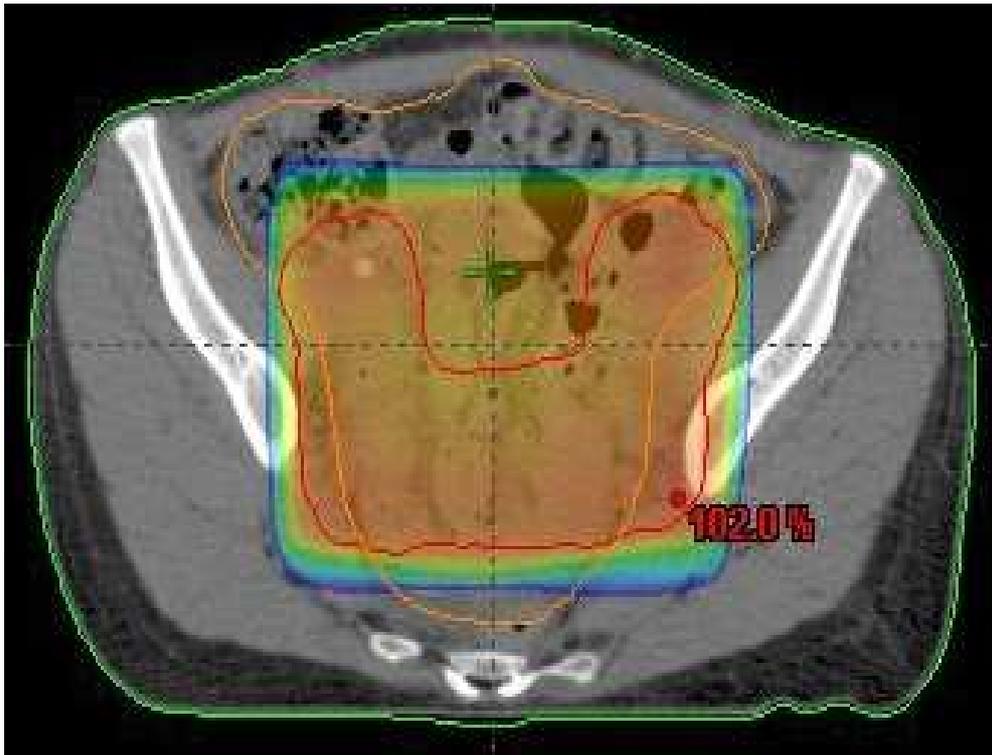
#### **1.3.2.5 Simultane Chemotherapie**

Im Vergleich zur alleinigen Radiatio senkt die Kombination von Strahlentherapie und der simultanen platinhaltigen Chemotherapie die erkrankungsspezifische Mortalität um 30% (51, 52), die Rezidivrate um 10-15% und verbessert das Gesamtüberleben um 10-15% (53), ohne dass durch Cisplatin bedingte Erhöhung der Spätkomplikationsrate beobachtet wurde (54, 55). Derzeitiger Standard ist die wöchentliche Gabe von 40 mg/m<sup>2</sup> Cisplatin für 5-6 Gaben.

### **1.3.3 Strahlentherapietechniken**

#### **1.3.3.1 3D-konformale Therapie**

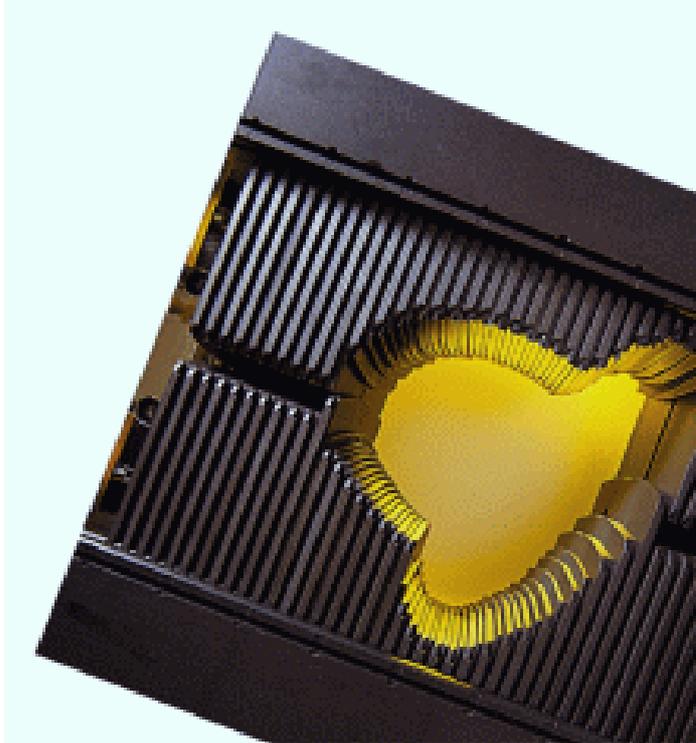
Die dreidimensionale (3D-) konformale Strahlentherapie ist heute Standardverfahren der perkutanen Bestrahlung. Die Bestrahlungsplanung erfolgt auf der Grundlage eines CT-Bilddatensatzes, der eine Volumenrekonstruktion der gesamten zu bestrahlenden Körperregion, insbesondere von Zielvolumina und Risikoorganen erlaubt. Über die Einstrahlwinkel, die Anzahl der Felder, und die Form der Kollimatoren kann die Dosisverteilung optimiert werden (Abbildung 5).



**Abbildung 5: Dosisverteilung in konventioneller 3D-Planung. Bei einer Isodose von 80% hat 97% des Dünndarms eine Strahlendosis von 35Gy bekommen.**

### **1.3.3.2 Intensitäts-modulierte Radiotherapie (IMRT)**

Die IMRT stellt eine Weiterentwicklung der 3D-konformalen Radiotherapie dar. Die Besonderheit der dynamischen IMRT ist, dass sich während der Bestrahlung die Kollimatoren bewegen und sich so Fluenzen modulieren lassen. Fluenzmodulierte Strahlenfelder werden in der Regel durch Überlagerung von irregulären Teilfeldern (Segmenten) mit Hilfe von Lamellenblenden (Abbildung 6) erzeugt. Bei statischen IMRT-Techniken (sog. „Step and Shoot“) wird die Strahlung während der Einstellung jedes Segments unterbrochen, bei dynamischen Techniken erfolgt die Veränderung der Feldform bei eingeschalteter Strahlung. Dadurch ist es möglich, konkave und konvexe Zielvolumina mit einer entsprechend dem Zielvolumen angepassten Dosis zu versorgen, benachbarte Risikoorgane jedoch maximal zu schonen (sog. „Dose Painting“). Das Ergebnis der IMRT-Bestrahlungsplanung ist entscheidend von der Art und den durch den Anwender gesetzten Randbedingungen in der Zielfunktion und dem implementierten Optimierungsalgorithmus abhängig.



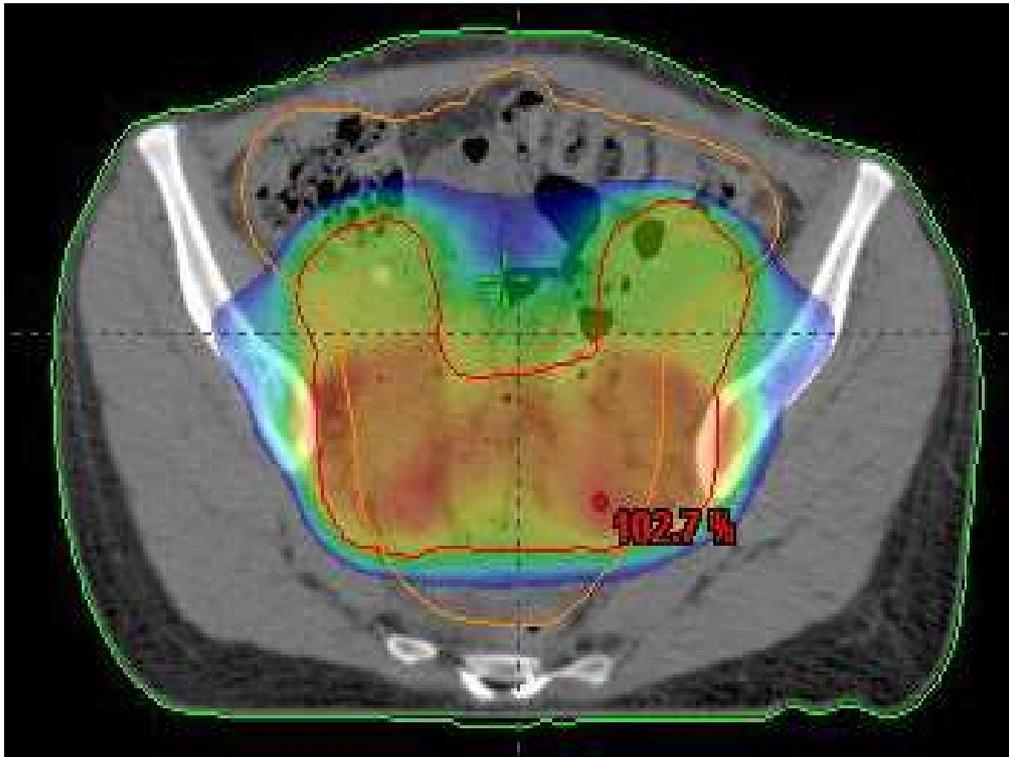
**Abbildung 6: Multileafkollimator.**



**Abbildung 7: Linearbeschleuniger CLINAC (Varian Inc., Palo Alto, Ca., USA).**

Mittels IMRT konnte das bestrahlte Dünndarmvolumen im Vergleich zur 3D-Planung um den Faktor zwei reduziert werden (Vergleiche Abbildung 5 und 8; 56), was sich

in einer Senkung von Häufigkeit und Schwere gastrointestinaler und urogenitaler Akut- (57, 58) und Spättoxizität (59, 60) niederschlug.



**Abbildung 8. Dosisverteilung der Strahlentherapie in IMRT Technik.**

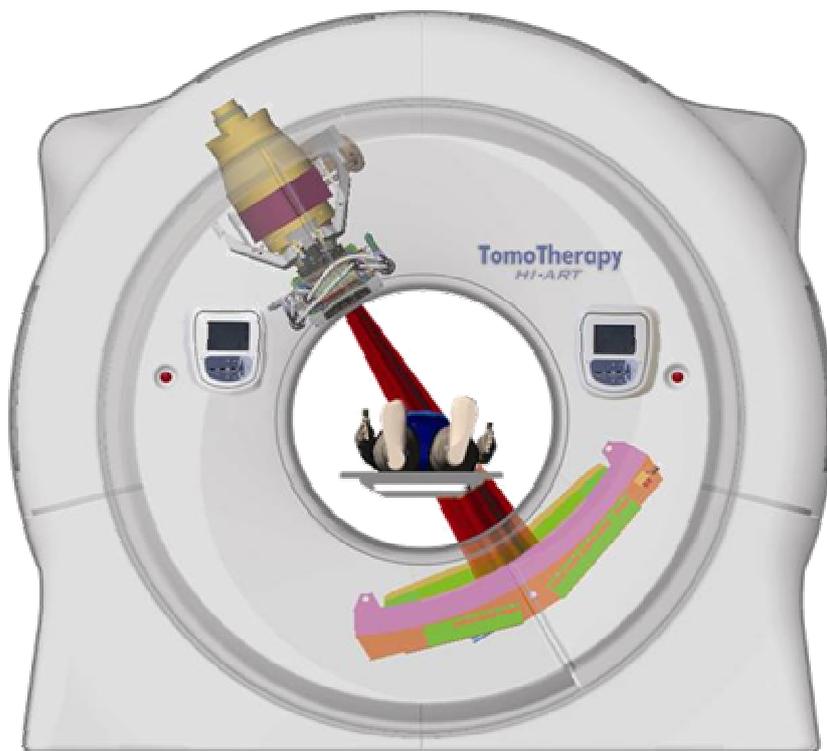
### **1.3.3.3 Tomotherapie**

Die helikale Tomotherapie stellt eine Weiterentwicklung der intensitätsmodulierten Strahlentherapie dar. Sie bietet die Möglichkeit, mittels des integrierten CTs (Abbildung 9) direkt vor dem Beginn der Radiatio ein Megavolt-CT zu erstellen und so Soll- und Ist-Position des Patienten millimetergenau vor jeder Fraktion anzugleichen (61). Durch die große Anzahl der Einstrahlwinkel sollen Dosisverteilungen dem Zielvolumen noch besser angepasst werden können (62, 63). Darüber hinaus können Zielvolumina über 40 cm ohne die bisher mit der Gefahr der Über- oder Unterdosierung belasteten Feldanschlüsse bestrahlt werden. Auf der Basis der höheren Genauigkeit könnten in Zukunft die Sicherheitssäume reduziert werden, was zusätzlich zu der verbesserten Dosisverteilung des bestrahlten Volumens und damit die Nebenwirkungen an kritischen Organen zu reduziert (64).

#### **1.3.3.3.1 Stand der Tomotherapie in der Therapie gynäkologischer Tumoren**

Im Gegensatz zur konventionellen IMRT sind die publizierten Daten zum Einsatz der Tomotherapie in der Behandlung gynäkologischer Tumoren sehr limitiert. Die IMRT

ist jedoch etabliert und hat nachgewiesenermaßen zur Reduktion von Akut- und Spättoxizität der Behandlung gynäkologischer Malignome beigetragen (47). Bis Mai 2010 sind zu dem speziellen Thema Zervixkarzinom und Tomotherapie exakt vier Publikationen erschienen, wobei zwei Paper sich mit der Nutzung des MV-CTs zur Brachytherapieplanung bei Patientinnen mit Zervixkarzinomen beschäftigen (65, 66), ein Artikel adressiert das Thema Set up Errors und Tomotherapie (67), lediglich ein Artikel (61) berichtet über den klinischen Einsatz der Tomotherapie in der primären Radiochemotherapie des Zervixkarzinoms. Bei lediglich 10 Patientinnen werden nach einer Nachbeobachtungszeit von 25 Monaten 67% Überlebensraten und 90% lokoregionäre Rezidivfreiheit berichtet.



**Abbildung 9: Tomotherapie-Gerät (mit freundlicher Genehmigung durch Tomotherapy™).**



Abbildung 10: Dosisverteilung in Tomotherapie. Darstellung der 80% Isodose (blau).

## 2 Zielsetzung der Arbeit

Ziel jeder onkologischen Therapie ist die Verbesserung des Überlebens bei möglichst geringer Rate an Akut- und Spättoxizität. Die lokalen Kontrollraten bei Patientinnen mit Zervixkarzinomen der 3D-Ära insbesondere bei lokal fortgeschrittenen Tumoren sind unbefriedigend (68). Für das Zervixkarzinom existiert eine Dosis-Wirkungs-Beziehung. Vor diesem Hintergrund macht es Sinn, die herkömmlichen Dosen zu erhöhen (Dosisescalation) mit dem Ziel verbesserter Tumorkontrolle und Überlebensraten(69, 70). Dies sollte ohne Erhöhung der Raten an Akut- und Spätnebenwirkungen ermöglicht werden.

Die bisherigen Therapien der 3D-Ära wiesen in der Behandlung des Zervixkarzinoms erhebliche Raten gastrointestinaler und urogenitaler Toxizität auf. Aufgrund der im Abschnitt 1.3.3.3 dargelegten technischen Charakteristika erhofft man sich von der Tomotherapie eine hochkonformale Dosisverteilung, eine verbesserte Zielvolumenabdeckung, und eine Senkung der Belastung umliegender Organe. Somit sind die Möglichkeiten der Dosisescalation gegeben.

Ziel dieser Arbeit war zu zeigen, wie neue Dosiskonzepte auf der Basis anatomisch definierter Zielvolumenkonzepte für Patientinnen mit fortgeschrittenen Zervixkarzinomen im Kontext einer neuen Bestrahlungstechnologie in die klinische Routine implementiert werden. Dabei wird der Weg vom theoretischen Konzept für Zielvolumina und Dosis über die notwendigen Schritte der Qualitätssicherung bis hin zur Anwendung am Patienten in der klinischen Routine einer Universitätsklinik aufgezeigt. Die antizipierten Vorteile dieser neuen Technik im Vergleich zum bestehenden Standard wurden anhand der Dosis-Volumenparameter für die Zielvolumina und Risikoorgane prospektiv für die ersten 40 Patientinnen dokumentiert. Es wurden die hämatologische, gastrointestinale und urogenitale Akuttoxizitäten der Behandlung bei dem Einsatz der Tomotherapie-Technik im Rahmen der primären Radiochemotherapie evaluiert und dokumentiert. Die Daten wurden in den Kontext der dazu verfügbaren Literatur eingeordnet.

Zukünftig müssen Daten zur Spättoxizität erhoben und die onkologischen Ergebnisse publiziert werden, um den therapeutische Stellenwert der Tomotherapie in der Behandlung des Zervixkarzinoms abschließend bewerten zu können. Dies war jedoch nicht Gegenstand der vorliegenden Arbeit.

### 3 Patienten, Material, Methoden

#### 3.1 Patientencharakteristika

Vierzig Patientinnen mit histologisch gesichertem Zervixkarzinom wurden in der Klinik für Strahlentherapie der Charité Berlin (Campus CVK) im Rahmen einer primären Radiochemotherapie von Juni 2008 bis einschließlich November 2009 behandelt.

##### 3.1.1 Alter

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung waren die Patientinnen 31 bis 74 Jahre alt. Das mittlere Alter der Patientinnen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung betrug 50 Jahre (Median 56), Abbildung 11.

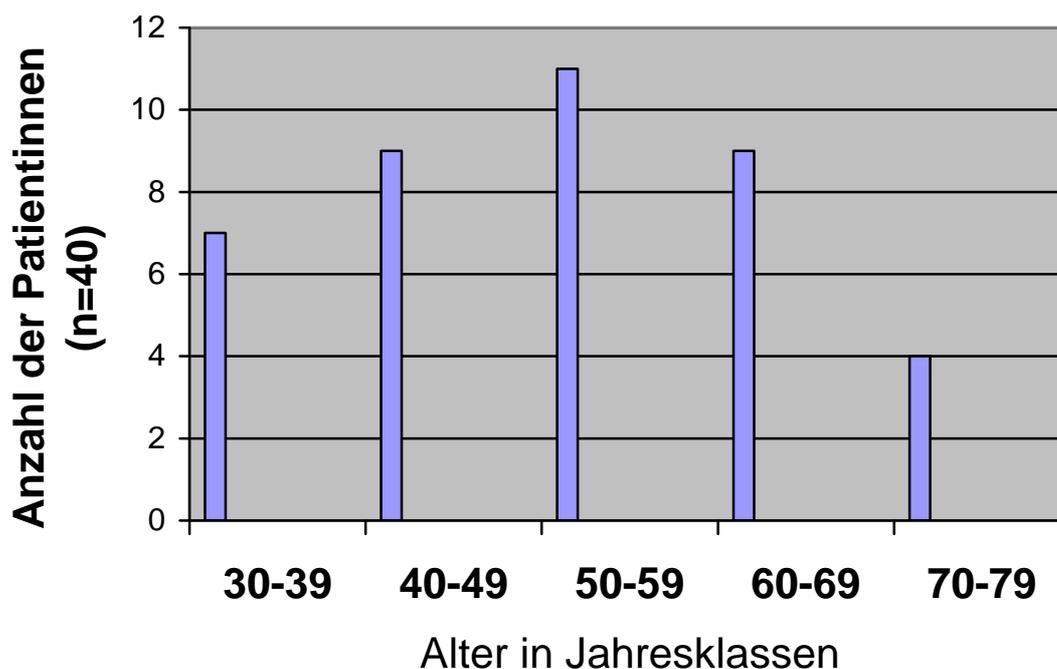


Abbildung 11: Altersverteilung im Gesamtkollektiv in 10-Jahres-Klassen (n=40).

##### 3.1.2 Body-Mass-Index

Von allen Patientinnen lagen Größe und Gewicht vor. Der minimale Body-Mass-Index lag bei 17,7, der maximale bei 38,7 kg/m<sup>2</sup> (Mittelwert 24,19 kg/m<sup>2</sup>, Median 23,6±4,97 kg/m<sup>2</sup>).

### 3.1.3 Histologische Diagnose

Die Angabe über histologischen Befund wurde nach WHO-Klassifikation von 1994 dokumentiert (71). Es dominierten Plattenepithelkarzinome (SSC) (n=33 bzw. 82,5%), gefolgt von Adenokarzinomen (n=5 bzw. 12,5%) und adenosquamösen Karzinomen (n=2 bzw. 5%) (Abbildung 12). Patientinnen mit kleinzelligen neuroendokrinen Tumoren der Zervix wurden wegen des abweichenden Behandlungsschemas von der Analyse ausgeschlossen.

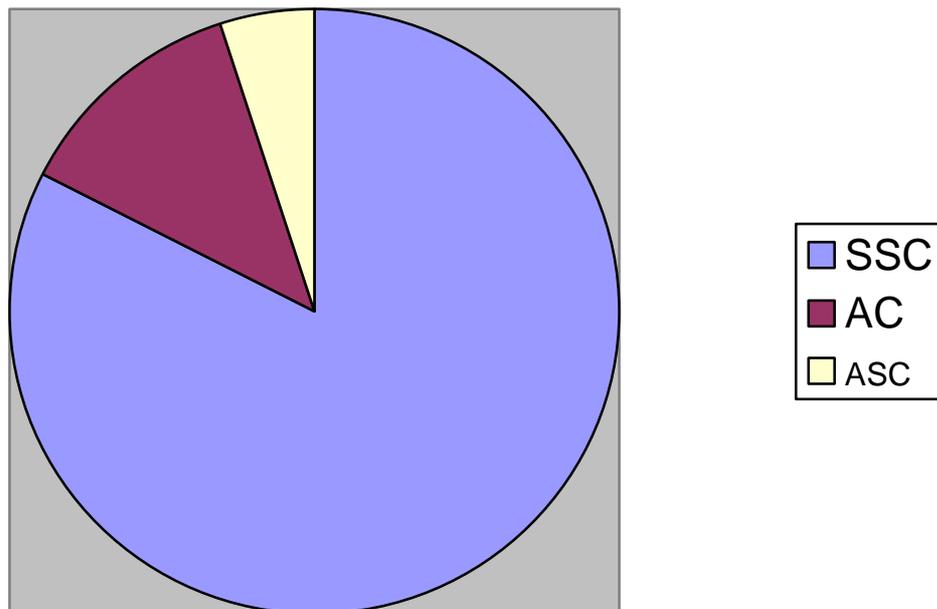
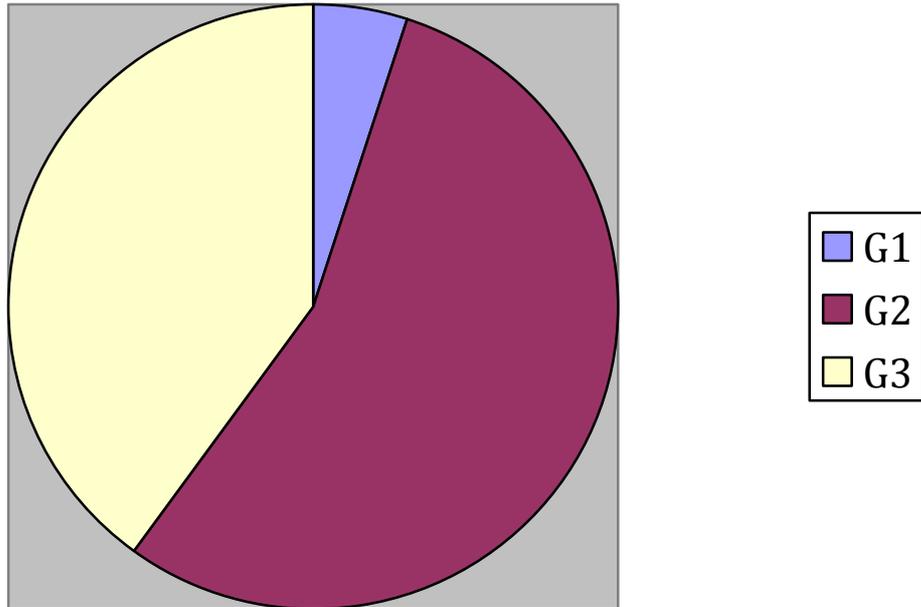


Abbildung 12: Anteil von Plattenepithelkarzinomen (SSC), Adenokarzinomen (AC) und adenosquamösen Karzinomen (ASC).

### 3.1.4 Tumorigradung

Der Differenzierungsgrad des Karzinoms (Tumorigradung) erfolgte dreistufig nach Empfehlungen der International Union Against Cancer (UICC) aus dem Jahr 2002 (72). Es dominierten mäßig differenzierte G2-Tumoren (n=22; 55%) sowie schlecht differenzierte G3-Tumoren (n=16; 40%), während gut differenzierte G1-Tumoren mit zwei Patientinnen (5%) selten waren (Abbildung 13).



**Abbildung 13: Verteilung des histologischen Tumorgradings.**

### **3.1.5 Klinische Tumorstadien nach FIGO**

Die klinischen Tumorstadien waren nach FIGO (FIGO = Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique) (2) wie folgt verteilt: IB1 bei zwei Patientinnen (5%), IB2 bei einer (2,5%), IIA bei zwei (5%), IIB bei 22 (55%), IIIA bei drei (7,5%), IIIB bei acht (20%), IVA bei einer (2,5%) und IVB bei einer (2,5%) Patientin. Die nachfolgende Abbildung 14 gibt die Häufigkeitsverteilung wider.

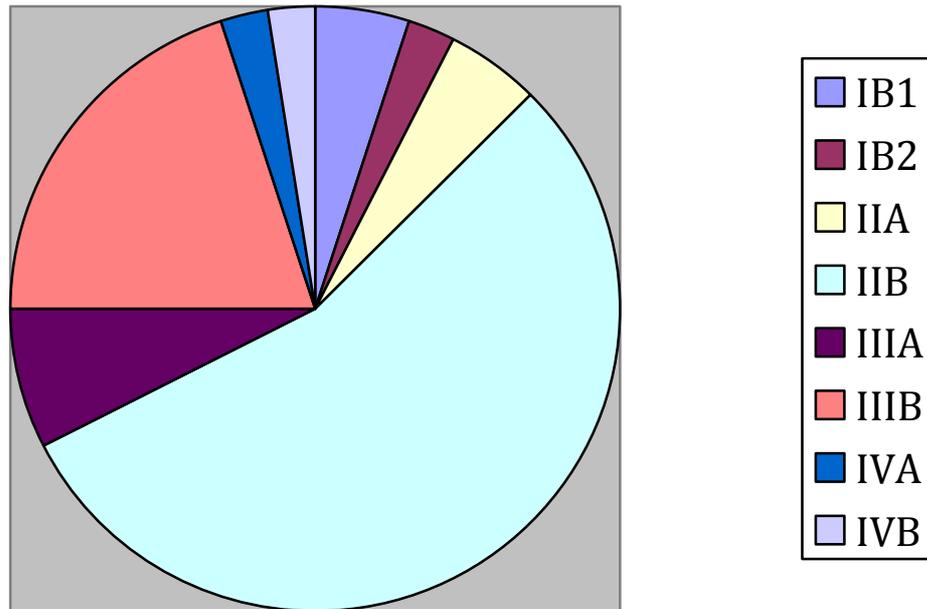


Abbildung 14: Verteilung des klinischen FIGO-Stadiums.

## 3.2 Staginguntersuchungen

### 3.2.1 Bildgebende Diagnostik

Vor Beginn der Radiochemotherapie erhielten alle Patientinnen eine Computertomographie des Abdomens und eine Röntgen-Thorax-Untersuchung, um pulmonale und hepatische Fernmetastasen auszuschließen.

### 3.2.2 Transperitoneale laparoskopische pelvine und paraaortale Lymphonodektomie

Bei 29/40 Patientinnen (72,5%) erfolgte ein prätherapeutisches laparoskopisches transperitoneales Staging mit einer systematischen pelvinen und paraaortalen Lymphonodektomie sowie Biopsieentnahmen aus dem vesikozervikalen Septum und Spülen des Intraoperitonealraumes. Die Technik ist ausführlich beschrieben worden (73). Dabei wurden bei den Patientinnen pelvin vier bis 47 Lymphknoten disseziert (Mittelwert 18, Median 17,5). 16/29 Patientinnen (55%) wiesen histologisch gesicherte pelvine Lymphknotenmetastasen auf (pN1). In der Paraaortalregion wurden von drei bis 42 Lymphknoten (Mittelwert 14, Median 14) exstirpiert. 9/29 (31%) Patientinnen wiesen histologisch gesicherte paraaortale

Metastasen auf (pM1 (LYM)). 13/29 Patientinnen (45%) wiesen weder Metastasen in den pelvinen noch in den paraaortalen Lymphknoten auf (pN0 pM0 (LYM)). Ein positiver Lymphknotenstatus in den pelvinen Lymphknoten und gleichzeitig ein negativer in den paraaortalen Lymphknoten (pN1 pM0 (LYM)) ist bei 6/29 (21%) Patientinnen in den histologischen Beurteilungen zu finden. Bei 9/29 (31%) Patientinnen wurden Metastasen in den sowohl pelvinen als auch in den paraaortalen (pN1 pM1 (LYM)) Lymphknoten histologisch gesichert. Eine Patientin (3,45%) hatte so genannte Skipmetastasen paraaortal (pN0 PM1 (LYM)). Bezüglich des stadienabhängigen Lymphknotenstatus sei auf die Tabelle 2 verwiesen.

Tabelle 2: Pelviner und paraaortaler Lymphknotenstatus und klinisches FIGO-Stadium (pN= pelvine Lymphknoten; pM (LYM): paraaortale Lymphknoten: 1-befallen, 0-nicht befallen, X-nicht untersucht).

FIGO Stadium	Pelviner und paraaortaler Lymphknotenstatus					Gesamt
	pNXpMX (LYM)	pN0pM0 (LYM)	pN1pM0 (LYM)	pN1pM1 (LYM)	pN0pM1 (LYM)	
IB1 (n=2)		1	1			2
IB2 (n=1)				1		1
IIA (n=2)				2		2
IIB (n=22)	4	9	5	4		22
IIIA (n=3)	2			1		3
IIIB (n=8)	4	3		1		8
IVA (n=1)	1					1
IVB (n=1)					1	1
<b>Gesamt (n=40)</b>	11	13	6	9	1	40

### 3.3 Perkutane Strahlentherapie

#### 3.3.1 Verwendete Zielvolumendefinition

Das Volumen, das mit der verschriebenen Dosis versorgt werden soll, wird Zielvolumen („Target Volume“) genannt.

##### 3.3.1.1 Gross Target Volume (GTV)

Das GTV beschreibt den in den bildgebenden Verfahren sichtbaren makroskopischen Tumor. Das GTV ist Teil des nachfolgend beschriebenen klinischen Zielvolumens („Clinical Target Volume“) (74).

##### 3.3.1.2 Clinical Target Volume (CTV)

Das CTV berücksichtigt neben dem makroskopischen Tumor die mikroskopische Tumorausbreitung in die Umgebung. Das CTV inkludiert die pelvinen bzw. paraaortalen Lymphabflußwege zuzüglich fünf Millimeter in alle Richtungen. Das

CTV enthält das GTV.

### 3.3.1.3 Planning Target Volume (PTV)

Das PTV umschließt das CTV und berücksichtigt zusätzlich durch Zugabe von einem Zentimeter in allen Ebenen die möglichen Lagerungsungenauigkeiten (sog. Set up Errors), die Patientenbewegungen sowie die Organbewegungen. GTV und CTV sind Teil des PTV. Ziel der Zugabe des Sicherheitssaumes ist die sichere Umschließung des klinischen, also tumortragenden Zielvolumens mit der verschriebenen Dosis (Abbildung 15).

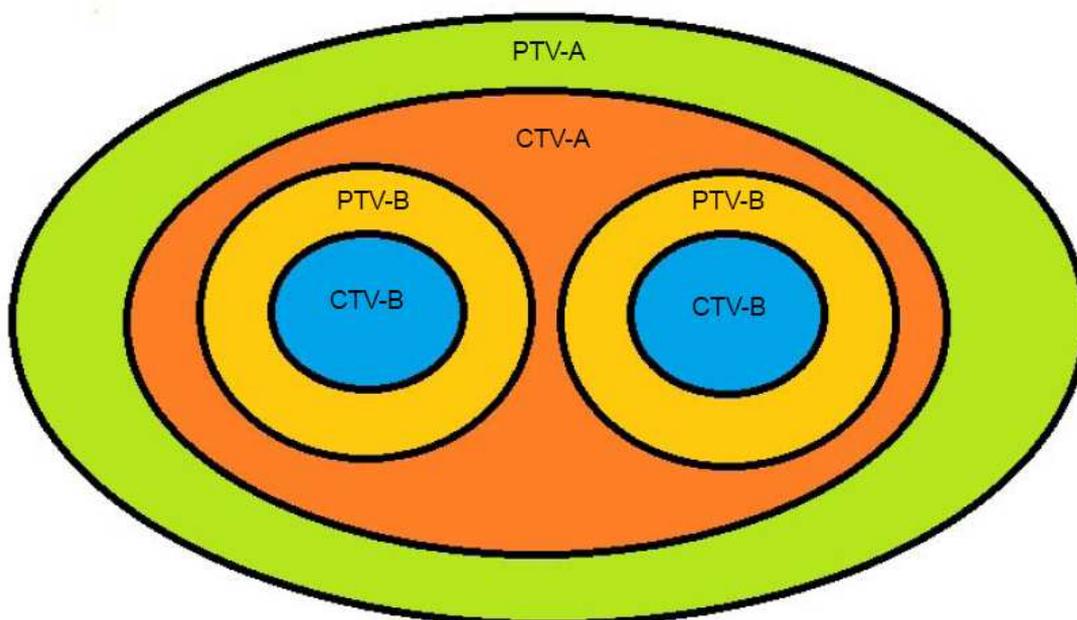


Abbildung 15: Definition von Planungszielvolumen (PTV), klinischem Zielvolumen (CTV) und Tumervolumen (GTV).

### 3.3.2 Volumenkonzept: Simultan integrierter Boost (SIB-Konzept)

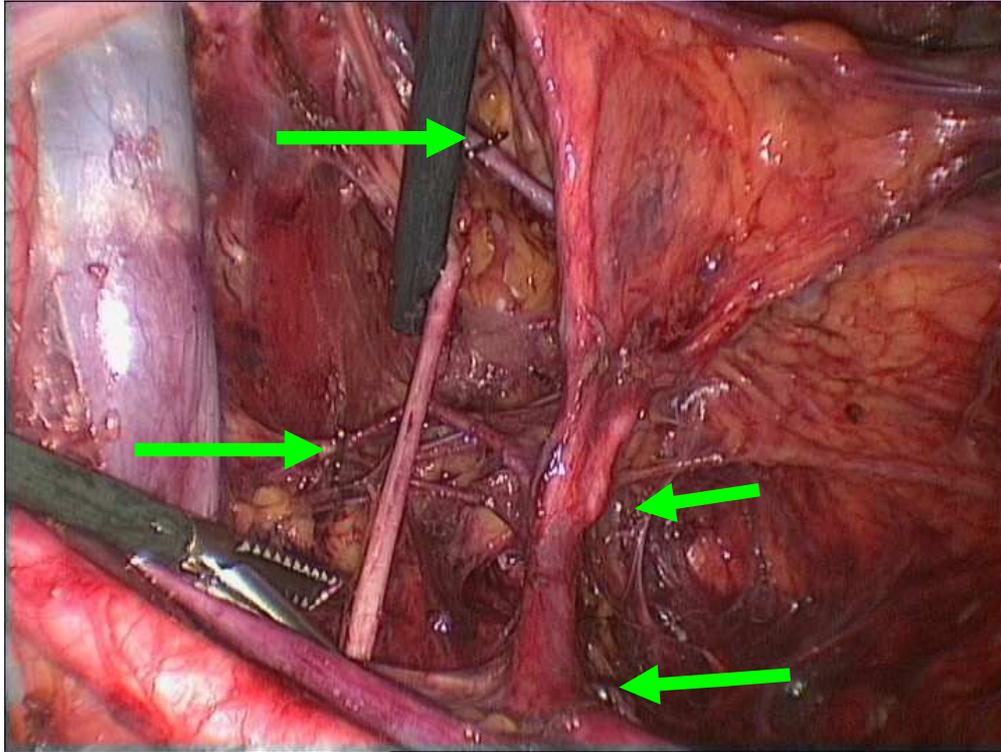
Hintergrund des Konzeptes sind die hohe lokalen Rezidivraten, wobei lokoregionäre Rezidive überwiegen (75, 76, 77, 68). Dabei wurde die Tumorregion mittels perkutaner Strahlentherapie und der Kombination mit der intrazervikalen Brachytherapie mit einer suffizienten Dosis versorgt. Die Region der Parametrien bis zur Beckenwand stellt ebenfalls eine Region mit hohem Rezidivrisiko dar und sollte dementsprechend mit einer höheren Dosis abgedeckt werden. Das Wissen um die Rezidivlokalisationen wurden jeweils Zielvolumina mit geringerem (CTV- und PTV-

A) und höherem (CTV- und PTV-B) Rezidivmuster definiert (Abbildung 15, Tabelle 3).

**Tabelle 3: Konzepte der Zielvolumina**

Tumor-Volumen (GTV)	sichtbare/palpable Tumormasse
1. Klinisches Zielvolumen (CTV-A)	Primärtumor und pelvine (bei Befall paraaortale LK)
2. Klinisches Zielvolumen (CTV- B)	Parametranregion bds.
1. Planungszielvolumen (PTV-A)	CTV-A + 1cm: (berücksichtigt Bewegung des Patienten und Unsicherheit bei der Reproduzierung der Lagerung von Fraktion zu Fraktion)
2. Planungszielvolumen (PTV-B)	CTV-B+1cm: (berücksichtigt Bewegung des Patienten und Unsicherheit bei der Reproduzierung der Lagerung von Fraktion zu Fraktion)

Da es keine einheitliche Definition der Parametrien bzw. der Parazervikalregion gibt, wurden im Rahmen des laparoskopischen Stagings anatomisch definierte Grenzen dieser Region mit höherem Lokalrezidivrisiko clipmarkiert (Abbildung 16).



**Abbildung 16: Standardisierte Grenzen der parametranen Region (Pfeilmarkierungen).**

Die Clips wurden während des laparoskopischen Stagings definiert platziert: Die kraniale Grenze der parametranen Region wurde durch die Bifurkation der Arteria iliaca externa und Arteria iliaca interna definiert, medial der Interna. Die kaudale Grenze markiert nach unten die Vena obturatoria. Die mediale Grenze ist bestimmt durch die Kreuzung der Arteria uterina mit dem Ureter. Lateral bildet die Faszie des Muskulus iliopsoas die Begrenzung.

### **3.3.3 Dosiskonzept**

#### **3.3.3.1 Dosiskonzepte der Zielvolumina**

Das klinische Zielvolumen (PTV-A) wurde in 28 Fraktionen mit 1,8 Gy Einzeldosis bis zu 50,4 Gy Gesamtdosis in 28 Fraktionen mit fünf Fraktionen pro Woche bestrahlt. Das PTV-B wurde bei gleicher Fraktionszahl mit einer Einzeldosis von 2,12 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 59,36 Gy belegt (Abbildung 17). Bei Patienten mit negativen paraaortalen Lymphknoten wurde die obere Feldgrenze in Höhe von Zwischenraum LWK4/LWK5 definiert.

Bei paraaortalem Befall wurde diese Region in das Zielvolumen (CTV-A) bis auf Höhe der Nierengefäße aufgenommen (Abbildung 18).

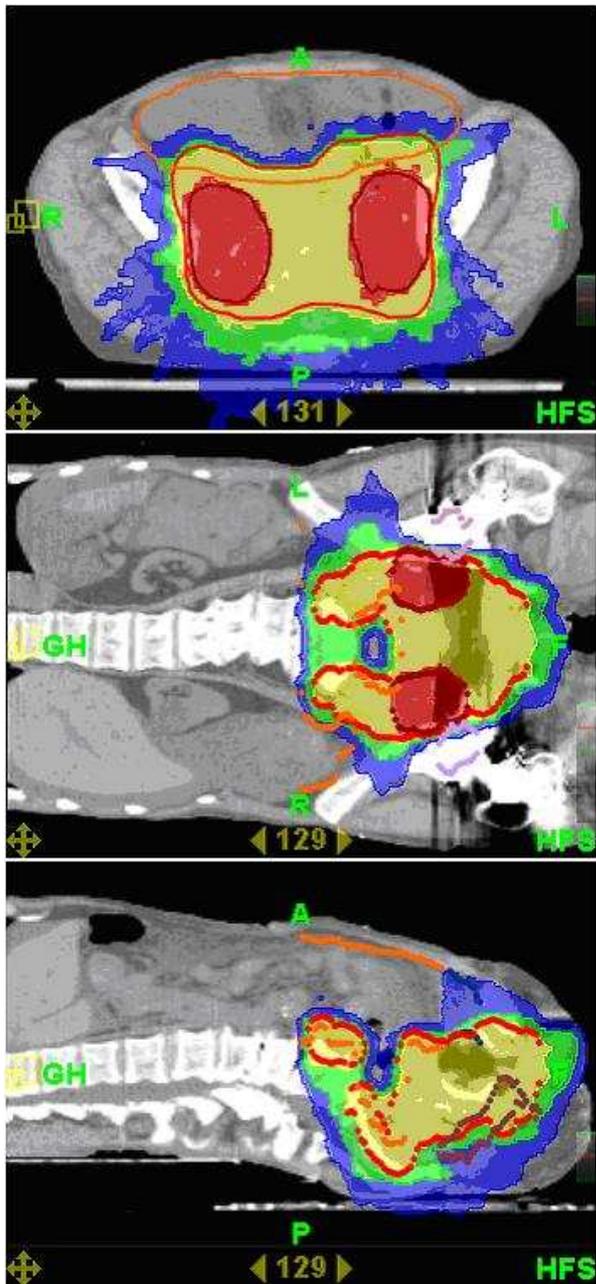
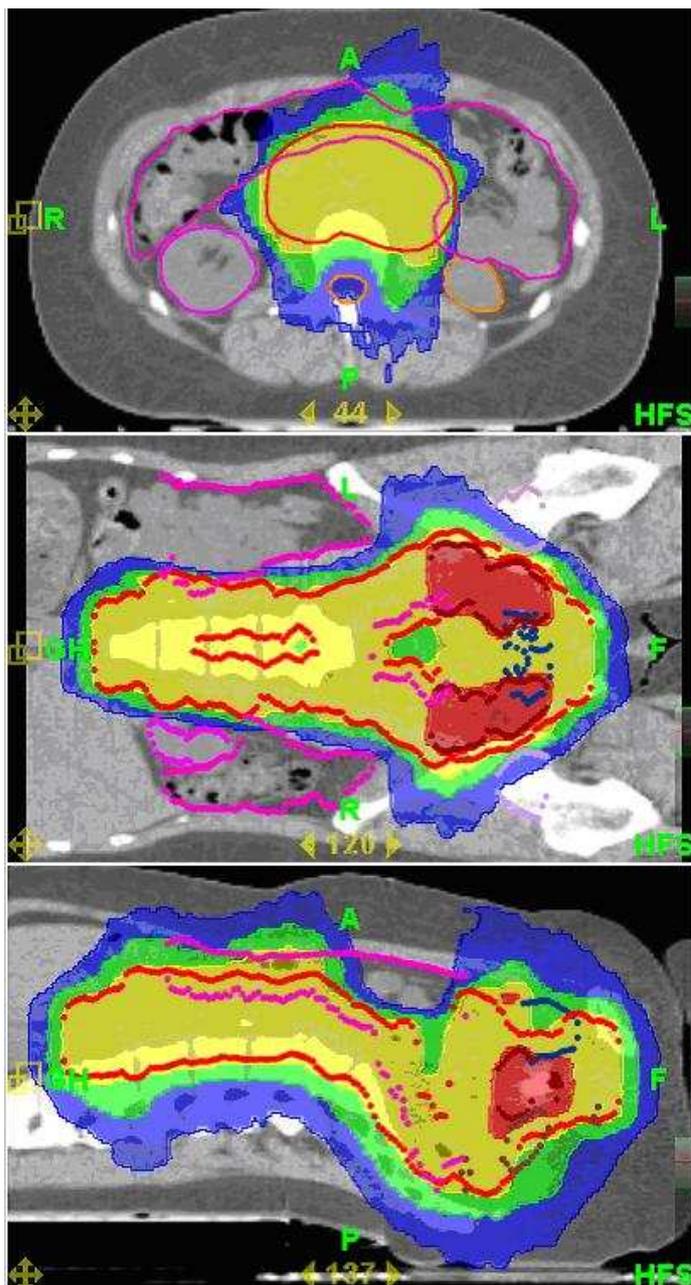


Abbildung 17: Darstellung der Dosisverteilung in den einzelnen Subvolumina: 1,8 Gy Einzeldosis im PTV A (gelb); 2,12 Gy Einzeldosis im PTV-B (rot).



**Abbildung 18: Zielvolumina bei histologisch gesicherten paraaortalen Lymphknoten („Extended Field“).**

Als Planungsvorgaben wurden sowohl für das PTV-A als auch das PTV-B definiert, dass 95% des Zielvolumens mit einer Dosis erfasst werden müssen, die mindestens 95% der verschriebenen Dosis entspricht. So war die Minimalanforderung für das PTV-A, in 95% des Volumens mindestens 47,88 Gy, in 95% des Volumens von PTV-B mindestens 56,36 Gy zu erreichen.

### 3.3.3.2 Dosiskonzept Risikoorgane

Die Definition der Dosisvorgaben hat entscheidenden Einfluss auf das Planungsergebnis bei der inversen Bestrahlungsplanung. Als oberstes Ziel wurde die PTV-Abdeckung wie in 3.3.3.1 beschrieben, definiert. Auf der Basis der Häufigkeit von gastrointestinalen Beschwerden und Nebenwirkungen, wurde als zweites Planungsziel die maximale Dünndarmschonung gewählt. Dazu wurden folgende Dosis-Volumen-Vorgaben (sog. „Dose Constraints“) definiert.

**Tabelle 4. Planungsvorgaben für die Risikoorgane.**

<b>Risikoorgane</b>	<b>Planungsvorgaben (Dose Constraints)</b>
Dünndarm	V45<20%, V20<40%; Dmean <30 Gy
Rektum	V40<70%, V50<50%
Harnblase	V30<60%; V50< 30%
Hüftköpfe	D mean<40 Gy

Als nachrangig wurden Rektum-, Blasen- und Hüftkopfbelastung angesehen.

### 3.3.4 Bestrahlungsplanung

#### 3.3.4.1 CT-Planung

Alle Patientinnen erhielten ein Planungs-CT (CT-Scanner LightSpeed ®, GE Healthcare, General Electric Company, NYSE, GE) in Rückenlage nach i.v.-Applikation eines Kontrastmittels (Xenetix 350®). Im Falle der paraaortalen Beteiligung wurden die CT-Scans vom Zwerchfell bis Trochanter minor mit einer Schichtdicke von 3,75 mm durchgeführt. Bei negativen paraaortalen Lymphknoten wurde ein CT-Scan von dem zweiten Lendenwirbelkörpers bis zum Trochanter minor durchgeführt. Die Planungs-CT wurde mit Lagerungshilfen (Fußfix, Kniefix) auf einem sog. Kombiboard in einer Rückenlage angefertigt. Die Planungs-CT erfolgte mit einer gefüllten Harnblase. Mithilfe der MV-CT wurde die Füllung der Blase täglich kontrolliert.

#### 3.3.4.2 Definition von Risikoorganen

Nach Empfehlungen der Internationalen Kommission für Radiologische Einheiten und Maße (ICRU), Bericht 50 (ICRU 50, 1993) wurden die Risikoorgane in allen

axialen CT-Schichten abgegrenzt (74): die Harnblase, Rektum bis zum Sigmoid, Dünndarm (gesamte Peritonealhöhle außer Lymphknoten und Muskeln). Die Dünndarmeskanturierung erfolgte nach kranial bis zwei Schichten oberhalb der letzten PTV-Schicht.

### **3.3.4.3 Erhobene Parameter**

In der angelegten Datenbank wurden folgende physikalische Parameter dokumentiert: Feldlänge, Pitch, Modulationsfaktor, Bestrahlungsdauer. Für die Zielvolumina PTV-A und PTV-B wurden minimale ( $D_{min}$ ), maximale ( $D_{max}$ ), mittlere Dosis ( $D_{mean}$ ) sowie die Dosis (Gy) in 1% des Volumens ( $D_{1\%}$ ), die Dosis in 95% des Volumens ( $D_{95\%}$ ) und das Volumen, das mit 110% der Dosis belastet wird ( $V_{110\%}$ ), dokumentiert.

Die interessierenden Parameter der Risikoorgane sind für den Dünndarm, für die Harnblase und für den Rektum die Subvolumina, die mit 10, 20, 30, 40, 45, 50 Gy belastet wurden ( $V_{10-50}$ ), außerdem  $D_{max}$ ,  $D_{min}$ ,  $D_{mean}$ ,  $D_{1\%}$  und  $V_{110}$ .

Für die Hüftköpfe sind das die Subvolumina die mit 45 und 50 Gy belastet wurden und  $D_{mean}$ .

Bei Patientinnen mit Extended Field Bestrahlung erfolgte ebenfalls die Berechnung und Dokumentation der Nierendosis seitengetreunt: die Subvolumina, die mit jeweils 20 Gy und 30 Gy bestrahlt wurden.

### **3.3.4.3 Planerstellung**

Die Pläne mit einem inversen Planung-System erstellt (TomoTherapy Inc., Madison, WI). Die CT-Datensätze wurden vom Eclipse®-Planungs-System (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA) an die Tomotherapie Workstation übertragen. Die Bestrahlungspläne wurden für die Feldlänge von 5 cm, einem Pitch von 0,3 und einem Modulationsfaktor von im Mittel 2,94 berechnet.

Im Planungszielvolumen (PTV) sollten mindestens 95% der verschriebenen Dosis erreicht werden. Erstes Ziel an den Risikoorganen war, die Belastung des Dünndarmes so gering wie möglich zu halten. Für die Femurköpfe, Rektum und Blase wurden die üblichen Dose-Constraints verwendet (Tabelle 4).

### **3.4 Afterloading / Brachytherapie**

#### **3.4.1 Planung**

Für die Brachytherapie erfolgte die Planung an einem speziellen Planungssystem (Varian, Palo Alto, CA). Sie wurde mittels Ir-192-HDR-Brachytherapie (BrachyPlanning) auf der Grundlage eines Becken-MRT zum Zeitpunkt der Brachytherapieplanung. Ziel war, den im MRT sichtbaren Tumor mit 5 Gy Isodose zu umschließen. Bei allen Patienten wurden CT- und MRT-kompatible Ring-Stift-Systeme mit einem Rektumretraktor verwendet (Varian, Palo Alto, CA). Die Scheide wurde gründlich tamponiert, um die rektale Dosis zu verringern. Orthogonale Röntgenaufnahmen wurden durchgeführt, um eine reproduzierbare Geometrie der Applikatoren zu gewährleisten. Ziel war es, Nennwert der maximalen Dosis für den Mastdarm und Blase von fünf Fraktionen Brachytherapie unter 20 Gy zu halten.

#### **3.4.2 Applikation und Durchführung**

Zur Vorbereitung auf die Brachytherapie wurde jeder Patientin in Narkose eine sog. Hülse in den Zervikalkanal gelegt und mit zwei Nähten portionah fixiert. Somit konnte die Therapie ohne wiederholte Dilatationen der Zervix durchgeführt werden. Die Behandlungen erfolgten nach Gabe von 5 mg Dormicum i.v. und 10 mg Dipidolor i.v. zur Schmerzlinderung unter Überwachung der Sauerstoffsättigung und der Herzfrequenz. In die Hülse wurde der Stiftapplikator gelegt, der im nächsten Schritt mit dem Ringapplikator konnektiert wurde. Zur Minimierung der Rektumbelastung wurde ein Rektumretraktor verwendet. In das Rektum wurde eine Meßsonde (AM6) zur Dokumentation der Rektumdosis eingelegt. Danach erfolgte die Anlage eines Harnblasenkatheters, der Katheter wurde mit 7 ml Flüssigkeit geblockt, welche zur Hälfte aus Kontrastmittel, zur Hälfte aus Wasser bestand. Dieses Vorgehen ermöglichte das Auffinden in der sich anschließenden Röntgenkontrolle. Zur Behandlung wurden MRT- und CT-kompatible Stiftapplikatoren von 4 bzw. 6 cm Länge und Ringapplikatoren verwendet, die entsprechend der Patientenanatomie eine Winkelung von 30, 45 bzw. 60 Grad aufwiesen. Der Durchmesser des Ringapplikators betrug 24 mm. Es wurden eine bis zwei Fraktionen mit je 5 Gy Einzeldosis mit einem Abstand von mindestens 72 Stunden bis zu einer Gesamtdosis von 25 Gy durchgeführt. Eine typische Dosisverteilung zeigt die Abbildung 19.

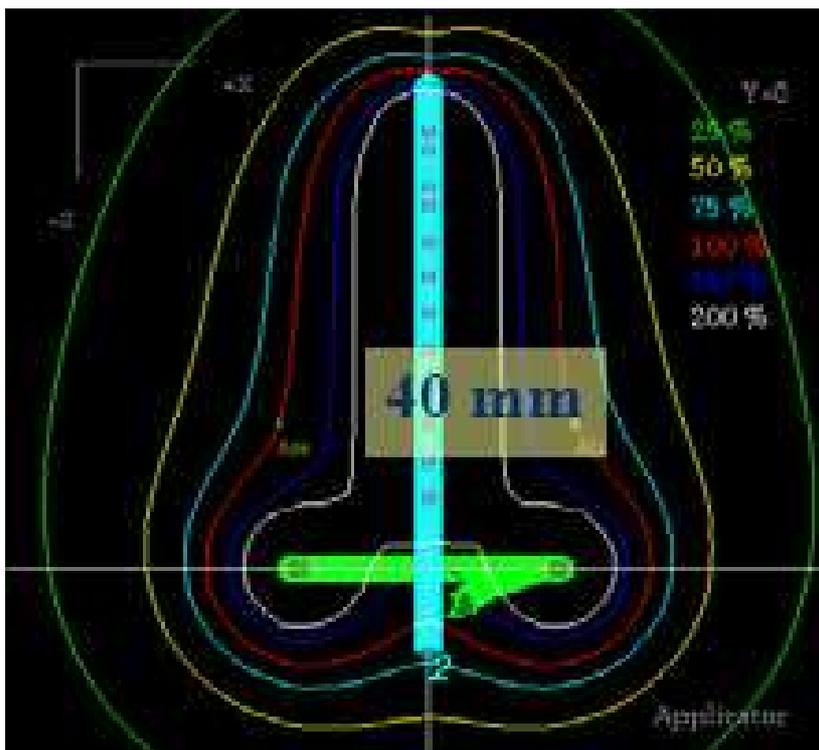


Abbildung 19: Dosisverteilung unter Verwendung von Ring-Stift-Applikators.

### 3.5 Studiendesign

Es handelt sich um eine prospektive Erhebung und Analyse von hämatologischer, gastrointestinaler und urogenitaler Akuttoxizität unter Radiochemotherapie von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinomen im Rahmen der Implementierung eines neuen Dosis-Volumen-Konzeptes in Verbindung mit der Einführung einer neuen Bestrahlungstechnik unter Verwendung der Tomotherapie.

### 3.6 Erhebung der strahlentherapieassoziierten Akutnebenwirkungen

Die akute Toxizität wurde bei allen Patientinnen einmal wöchentlich während der Radiochemotherapie nach Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE3.0) dokumentiert (78). Die Studie wurde von der institutionellen Ethikkommission genehmigt.

### 3.7 Systematische Literaturanalyse

Im Rahmen der inhaltlichen Untermauerung und Einordnung der erhobenen Daten und zur Planung des hier vorgestellten Konzeptes wurde eine systematische

Literaturanalyse von 1990 bis 2010 durchgeführt. Als Datenquellen wurden die folgenden elektronischen Datenbanken genutzt: PubMed: Medline und PreMedLine (National Institute of Health, USA), Medizinische Datenbanken im Internet: ScienceDirect, SpringerLink, UpToDate. Des weiteren erfolgte eine umfangreiche Internet-Suche. Die verwendeten Suchwörter waren: cervical cancer, dose, dose escalation, toxicity, acute, 3D radiation, chemoradiation, intensity modulated radiotherapy, simultaneous boost concepts, technique, radiotherapy, helical tomotherapy. Zusätzlich wurden sehr fokussiert die gängigen englisch- und deutschsprachigen Fachzeitschriften im Sinne einer Handsuche durchsucht.

### **3.8 Statistik**

Alle Planungsparameter der Dosis-Volumen-Histogramme wurden in einer Excel-Datei (Microsoft Office Excel 2003) dokumentiert und bearbeitet. Für die Auswertung erfolgte eine deskriptive Statistik für die interessierenden Volumina (V10, 20, 30, 40, siehe 4.2) und die entsprechenden Dosen. Dabei wurden Mittelwerte, Medianwerte, Streubreite und ggf. Standardabweichungen berichtet. Die Berechnung erfolgte mit Hilfe des Microsoft Office Excel 2003.

### **3.9 Software**

Als Datenbank für die erhobenen Daten aus den Patientenakten wurde Excel (Microsoft Office 2003) verwendet. Zum Verfassen des Textes wurde Textbearbeitungsprogramm Word (Microsoft Office 2003) verwendet. Zur Software für die statistischen Berechnungen siehe Kapitel 3.8.

## **4 Ergebnisse**

### **4.1 Durchführung der perkutanen Strahlentherapie**

#### **4.1.1 Qualitätssicherung**

##### **4.1.1.1 Maschinenbezogene Qualitätssicherung**

Bei der Tomotherapie handelt es sich um ein neues Therapieverfahren, das aufgrund seiner komplexen Technik einen hohen Wartungs- und Qualitätssicherungsaufwand erfordert. Durch die Herstellerfirma des Tomotherapiegerätes erfolgt eine wöchentliche Wartung. Bestandteil dieser Wartung ist zum Beispiel die Messung von Profilen des Bestrahlungsfeldes zur Kontrolle der geometrischen Genauigkeit der Anordnung. Neben den Routine-Wartungen und der Instandhaltung des Beschleunigers durch speziell ausgebildetes Personal wird auch in der Klinik ein umfangreiches Qualitätssicherungsprogramm zur Gewährleistung einer optimalen Therapie durchgeführt.

Die tägliche auf die Parameter der Tomotherapie-Anlage gerichtete Qualitätssicherung beinhaltet nachfolgende Schwerpunkte. In einem Messphantom werden in unterschiedlicher Tiefe zwei Ionisationskammern positioniert, so dass man nach abstrahlen einer statischen Bestrahlungsprozedur eine Aussage zur Absolutdosis und zur Strahlenenergie erhält. Des weiteren wird jeweils für eine vorgegebene Feldlänge eine dynamische Bestrahlung durchgeführt und dabei die Dosis gemessen. Die möglichen Feldlängen von 1 cm, 2,5 cm und 5 cm werden dabei im Wechsel bestrahlt. Zur täglichen Kontrolle gehören auch die Überprüfung der beiden Lasersysteme und ein MV (Megavolt)-CT-Matching zur Bestimmung der Behandlungsgenauigkeit.

##### **4.1.1.2 Patientenbezogene Qualitätssicherung**

Außer der Maschinen bezogenen Qualitätssicherung sind Prozeduren für die individuelle Patientenbestrahlung notwendig. Hierzu wird der Bestrahlungsplan eines jeden Patienten vor Beginn der Therapie auf ein Phantom übertragen und die Dosisverteilung berechnet. Dieser so genannte QA („Quality Assurance“)-Plan wird dann im Tomotherapiegerät am Phantom bestrahlt. Im Phantom befinden sich währenddessen ein Film und eine Ionisationskammer zur Bestimmung der

tatsächlich applizierten Dosis. Nach erfolgter Bestrahlung können nun die in der Filmebene entstandene Dosisverteilung mit der berechneten im Bestrahlungsplan verglichen werden. Die in der Ionisationskammer gemessene Absolutdosis wird ebenfalls mit der für diesen Ort erwarteten Dosis verglichen (Abbildungen 20 und 21). Sind die erhaltenen Resultate innerhalb der geforderten Toleranz kann die Bestrahlung für den Patienten frei gegeben werden.

Ein weiterer Bestandteil im Rahmen der Patienten bezogenen Qualitätssicherung ist natürlich auch die tägliche Durchführung eines MV-CT und der Vergleich der aktuell erzeugten Bilder mit denen, die die Grundlage für die Bestrahlungsplanung waren. Nach dem Matching, dem Überlagern der Bilder und der Durchführung der erforderlichen Korrekturen zum Erhalt annähernd deckungsgleicher Bilder, werden die notwendigen Lagerungskorrekturen auf den Behandlungstisch übertragen. Erst danach kann die Bestrahlung durchgeführt werden.

Die vorgestellten Schritte im Rahmen der Qualitätssicherung zeigen, dass nur durch die Tätigkeit aller in der Strahlentherapie beteiligten Berufsgruppen (Ärzte, MTRA und Physiker) eine für den Patienten optimale Therapie durchgeführt werden kann.

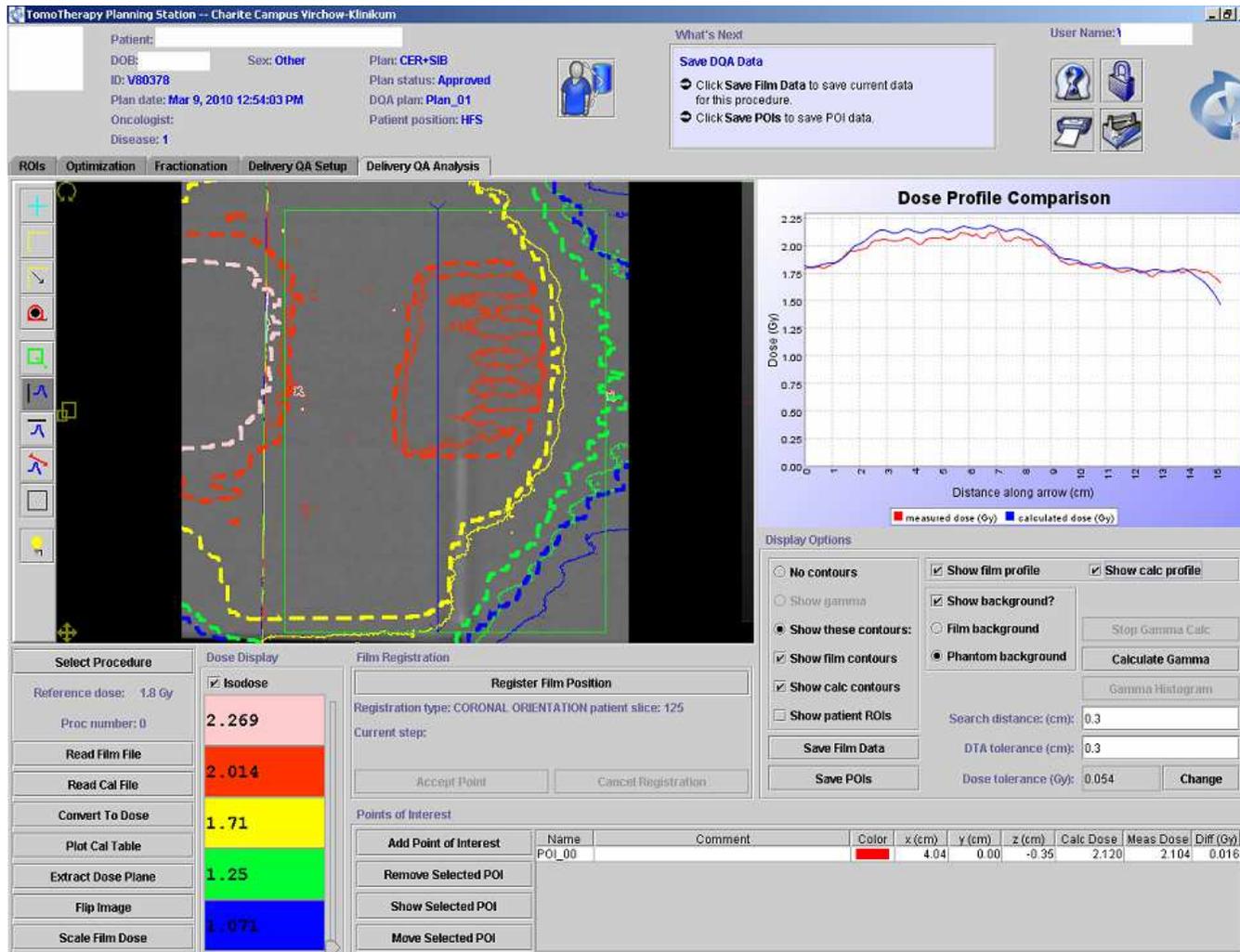


Abbildung 20: Das Dosisprofil im Rahmen der patientenbezogenen Qualitätssicherung. Auf dem Diagramm sind ausgerechnete (blau) 2,120 Gy und gemessene (rot) 2,104 Gy mit einer Differenz von 0,016 Gy dargestellt.

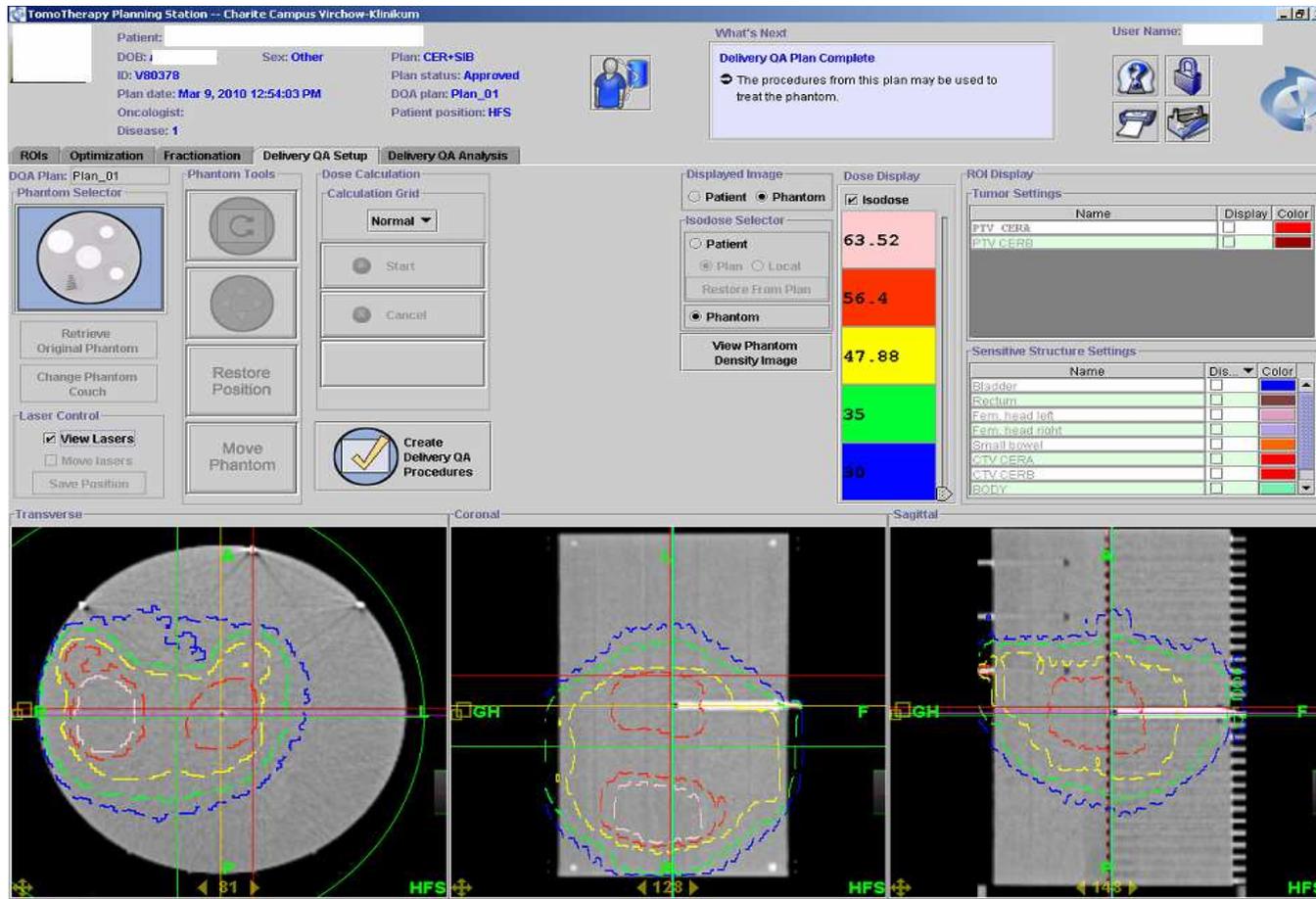


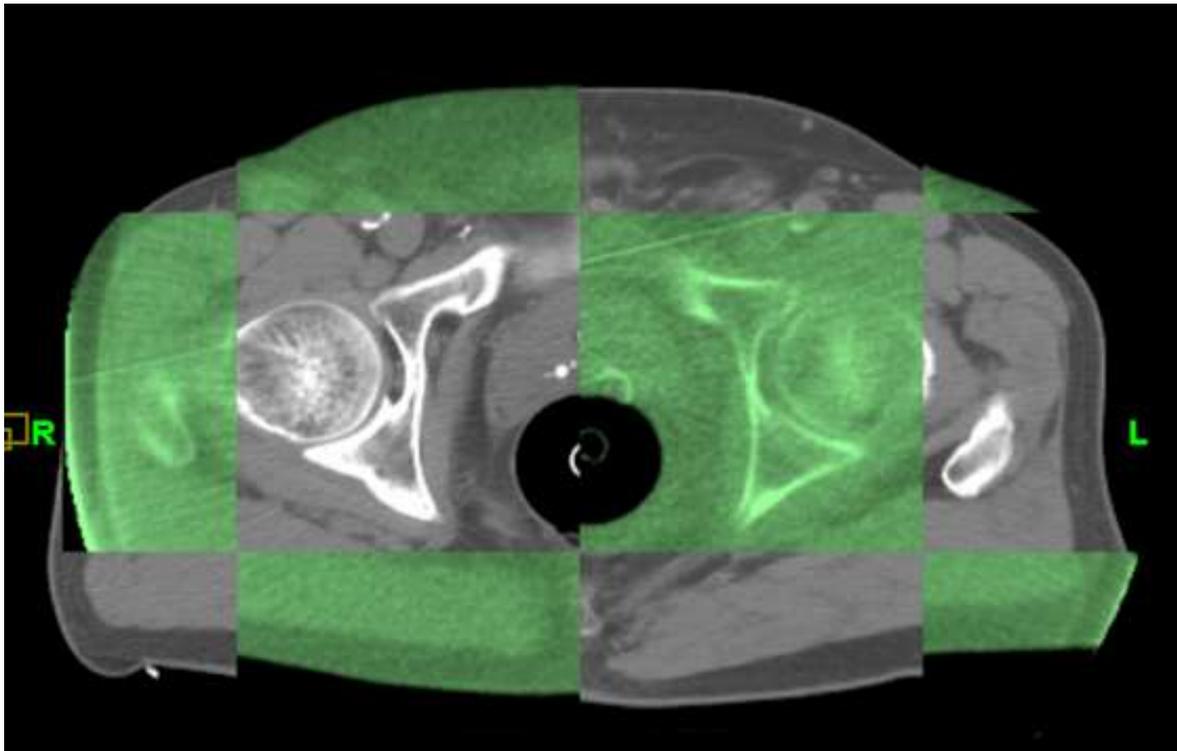
Abbildung 21: QA-Setup.

#### **4.1.1.3 Durchführung der Behandlung**

Nach Fertigstellung und Evaluation des Bestrahlungsplanes und der Dokumentation der die Anforderungen erfüllenden Qualitätssicherung erfolgt die erste Bestrahlung der Patientin. Zunächst wird die Patientin auf dem Behandlungstisch gelagert (Abbildung 22). Die Raumlasersysteme werden mit den Anzeichnungen auf der Patientenhaut in Übereinstimmung gebracht. Im Anschluss wird mittels MV-CT eine diagnostische Aufnahme erzeugt, die mit dem eingelesenen CT-Datensatz der jeweiligen Patientin in Übereinstimmung gebracht wird. Dabei können Abweichungen in allen Raumebenen auftreten, die vor Bestrahlungsbeginn korrigiert werden. Dies ist in der Abbildung 23 dargestellt.



**Abbildung 22: Patientenlagerung während der Brachytherapie. Kontrolle der Applikatoren mittels C-Bogen. (mit Erlaubnis der Patientin).**



**Abbildung 23:** „Matchen“ des 3D-kV-Planungs-CT (grau) mit dem aktuellen MV-CT (grün).

Nach Ausgleich der Abweichungen wird die Bestrahlung ausgelöst. Die Bestrahlungszeit ist von vielen technischen Parametern und von der Größe des Zielvolumens abhängig und betrug für die behandelten Patientinnen im Mittel 434 Sekunden.

## **4.2 Dosis-Volumen-Histogramm (DVH)-Parameter**

### **4.2.1 Dosisvolumen-Parameter der Zielvolumina**

#### **4.2.1.1 PTV-A**

Die mittlere Dosis im PTV-A betrug 50,37 Gy, die D95% wurde im Mittel mit 48,4 Gy belegt, was 96% der verschriebenen Dosis von 50,4 Gy entspricht. Somit wurden die im Abschnitt 3.3.3.1 beschriebenen Planungsvorgaben erfüllt. Die maximale Dosis betrug 101,4% der verschriebenen Dosis, die mittlere Dosis betrug 99%. Überdosierungen von 110% traten im Mittel in sehr kleinen Volumina (3,31 ml) auf.

#### **4.2.1.2 PTV-B**

Die mittlere Dosis im PTV-B betrug 59,24 Gy, die D95% wurde im Mittel mit 56,98 Gy belegt, was 96% der verschriebenen Dosis von 59,36 Gy entspricht. Somit wurden die im Abschnitt 3.3.3.1 beschriebenen Planungsvorgaben erfüllt. Die

maximale Dosis betrug 105,3% der verschriebenen Dosis, die mittlere Dosis betrug 99,8%. Überdosierungen von 110% traten in keinen Volumina auf.

#### **4.2.2 DVH-Parameter Risikoorgane**

Für alle Patientinnen liegen vollständige Datensätze vor. Für alle Patientinnen wurden in 10-Gy-Schritten die Subvolumina in % des Gesamtvolumens (Dünndarm, Harnblase und Rektum) definiert, die mit einer definierten Dosis von 10-40 Gy, zusätzlich mit 45 und 50 Gy belastet wurden (V10, 20, 30, 40, 45, 50). Die mittlere Dosis (Dünndarm, Harnblase und Rektum) wurde berechnet. Die maximale Dosis, mit der 1% des Volumens bestrahlt wurde (Dünndarm, Harnblase und Rektum) liegt vor (D1%). Für die beiden Hüftköpfe liegen Mittelwerte für V45 und V50 und die mittlere Dosis vor.

##### **4.2.2.1 DVH-Parameter Dünndarm**

Das Dünndarmvolumen variierte stark von Patientin zu Patientin und betrug 413,5 - 4442,77 ml, im Mittel 1763,73 ml. Die mittlere Bestrahlungsdosis des Dünndarms, bewegte sich zwischen 20,37 und 42,98 Gy und lag im Mittel bei 28,52 Gy, (Median 25,15±6,22 Gy). Die maximale Dosis in 1% des Dünndarmvolumens (D1%) betrug 40,8 Gy bis 59,7 Gy, im Mittel 53,37 Gy (Median 52,75±3,5 Gy). Mit 10 Gy (V10) wurden im Mittel 98,58% des Volumens belastet, wobei der Medianwert 98,97±2,75% betrug (85,47-100%). Das prozentuale Volumen des Dünndarms, der mit 20 Gy (V20) belastet wurden, betrug im Mittel 75,06%. Im Median war er 74,4%±12,14%. Er reichte von 51,16% bis 96,00%. Die korrespondierenden Werte für die V30 waren 44,34%, 39,63±15,95%, von 15,45% bis 74,89%; für V40 26,72%, 21,79±12,88%, von 1,38% bis 55,27%; für das Subvolumen V45 19,95%, 6,23±10,56%, von 0,09% bis 46,15%; für V50 8,79%, 6,97±6,27%, von 0% bis 27,65%.

##### **4.2.2.2 DVH-Parameter Harnblase**

Das mittlere Harnblasenvolumen betrug 135,42 ml und variierte von 17,59 ml bis 527,19 ml. Die mittlere Bestrahlungsdosis betrug 48,39 Gy (36,4 Gy bis 50,82 Gy, Median 49,43±3,08 Gy). Die mittlere D1% lag im Mittel bei 57,85 Gy (50,8 Gy bis 60,4 Gy, Median 58,4±2,61 Gy). 100% des Harnblasenvolumens wurden 10 Gy bestrahlt. Mit 20 Gy (V20) wurden im Mittel 99,96% (98,56% bis 100) des Volumens belastet, wobei der Medianwert lag bei 99,28±0,23%. Eine Dosis von 30 Gy (V30)

erhielten im Mittel 98,07% (78,16% bis 100%, Median 97,31±4,67%). Die korrespondierende Werte für V40 waren wie folgt: 86,0% (40,56% bis 100%, Median 83,19±15,13%), für das Subvolumen V45 75,25% (27,39% bis 99,96%, Median 76,68±19,2%), für V50 36,45% (2,98% bis 67,04%, Median 36,8±15,44%).

#### **4.2.2.3 DVH-Parameter Nieren**

Von den 40 behandelten Patientinnen erhielten 11 eine „Extended Field“ bzw. Paraaortalbestrahlung aufgrund histologisch nachgewiesener paraaortaler Lymphknotenmetastasen. Von diesen 11 Patientinnen wurden zusätzlich DVH-Parameter der Nieren erhoben. Die mittlere Nierendosis betrug 13,2 Gy (rechts) bzw. 13,4 Gy (links). Je 21% der rechten bzw. linken Niere wurden mit 20 Gy, lediglich 3% der rechten bzw. linken Niere wurden mit 30 Gy belastet. Die berichteten Werte sind Mittelwerte der 11 Patientinnen.

#### **4.2.2.4 DVH-Parameter Rektum**

Das Rektumvolumen zeigte interindividuell große Unterschiede und reichte von 28,35 ml bis 207,83 ml, im Mittel betrug es 65,7 ml. Die mittlere Dosis des Enddarmes betrug 47,94 Gy (31,59 Gy bis 51,03 Gy; Median 49,16±3,88 Gy). Die mittlere D1% betrug 56,38 Gy (50,7 bis 60,7 Gy) mit einem Median von 57,1±2,85 Gy. 100% des Rektumvolumens wurde mit 10 Gy belastet (V10=100%). Die mittlere V20 betrug 99,77% des Rektumvolumens, im Median 99,35±0,98% (93,99%-100%). Eine Dosis von 30 Gy erhielten im Mittel 97,45% (54,09 bis 100%, Median 98,17±7,76%). Die korrespondierenden Werte für V40 waren 86,12%, (29,94% bis 100%, 92,72±17,58%); für V45 73,9%, (18,82% bis 95,89%, 76,73±18,8%); für V50 34,23%, (5,12% bis 71,21%, 34,96±16,02%).

#### **4.2.2.5 DVH-Parameter Hüftkopf rechts**

Die mittlere Bestrahlungsdosis des rechten Hüftkopfes zeigte 28,71 Gy. Mit 45 Gy wurde im Mittel 1,64%, mit 50 Gy - 0,11% des Volumens des rechten Hüftkopfes belastet.

#### **4.2.2.6 DVH-Parameter Hüftkopf links**

Die mittlere Bestrahlungsdosis des linken Hüftkopfes fand sich bei 30,28 Gy. Mit 45 Gy wurde im Mittel 2,16%, mit 50 Gy - 0,24% des Volumens des linken Hüftkopfes bestrahlt.

### **4.3 Brachytherapie**

Das Afterloading erfolgte ab der 3. Woche der perkutanen Strahlentherapie, um die Rückbildung des Tumors unter der perkutanen Strahlentherapie auszunutzen und damit kleinere Afterloadingvolumina mit dem Ziel der Schonung der Risikoorgane zu generieren. Die Brachytherapie erfolgte an 1-2 Tagen der Woche im Abstand von 72 Stunden. Zur Vermeidung erhöhter Toxizitäten erfolgte an den Afterloadingtagen keine perkutane Therapie und es wurde keine Chemotherapie appliziert. Die Patientinnen wurden mittels 192-HDR-Brachytherapie (Fa. Nucletron) behandelt. Die Einzeldosis betrug 5 Gy tumorumschließend auf der Basis eines MRT des Beckens. 38/40 Patientinnen erhielten 5 Einzeldosen mit je 5 Gy (Gesamtdosis nominell 25 Gy), 1 Patientin erhielt 2x5 Gy und 1x6 Gy und brach dann die Therapie ab, eine weitere Patientin musste im Rahmen eines am ehesten paraneoplastischen Geschehens wegen intrazerebraler Blutungen nach Erreichen der perkutanen Dosis von 30,6 Gy sekundär hysterektomiert werden und erhielt keine Brachytherapie. Siehe dazu bitte auch Abschnitt 4.5.4.

#### **4.3.1 Summendosis in Risikoorganen**

Die mittlere gemessene Summendosis im Rektum betrug in allen Afterloadingapplikationen im Mittel 10,0 Gy (von 2,9 bis 23,9). Die mittlere Blasendosis im Blasenreferenzpunkt betrug 7,5 Gy (von 2,66 bis 23,2).

### **4.4 Therapiedauer**

Bei Einhaltung des Therapieschemas beträgt die Behandlung inklusive Wochenendtagen mindestens 38 Tage. Der Mittelwert der tatsächlichen Dauer der perkutanen Therapie einschließlich Brachytherapie lag bei 45 Tagen (23-55 Tage). Ausgeschlossen wurden zwei Patientinnen für die nachfolgende Darstellung. Bei einer Patientin erfolgten vier Brachytherapieapplikationen, bei einer weiteren Patientin erfolgte der Abbruch der perkutanen Strahlentherapie (siehe dazu Abschnitt 4.5.4). Die Verteilung der Gesamttherapiezeit kann man aus folgender Abbildung 24 entnehmen.

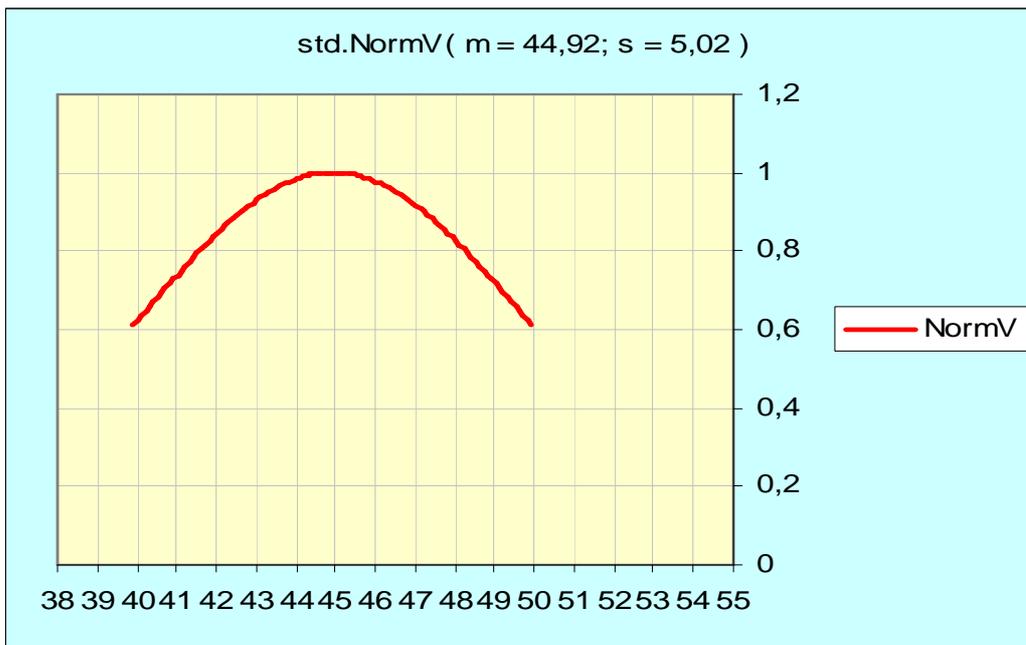


Abbildung 24. Normalverteilung der Therapiedauer.

## 4.5 Therapiebedingte Akuttoxizität

### 4.5.1 Körpergewicht

Bei 5/40 Patientinnen liegen keine Gewichtsangaben im Verlauf der Therapie vor. 3/40 Patientinnen wiesen nach Ende der Behandlung noch bzw. wieder ihr Ausgangsgewicht auf. Bei 29/40 (72,5%) Patientinnen waren im Verlauf der Therapie beim Vergleich der ersten und letzten Therapiewoche ein Gewichtsverlust von im Mittel 3,1 kg (0,5 bis 9 kg) zu verzeichnen. Nur 3/40 Patientinnen haben während der Therapie an Gewicht zugenommen, im Mittel 2,4 kg (1,2 bis 4,5 kg).

### 4.5.2 Allgemeinzustand

Der prä- und posttherapeutische Karnofsky-Index unterschied sich im Mittel nicht. Er betrug 90.

### 4.5.3 Hämatologischer Status zum Beginn der Therapie

#### 4.5.3.1 Anämie

Vor Beginn der Therapie hatten 31/40 Patientinnen einen verminderten Hämoglobinspiegel im Blut ( $Hb < 12g/dl$ ). 13/40 (32,5%) Patientinnen litten unter einer Anämie Grad 1 und 8/40 (20%) unter einer Anämie Grad 2. Die Werte der restlichen 19/40 (47,5%) Patienten lagen im Normbereich.

#### **4.5.3.2 Leukozytopenie**

Zum Therapiebeginn hatten 2/40 Patientinnen verminderte Leukozytenzahl im Blut (<4/nl). Jeweils eine Patientin litt unter einer Leukozytopenie Grad 1 und Grad 2. Die Werte der restlichen 38/40 (95%) Patienten lagen im Normbereich.

#### **4.5.3.3 Thrombozytopenie**

Bei einer Patientin wurde vor Therapiebeginn Thrombozytopenie Grad 1 registriert. Die Werte der restlichen 39/40 (97,5%) Patienten bewegten sich innerhalb des Normbereiches.

#### **4.5.4 Therapieabbrüche**

Patientenbedingte bzw. therapiebedingte Therapieabbrüche gab es nicht. Eine Patientin entwickelte nach einer Dosis von 30,6 Gy im Rahmen eines paraneoplastischen Syndroms multiple zerebrale Blutungen. Dies zog eine dreiwöchige intensivmedizinische Betreuung und damit verbundene Bestrahlungspause nach sich. Die Patientin erholte sich im Sinne einer Restitutio ad integrum. In Würdigung der radiobiologisch ungünstigen Therapiepause wurde im Rahmen der interdisziplinären Tumorkonferenz eine sekundäre Hysterektomie empfohlen, die durchgeführt wurde. Eine weitere Patientin wurde nach 32 Tagen nach Komplettierung der perkutanen Therapie nach lediglich vier Afterloading-Sitzungen auf eigenen Wunsch verlegt.

#### **4.5.5 Gastrointestinale Akuttoxizität**

Es wurde keine Toxizität Grad 4 und 5 beobachtet. Somit wurde keine Therapieverzögerung aufgrund der Akuttoxizität notwendig gewesen.

Die maximale Ausprägung des gastrointestinalen Nebenwirkungsprofils Grad 3 ist mit Diarrhoe und Nausea bei jeweils 1 Patientin (n=1/40; 2,5%) repräsentiert. Diarrhoe ist bei einer Patientin in der 4. Therapiewoche aufgetreten, 1 Woche später wurde bei ihr eine deutliche Besserung beobachtet. Im Verlauf ab der 6. Woche waren die Beschwerden vollständig zurückgebildet. Nausea wurde bei einer Patientin in der 3. Therapiewoche dokumentiert. Diese Patientin hatte solche Beschwerden allerdings im weniger ausgeprägten Ausmaß während der gesamten Behandlungsdauer mit Ausnahme der fünften Woche.

3,75% der Patientinnen hatten Akuttoxizitätserscheinungen Grad 2 im Magen-Darm-

Trakt. Diese Akuttoxizität ist mit Diarrhoe, Nausea, Vomitus und Obstipation repräsentiert.

25,75% der Patientinnen haben Akuttoxizität Grad 1 entwickelt. Die meisten Fälle beziehen sich dabei auf Nausea und Diarrhoe (n=20; 50% bzw. n=19; 47,5%).

Die Therapienebenwirkungen wie Obstipation, Perforation und Ulceration wurden nicht beobachtet. Die Ergebnisse der Akuttoxizität im Magen-Darm-Trakt sind in der Tabelle 5 detailliert dargestellt.

**Tabelle 5. Gastrointestinale Akuttoxizität.**

<b>Toxizität Grad</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>X</b>	<b>Gesamt</b>
	<b>N (%)</b>					
<b>Diarrhoe</b>	18 (45)	19 (47,5)	2 (5)	1 (2,5)	0	40 (100)
<b>Nausea</b>	18 (45)	20 (50)	1 (2,5)	1 (2,5)	0	40 (100)
<b>Vomitus</b>	31 (77,5)	8 (20)	1 (2,5)	0	0	40 (100)
<b>Dehydratation</b>	35 (87,5)	5 (12,5)	0	0	0	40 (100)
<b>Obstipation</b>	27 (67,5)	11 (27,5)	2 (5)	0	0	40 (100)
<b>Tenesmen</b>	25 (62,5)	15 (37,5)	0	0	0	40 (100)
<b>Flatulenz</b>	24 (60)	16 (40)	0	0	0	40 (100)
<b>Rekt. Blutung</b>	38 (95)	2 (5)	0	0	0	40 (100)
<b>Ileus</b>	39 (97,5)	1 (2,5)	0	0	0	40 (100)
<b>Proctitis</b>	34 (85)	6(15)	0	0	0	40 (100)
<b>Obstruktion</b>	40 (100)	0	0	0	0	40 (100)
<b>Perforation</b>	40 (100)	0	0	0	0	40 (100)
<b>Ulceration</b>	40 (100)	0	0	0	0	40 (100)

#### **4.5.6 Urogenitale Akuttoxizität**

Es wurde keine Toxizität Grad 3, 4 und 5 im urogenitalen Bereich beobachtet. Somit wurde keine Therapieverzögerung aufgrund der Akuttoxizität notwendig gewesen.

Die Akuttoxizität Grad 2 im urogenitalen Bereich wurde bei 13% der Patientinnen dokumentiert. Die maximale Ausprägung des urogenitalen Nebenwirkungsprofils Grad 2 ist mit vaginalem Ausfluss bei 17/40 Patientinnen repräsentiert.

26,25% der Patientinnen haben Akuttoxizität Grad 1 entwickelt. Die meisten Fälle beziehen sich dabei auf vaginale Mukositis (19/40; 47,5%) und vaginale Ausfluss (17/40; 42,5%).

Die Ergebnisse der Akuttoxizität im urogenitalen Bereich sind in der Tabelle 6 zusammengefasst.

**Tabelle 6. Urogenitale Akuttoxizität.**

<b>Toxizität Grad</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>X</b>	<b>Gesamt</b>
	<b>N (%)</b>					
<b>Harnverhalt</b>	34 (85)	6 (15)	0	0	0	40 (100)
<b>Pollakisurie</b>	29 (72,5)	11(27,5)	0	0	0	40 (100)
<b>Dysurie</b>	24 (60)	14 (35)	0	0	0	40 (100)
<b>Blasenspasmus</b>	34 (85)	5 (12,5)	1 (2,5)	0	0	40 (100)
<b>Zystitis</b>	24 (60)	13 (32,5)	3 (7,5)	0	0	40 (100)
<b>vag. Ausfluss</b>	6 (15)	17 (42,5)	17 (42,5)	0	0	40 (100)
<b>vag. Trockenheit</b>	32 (80)	8 (20)	0	0	0	40 (100)
<b>vag. Mucositis</b>	16 (40)	19 (47,5)	5 (12,5)	0	0	40 (100)
<b>vag. Blutung</b>	34 (85)	5 (12,5)	1 (2,5)	0	0	40 (100)
<b>Vaginitis</b>	30 (75)	10 (25)	0	0	0	40 (100)
<b>Juckreiz</b>	32 (80)	8 (20)	0	0	0	40 (100)
<b>Erythem</b>	30 (75)	10 (25)	0	0	0	40 (100)

#### 4.5.7 Hämatologische Akuttoxizität

Im Protokoll wurde keine hochgradige (Grad 4 und 5) strahlentherapie-assoziierte hämatologische Toxizität beobachtet. Es war keine Verzögerung in der Therapie aufgrund der hämatologischen Toxizität notwendig.

##### 4.5.7.1 Anämie

Bei 90% der Patienten wurde Anämie im Laufe der Therapie beobachtet. Bei 42,5% davon wurde anhand der Blutwerte Anämie Grad 1 diagnostiziert, bei 45% Anämie Grad 2 und bei 2,5% Anämie Grad 3 nach CTCAEv3.0 (Abbildung 25).

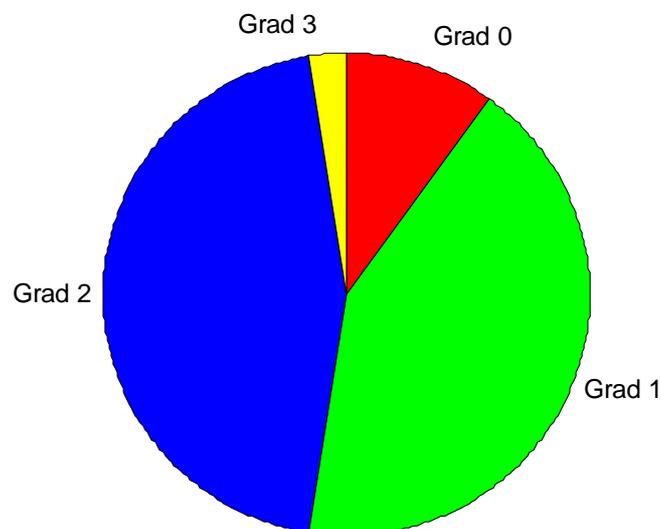


Abbildung 25: Anämie.

Bei Patientinnen, die vor oder/und während der Therapie eine Anämie mit einem Hämoglobinwert von 10 g/dl oder weniger entwickelten, wurden Transfusionen verabreicht. Keine Patientin erhielt Erythropoetin.

##### 4.5.7.2 Leukozytopenie

Bei 72,5% der Patientinnen wurde nach der Behandlung Leukozytopenie dokumentiert. Wobei war der Grading wie folgt verteilt: 20% der Patientinnen bekamen Leukozytopenie Grad 1, 32,5% Leukozytopenie Grad 2 und 20% Leukozytopenie Grad 3 nach CTCAEv3.0 (Abbildung 26).

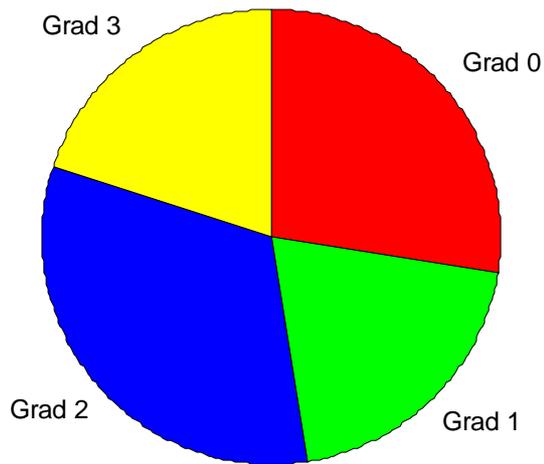


Abbildung 26. Leukozytopenie.

#### 4.5.7.3 Thrombozytopenie

57,5% der Patienten entwickelten eine Thrombozytopenie im Laufe der Therapie. Bei 40% davon wurde eine Thrombozytopenie Grad 1 beobachtet, bei 12,5% Thrombozytopenie Grad 2 und bei 5% Thrombozytopenie Grad 3 nach CTCAEv3.0 (Abbildung 27).

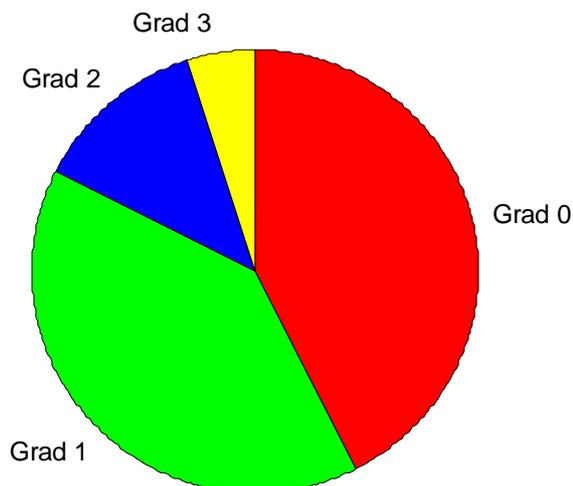


Abbildung 27. Thrombozytopenie.

## 5 Diskussion

Das invasive Zervixkarzinom stellt mit 500.000 Neuerkrankungen weltweit eine onkologische und gesundheitspolitische Herausforderung dar. Die HPV-Impfung wird aus Kostengründen den Patientinnen in den entwickelten Industrienationen vorbehalten bleiben. Somit ist in den Ländern mit den höchsten Inzidenzen auf absehbare Zeit nicht mit einem deutlichen Rückgang der Erkrankungen zu rechnen. Somit muss trotz der verfügbaren Impfung weiterhin an der Optimierung der Therapie des Zervixkarzinoms und an der Verbesserung des Zugangs zu medizinischer Behandlung für alle erkrankten Frauen gearbeitet werden.

Seit der Etablierung der kombinierten Radiochemotherapie in der Therapie der lokal fortgeschrittenen Tumoren haben sich die onkologischen Ergebnisse in den letzten zehn Jahren bei Patientinnen mit Zervixkarzinomen der FIGO-Stadien IIB-IV deutlich verbessern lassen - dies im Gegensatz zu den meisten anderen soliden Tumoren. Nichtsdestotrotz sind Fünf-Jahres-Überlebensraten von 63% im FIGO-Stadium IIB eine Aufforderung, weiter an der Optimierung bisheriger Therapien zu arbeiten (79).

Eine Analyse der Rezidive nach Radio(chemo)therapie von Patientinnen mit Zervixkarzinomen des MD Anderson Cancer Centers zeigte eindrucksvoll, dass nicht nur das lokale Versagen der Therapie in der primären Tumorregion, der Zervix uteri, problematisch ist, sondern auch reine regionäre Rezidive bei lokaler Kontrolle der Zervix selbst die Therapieergebnisse kompromittieren. Diese machten in der oben erwähnten Analyse 198 von 452 Rezidiven aus (68). Den größten Anteil machten Rezidive innerhalb des Bestrahlungsfeldes aus, sog. „In-Field-Rezidive“. Diese gehen am ehesten auf Lymphknotenmetastasen zurück, die im CT bzw. MRT nicht als pathologisch beschrieben werden, die aber mit den herkömmlichen Bestrahlungsdosen von 45-50 Gy, die in den Regionen außerhalb der Zervix zum Einsatz kommen, nicht eradiziert werden konnten. Obwohl randomisierte Studien zu dem Thema fehlen, wird eine Dosis-Wirkungsbeziehung für die Zervixkarzinome angenommen (80, 69). Deshalb werden sich mit hoher Wahrscheinlichkeit die Anzahl der regionären In-Field-Rezidive reduzieren lassen, wenn es gelingt, die lokale Dosis zu intensivieren, ohne die Häufigkeit und Schwere therapiebedingter Nebenwirkungen zu erhöhen. Dies erfordert eine gute interdisziplinäre

Zusammenarbeit mit allen an der Therapie des Zervixkarzinoms beteiligten Fachgruppen, optimale Zielvolumenkonzepte sowie die Beherrschung neuer Bestrahlungstechniken zur Minimierung der Toxizität.

Das Ziel der hier vorgelegten Studie war zu zeigen, wie neue Dosiskonzepte bezogen auf anatomisch korrekt definierte Zielvolumina für Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom im Kontext mit innovativen Bestrahlungstechniken in die klinische Routine implementiert werden. Der Fokus ist dabei auf die Beschreibung der Technik und die Analyse der Akuttoxizität gerichtet. Ob der in der vorliegenden Arbeit beschriebene Ansatz zu einer Verbesserung der onkologischen Ergebnisse führen wird, bedarf einer längeren Nachbeobachtung und ist nicht Gegenstand der Arbeit.

Die vorliegende Studie ist die erste umfangreiche Studie, die Akuttoxizität in der Bestrahlung mit der helikalen Tomotherapie bei Patienten mit Zervixkarzinom im Kontext mit einem innovativen Therapiekonzept untersucht. Daher gibt es keine Literatur, die sich mit unseren Ergebnissen direkt vergleichen lässt, Teilaspekte sind in wenigen Arbeiten partiell abgebildet. Folgende Schwerpunkte wurden definiert:

1. Konsequente Anwendung des prätherapeutischen laparoskopischen Stagings zur Therapieplanung.
2. Nutzung einer anatomisch korrekten Zielvolumendefinition, um ein möglichst kleines Zielvolumen zu bestrahlen.
3. Verwendung moderner Bestrahlungstechniken, um Risikoorgane zu entlasten.
4. Einführung einer Dosisescalation im Zielvolumen PTV-B, für das ein höheres Lokalrezidivrisiko angenommen wurde.

Die Anwendung des prätherapeutischen Stagings wird seit mehr als drei Jahrzehnten in der gynäkologischen Onkologie kontrovers diskutiert. Mit der Etablierung der laparoskopischen Operationsmethoden ist es möglich, für jede Patientin prätherapeutisch das exakte Tumorstadium festzulegen, eine histologische Untersuchung der Lymphknoten durchzuführen, ggf. eine peritoneale Aussaat zu erkennen und Organinfiltrationen zu sichern. Dies ermöglicht eine stadiengerechte Therapie. Der zweite zu erwartende Effekt ist die Verringerung des Volumens klonogener Tumorzellen vor der Radiochemotherapie, so dass auch hierdurch ein

onkologischer Benefit zu erwarten ist. Obwohl Daten zum onkologischen Nutzen aus randomisierten Studien fehlen, haben mehrere retrospektive Analysen die formulierte Hoffnung begründet (81, 82, 83). Auf der Basis der retrospektiven Arbeiten wird die Frage jetzt im Rahmen einer prospektiven randomisierten Studie (Uterus 11) untersucht (84).

Bei den hier vorgestellten Patientinnen wurde das laparoskopische Staging genutzt, um mittels Clipmarkierung die parametranne (Hochrisiko-) Region anatomisch exakt zu definieren. Dieser Ansatz ist einzigartig und in der Form von anderen Arbeitsgruppen bisher nicht beschrieben. Dadurch gelang innovativ in dem hier beschriebenen Patientinnenkollektiv die Definition zweier Zielvolumina, die die unterschiedliche Rezidivwahrscheinlichkeit im kleinen Becken widerspiegelt. Dies gründet sich zum einen auf den Daten zum Rezidivmuster (68). beim lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom, was in über 60% In-Field Rezidive gezeigt hat und zum anderen auf der Möglichkeit, mittels Clipmarkierung während des laparoskopischen Stagings anatomisch korrekte und morphologisch relevante Regionen des höheren Risikos zu definieren, (PTV-B). Die Zielvolumendefinition für das PTV-A wurde entsprechend den RTOG-Empfehlungen für Zielvolumina in der Therapie der gynäkologischen Tumoren gewählt (85). Für das PTV-A mit 1,8 Gy – 50,4 Gy in 28 Fraktionen eine international akzeptierte und übliche Dosierung gewählt. Unter Beachtung des linearquadratischen (LQ-) Modells (86, 87) beträgt die biologisch effektive Dosis (BED) bei der nominellen Dosis von 50,4 Gy und einem zugrunde gelegten  $\alpha/\beta$ -Wert von 2 bzw. 3 Gy für Normalgewebsreaktionen 47,9 Gy bzw. 48,4 Gy im PTV-A. Für den Tumor und den angenommenen  $\alpha/\beta$ -Wert=10 Gy beträgt die Dosis 49,6 Gy. Dies entspricht den bisher üblichen Dosierungen von 45-50,4 Gy in der Region der Lymphabflusswege. Die Dosis für das PTV-B wurde mit 2,12 Gy pro Fraktion so gewählt, dass unter Beibehaltung der 28 Fraktionen für die perkutane Strahlentherapie eine moderate Dosisescalation von 50,4 Gy auf 59,36 Gy erfolgte. Ziel war, in der Region mit hohem Rezidivrisiko eine Dosisescalation von 50 Gy auf 60 Gy (20%) umzusetzen, ohne die Toleranz des Normalgewebes (z.B. Dünndarm, Ureter) zu überschreiten. Für das anatomisch definierte kleinere Boostvolumen (PTV-B) sind die korrespondierenden Werte der BED je 61,1 Gy ( $\alpha/\beta=2$  Gy) bzw. 60,8 Gy ( $\alpha/\beta=3$  Gy) und 60,0 Gy ( $\alpha/\beta=10$  Gy) für den Tumor unter Reduzierung der Gesamtbehandlungszeit von 33 Fraktionen (1,8-59,4 Gy) bei konventioneller Fraktionierung um eine Woche auf 28 Fraktionen mit 2,12 Gy Einzeldosis (simultan integrierter Boost, SIB). Das gewählte SIB-

Dosiskonzept spart gegenüber der Normofraktionierung eine Woche Therapiedauer ein und wird auch von anderen Autoren eingesetzt. Vendercasteele et al. berichteten die Möglichkeit der klinischen Implementierung des simultan-integrierte-boost-Konzeptes bei Patientinnen mit Zervixkarzinomen in der primären Radiochemotherapie. Im Gegensatz zu unserer Arbeit wurde aber die Region des makroskopischen Tumors als SIB-Region gewählt (88).

Der Einfluss der Behandlungsdauer auf die onkologischen Ergebnisse ist bekannt. Die Verlängerung der Gesamtbehandlungsdauer ist nach einer Therapiedauer von sechs Wochen mit einem Verlust an lokaler Kontrolle von ca. 1% pro Tag der Verlängerung verbunden (89). In der Praxis zeigt sich, dass bei 60% der amerikanischen Patientinnen mit dem Zervixkarzinom die Gesamtbehandlungsdauer jedoch 63 Tage überschreitet, was von der RTOG als inakzeptable Abweichung gewertet wird (90). Vor diesem Hintergrund waren wir in der vorliegenden Arbeit bemüht, die Gesamtbehandlungszeit kurz zu halten. Bei allen Patientinnen wurde die Behandlung innerhalb von 55 Tagen komplett abgeschlossen. Die mittlere Behandlungsdauer ist mit 45 Tagen deutlich kürzer als in anderen Publikationen (90). Das trägt zu einem weiteren Akzelerierungseffekt bei. So ist in der vorliegenden Arbeit eine Verbesserung der onkologischen Ergebnisse zu erwarten, obwohl dies nicht Gegenstand dieser Analyse war.

Die Akzelerierung von Therapien und die lokale Dosiserhöhung durch einen Boost implizieren zwar die Chance auf verbesserte onkologische Ergebnisse, tragen aber auf der anderen Seite das Risiko in sich für erhöhte Raten von therapiebedingten Nebenwirkungen.

Die Verwendung unterschiedlicher Scoring-Systeme für die Beschreibung der Akutreaktionen erschwert den Literaturvergleich erheblich. Wir verwendeten die zum Beginn der Erhebung gültige dritte Version der CTCAE, Version 3, die mit den in den Arbeiten von Keys et al. (91), Whitney et al. (25) und Rose et al. (24) verwendeten Systemen vergleichbar, aber nicht identisch ist. Andere Autoren verwendeten die GOG/SWOG-Kriterien (Peters et al., (45)); RTOG-Kriterien (Fernandez et al. (92)), bzw. die WHO-Klassifikation (93).

Die Mehrzahl der bisher behandelten Patientinnen haben eine 2D- oder 3D-geplante Strahlentherapie erhalten. Die Angaben zur therapiebedingten Toxizität weisen eine breite Streuung auf. So werden höhergradige (Grad 3/4) nicht hämatologische

Toxizitäten in 2,5-26% aller therapierten Patientinnen beschrieben (16, 17, 105, 94). Das war der Ansatz, die Reduktion der gastrointestinalen Toxizität weit in den Vordergrund zu stellen und uns durch die gewählten Dose Constraints am Dünndarm um eine Verbesserung zu bemühen. Nichtsdestotrotz können alle anderen Organsysteme vorübergehend oder dauerhaft in ihrer Funktion beeinträchtigt werden.

Kirwan et al. (95) publizierten detaillierte Angaben zu den Akuttoxizitäten innerhalb der randomisierten Studien. Als Vergleichskollektive für unsere Daten dienen im Weiteren die Patientinnen, die eine Radiochemotherapie, nicht eine alleinige Radiatio, erhalten hatten. 39,3% der untersuchten Patientinnen entwickelten im Laufe der Therapie Grad 1 und 2 Toxizität den Hämoglobinwert betreffend. Die Einordnung der Anämie als therapiebedingte Toxizität sollte jedoch berücksichtigen, dass das Zervixkarzinom per se auch zu einer Anämie durch tumorbedingte Blutungen führen kann. Ob dies einen unabhängiger prognostischer Faktor oder lediglich ein Surrogatparameter für einen lokal fortgeschrittenen Befund darstellt, wird immer wieder kontrovers diskutiert. Dunst et al. konnten zeigen, dass der Hämoglobinwert einen großen Einfluss auf die lokale Kontrolle besitzt. So betrug die Lokalrezidivrate bei Hb-Werten >13 g/dl lediglich 6%, bei Hb 11-13 g/dl 15% und bei Hb-Werten <11 g/dl bereits 67%. Dies schlug sich in 3-Jahresüberlebensraten von 79%, 64 % bzw. 32% nieder (96). Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Kapp et al. Deshalb war es unser Ziel, die Hb-Werte >11 g/l zu halten und dementsprechend zu transfundieren (97). Somit war und ist die Anämiekorrektur ein wichtiger Bestandteil der Therapie unserer Patientinnen. Eine Literaturanalyse zeigte, dass die überwiegende Anzahl der Studien einen Zusammenhang zwischen Anämie und onkologischem Ergebnis der Strahlentherapie fand (98, 99).

Prätherapeutisch wiesen in unserer Arbeit lediglich 19/40 (47,5%) der Patientinnen einen Hb-Wert innerhalb des Normbereichs auf. Dieser Aspekt findet in den entsprechenden Publikationen selten Beachtung. Ebenso wenig wird die Schwelle zur therapeutischen Intervention (Transfusion) konsequent in den Studien bzw. Publikationen beschrieben. Während der Therapie wiesen 35/40 (87%) unserer Patientinnen erniedrigte Hämoglobinwerte im Sinne einer Anämie Grad 1/2 auf, eine Patientin (2,5%) litt während der Therapie unter einer Grad 3 Anämie, verglichen mit 6,5% Grad 3 und 4 Toxizitäten in der Literatur. Eine Grad 4 Anämie trat bei keiner unserer Patientinnen auf.

Der simultane Einsatz von Chemotherapie bedingt 29% mehr Leukopenien im Rahmen der Behandlung bei Zervixkarzinompatientinnen. Die simultane Chemotherapie führt zwar im Vergleich zu alleinigen Radiatio zu einer Verbesserung der onkologischen Ergebnisse, birgt aber auf der anderen Seite das Risiko für Therapieverzögerungen und damit eine mögliche Verschlechterung der Ergebnisse (100).

Die Inzidenzen von Grad 1/2 Leukozytopenien sind in unserer Arbeit mit denen in der Literatur vergleichbar (52,5% versus 49,4%). Mit 5% Grad 3 und keiner einzigen Grad 4 Leukozytopenie sind unsere Daten deutlich besser als der Literaturvergleich mit immerhin 16,4% Grad 3/4 Leukopenien. Thrombozytopenien Grad 1/2 entwickelten 21/40 (52,5%) unserer Patientinnen. Der Vergleich zur Literatur weist hier lediglich 20,5% Grad 1/2 Toxizität aus, Grad 3 Thrombozytopenien entwickelten 2 (5%) unserer Patientinnen, in der Literatur sind 1,7% Grad 3 und 4 Thrombozytopenien beschrieben (106).

Die in vorliegender Studie dokumentierte hämatologische Toxizität unterscheidet sich nicht wesentlich von der beschriebenen in der Literatur mit IMRT-Technik. Studien berichten über akute hämatologische Toxizität Grad 1 und 2 in 45% und Leukopenie Grad 3 in 25% der Patientinnen, die mit IMRT-Technik bestrahlt wurden. Das zeigt keine Unterschiede zu den Publikationen aus der 3D-Ära. Unsere Ergebnisse demonstrieren Leukozytopenie und Anämie Grad 1 bei 42,5% Patientinnen und Thrombozytopenie in 40 % der Fälle. Eine Leukozytopenie Grad 3 haben 20 % unserer Patientinnen entwickelt, was sich gut mit den Literaturangaben vergleichen lässt (92, 101).

Bei eingeschränkter Vergleichbarkeit der Daten erscheinen die Häufigkeiten niedriggradiger Anämien in unserer Arbeit höher als in der Literatur, entscheidend ist jedoch, dass durch die Anwendung der modernen Bestrahlungstechniken sich die Inzidenz der höhergradigen Toxizitäten im hämatopoetischen System nicht erhöht haben im Vergleich zu den in der Literatur berichteten. Dies ist immer wieder im Fokus der Diskussion um die modernen Bestrahlungstechniken. Bedingt durch die Verwendung sehr vieler Einstrahlwinkel und höher Monitorunits (MUs) wird ein größeres Volumen des Körpers mit einer niedrigen Dosis (erhöhte Integraldosis) durchstrahlt. Dies lässt eine Schonung der Risikoorgane im Hochdosisbereich zu, gerade dies birgt aber Risiken an Organen wie dem Knochenmark (102) und lässt auch nach wie vor Raum für Diskussionen um ein eventuell erhöhtes Risiko für

radiogene Sekundärneoplasien durch moderne Techniken in der Radioonkologie. Liegen die Raten sekundärer Neoplasien nach Strahlenexposition bei ca. 1% der überlebenden Patienten nach 10 Jahren, wird angenommen, dass sich die Inzidenz auf 1,75% durch die Anwendung intensitätsmodulierter Technik, wozu auch die Tomotherapie gehört, erhöhen könnte (103). Neurologische und Haut-Nebenwirkungen traten bei dem hier vorliegenden Kollektiv nicht auf.

Die gastrointestinale Akutsymptomatik ist Hauptursache für den Gewichtsverlust unter der Therapie. In der Literatur bildet sich diese Thematik nur marginal ab. Sowohl Inappetenz durch Nausea bei der Hälfte der Patientinnen (Grad 1) und Vomitus (Grad 1) bei einem Fünftel der Patientinnen bedingt einen Verlust an Körpergewicht. Darüber hinaus ist auch die Diarrhoe, die bei 47,5% der Patientinnen in geringer Ausprägung vorhanden war, ein Kofaktor. 72,5% der hier dargestellten Patientinnen erlebten eine Abnahme des Körpergewichtes. Da durch die simultane Chemotherapie die Inzidenz gastrointestinaler Akutsymptomatik steigt, ist die Gewichtsabnahme ausgeprägter unter der kombinierten Radiochemotherapie im Vergleich zur alleinigen Radiatio. Beschrieben wird eine kontinuierliche Abnahme des Körpergewichtes von der ersten bis letzten Therapiewoche, die zudem mit der applizierten Cisplatindosis korreliert (104). Da in unserem Kollektiv alle Patientinnen eine einheitliche Cisplatindosierung von 40 mg/m<sup>2</sup> KOF erhalten hatten, können wir den erwähnten Zusammenhang nicht bestätigen. Trotz der Gewichtsabnahme bis maximal 9 kg, befanden sich alle unseren Patientinnen während der Behandlung in einem Karnofski-Index zwischen 80 und 100% (105). Erwähnenswert ist, dass es gravierende rassische Unterschiede bezüglich der Ausprägung und Häufigkeit von Nebenwirkungen gibt (106).

Die Etablierung der intensitätsmodulierten Strahlentherapie mit ihren Möglichkeiten der Abdeckung sehr komplexer Zielvolumen bei Entlastung der Risikoorgane hat in der Therapie der gynäkologischen Malignome zu einer Reduktion therapiebedingter gastrointestinaler und urogenitaler Toxizitäten geführt (107, 108, 109, 110, 111). Die Dosis-Volumen Korrelation für die akute gastrointestinale Toxizität ist unstrittig. Klinisch relevant ist, dass der Schweregrad der akuten Toxizität mit der Wahrscheinlichkeit der Entwicklung von Spätnebenwirkungen korreliert. Nach adjuvanter Bestrahlung des Beckens mit 45 Gy haben 32% der Patientinnen mit Endometriumkarzinom eine Spättoxizität entwickelt nach vorhandener Akuttoxizität

und nur 17% der Patientinnen, die keine akute Reaktion zeigten. Insofern ist der Ansatz der vorliegenden Arbeit nachzuvollziehen, über die Senkung der Schwere und Häufigkeit der Akutreaktionen die Wahrscheinlichkeit der Ausbildung von chronischen Nebenwirkungen zu minimieren.

Mehrere Studien wurden in Bezug auf die Rolle der IMRT und gastrointestinalen Toxizität bei der Behandlung von gynäkologischen Malignomen veröffentlicht. Roeske et al. erzielten mittels IMRT eine Reduktion von 34% auf 17% des Dünndarmvolumens, das mit der verschriebenen Dosis belastet wurde. Dies ging mit einer Verringerung der akuten gastrointestinalen Toxizität Grad 2 von 91% (3D) auf 60% (IMRT) und der chronischen Toxizität des von 50% (3D) auf 11% (IMRT) (56) einher.

Bei äquivalenten onkologischen Ergebnissen konnte die IMRT die Senkung der akuten gastrointestinalen Toxizität von 80 auf 36% nachweisen. Dies ließ sich auch in eine geringere Rate von Spätnebenwirkungen übersetzen (112). Aufgrund des größeren Bestrahlungsvolumens und der unvermeidlichen Mitbehandlung des Dünndarmes ist die Therapie bei Patientinnen mit paraaortalen Lymphknotenmetastasen (Extended Field) mit einer höheren Toxizität behaftet. Beriwal et al. berichten über 10% ihrer Patientinnen, die akute  $\geq$  Grad 3 Nebenwirkungen entwickelten (113). In diesem Kontext sind unsere Daten zur akuten gastrointestinalen und urogenitalen Toxizität als besonders günstig zu bewerten, obwohl auch in der vorliegenden Arbeit 11/40 (27,5%) der Patientinnen einschließlich der paraaortalen Region bestrahlt wurden.

Beim Vergleich der gastrointestinalen Nebenwirkungen an unserem Patientenkollektiv mit der verfügbaren Literatur fällt auf, dass verglichen mit der 3D-Ära die Grad1/2 akute GI-Toxizität (45,2% Literatur versus 52,5% in der vorliegenden Arbeit) keineswegs erniedrigt ist. Hier spielen zum einen die unterschiedlichen Scoringsysteme eine Rolle, eine weitere ist in der sehr konsequenten Anwendung der simultanen Chemotherapie bei unseren Patientinnen zu suchen, die wiederum auch zur gastrointestinalen Toxizität ihren Beitrag leistet. Darüber hinaus führt die IMRT-Technik, die auch der Tomotherapie zugrunde liegt, zu einer Niedrigdosisbelastung in größeren Volumina als mittels 3D-Technik. Klinisch entscheidend ist jedoch die Reduktion der Grad 3/4 Akutnebenwirkungen. Diese ist mit der Wahrscheinlichkeit der Entwicklung (ggf. irreparabler) Spätschäden korreliert. Mit 2,5% Grad 3 GI- und 0% Grad 4 Toxizität sind unsere Daten deutlich

günstiger als die der 3D-Ära in der Literatur mit 8% Grad 3 und 4 Toxizität. Zu beachten ist dabei weiterhin, dass sich die Grad 3 Toxizität unserer Arbeit ausschließlich aus Nausea und Diarrhoe zusammensetzt, und nicht Fisteln, Nekrosen, Re-Operationen und Stenosen umfasst.

Valide Daten zur Spättoxizität sind selten, die Angaben schwanken zwischen 1 und 19% höhergradiger Spätnebenwirkungen. Diese Schwankungsbreiten widerspiegeln die Unterschiede in Technik, Dosis, Patientenkollektiven und zusätzlich eingesetzten Chemotherapien und waren nicht Gegenstand der vorliegenden Darstellung (114).

Die Planung der Therapie unterscheidet sich in den wesentlichen Punkten (CT, 3D-Planung) nicht von dem etablierten Vorgehen der IMRT. Auch in der Tomotherapie werden angestrebte Dose Constraints vorab definiert und mit der entsprechenden Wichtung belegt (inverse Planung).

Reproduzierbare Dosis-Volumen-Parameter, die mit einer Absenkung der Schwere und Inzidenz gastrointestinaler Nebenwirkungen korrelieren, haben sich bisher nicht etablieren lassen. Ein Grund ist die unterschiedliche Definition des Dünndarmes. Während wir uns, wie Ahamad et al. (115), Lian et al. (116), Heron et al. (117) und Mundt et al. (58), entschlossen, die gesamte Peritonealhöhle als Dünndarm zu definieren, verwendeten z.B. Adli et al. (118), D´Souza et al. (119) und Georg et al. (120) Einzelschlingen, die konturiert wurden. Dieser Faktor schränkt die Vergleichbarkeit ein. Ein weiterer Punkt ist die unterschiedliche Lage der Patientinnen. Adli et al. (118) verglichen Bauch- und Rückenlage und sahen eine verbesserte Dünndarmschonung unter Verwendung der Bauchlage. Mit derselben Zielstellung entschlossen sich Heron et al. (117) und Huh et al. (121) zur Verwendung der Bauchlage, andere Autoren (115, 120, 57) präferierten - wie wir - die Rückenlage, die zudem den Vorteil der höheren Lagerungssicherheit, der schnelleren Reproduzierbarkeit und des höheren Komforts für die Patientin bietet, gerade bei langen Bestrahlungszeiten wie bei der Tomotherapie. Ein weiterer Parameter, der die Belastung des Dünndarmes beeinflusst ist die Füllung der Blase und die Unterscheidung primärer von adjuvanter Therapie. Nach Hysterektomie können Dünndarmschlingen in das kleine Becken fallen, was zu einer erhöhten Belastung dieser Dünndarmanteile führen kann.

Für keines der Risikoorgane haben sich bisher Dosis-Volumen-Parameter etablieren lassen, die mit einer entsprechenden Toxizität korrelieren.

Verschieden Autoren verwendeten unterschiedliche Dosis-Volumen-Vorgaben für die Planoptimierung: Mundt et al. (58) optimierten auf das Volumen des Dünndarmes, das 45 Gy erhält, Portelance et al. (57) präferierten, die V30 unter 50% des Dünndarmvolumens zu halten, Heron et al. (117) hingegen V30<20% bei einer mittleren Dünndarmdosis von 23 Gy. Ahamad et al. optimierten auf andere Parameter (V32<40% und V22<50%) und sahen hierbei eine Korrelation zur gastrointestinalen Toxizität (115). Lian et al. (116) benutzten die V35<35% als Parameter, Georg et al (120) verwendeten mehrstufige Parameter, die sowohl Niedrigdosiswerte (V20<70%) als auch Werte im Hochdosisbereich (V40<35%) abbildeten. Igdem et al. (122) nutzen absolute Darmvolumina und sahen eine deutlich erhöhte Toxizität für das Volumen, das mit 45 Gy belastet wurde. In unserem Patientenkollektiv ist die mittlere Dosis mit 28 Gy erfreulich niedrig, trotz des Anteils an Extended Field-Bestrahlungen. Die V20 mit im Mittel 75,06% ist etwas höher als die Definition von Georg et al (120). Die korrespondierenden Werte für die V30 waren 44,34%, und waren damit höher (117) bzw. niedriger als die gewählte Vorgaben in der Literatur (120, 57). Die von uns erreichte V40 von 26,72% der Dosis fügt sich in die Literatur gut ein (61, 120). Die V45 von 19,95% ist schwer einzuordnen, da Ahamad et al. auch diesen Parameter verwendeten (115), jedoch auf absolute Volumenangaben zurückgriffen. Im direkten Vergleich mit Arbeiten, die nur Patientinnen mit Extended Field Bestrahlungen einschlossen, sind unsere Daten zur gastrointestinalen Toxizität vergleichbar, was Grad 1 und 2 Toxizität betrifft, Grad 3 Toxizitäten wurden nicht berichtet. Betrachtet man die urogenitale Toxizität, so stellt man fest, dass im Allgemeinen die üblichen Toxizitäten Dysurie, Pollakisurie berichtet werden. Die vaginale Toxizität, die in der primären Therapie zum einen durch den Tumor und dessen Rückbildung selbst als auch therapiebedingt eine Rolle spielt, bildet sich in der Literatur nicht ab. Deshalb sind auch unsere Angaben zur urogenitalen Toxizität mit 42,5% vaginaler Toxizität im Vergleich zu Gerzsten et al (123) und Beriwal et al (113) ungünstiger. Die Angaben zur gastrointestinalen Toxizität sind vergleichbar - trotz der von uns verwendeten Akzelerierung durch Verwendung des SIB-Konzeptes.

Ein Aspekt wird in den vorliegenden Arbeiten nicht berücksichtigt. Die Definition des Zielvolumens und die Wahl der Sicherheitssäume haben einen großen Einfluss auf das bestrahlte Dünndarmvolumen. Für den Fall, dass das CTV nicht mit Dünndarm überlappend konturiert wird, und das PTV klein gewählt wird, ergeben sich selbstverständlich andere Dosis-Volumen-Parameter verglichen mit überlappenden

Zielvolumina und größeren Sicherheitssäumen. Deshalb muss die Validität der bisher diskutierten Parameter in Frage gestellt werden. Es ist zu vermuten, dass das so genannte Overlapping Volume von PTV und Dünndarm einen wichtigen Prädiktor für Akutnebenwirkungen darstellen könnte.

Ähnlich willkürlich gewählte Dosis-Volumen-Parameter wurden von vielen Autoren für die Blase definiert:  $V_{45} < 13,2\text{m}^3$ ;  $v_{30} > 77,9\text{cm}^3$  (118);  $V_{35} \leq 35\%$  (119);  $V_{40} \leq 50\%$  (116);  $V_{30} < 100$ ,  $V_{40} < 50\%$  (120); mittlere Dosis  $< 37,5\text{Gy}$  (117);  $V_{40} \leq 40\%$  (58);  $V_{40} < 50\%$  (57) und  $V_{45} > 35\%$  (61). Da unser Augenmerk die Dünndarmentlastung war, erzielten wir dies auf Kosten der Belastung der Harnblase, die mit den Werten  $V_{40}$ : 86,0%;  $V_{45}$ : 75,25%;  $V_{50}$ : 36,45% höher lag als der Vergleich mit der Literatur, was sich aber nicht in einer erhöhten urogenitalen Toxizität niederschlug. Kritisch angemerkt werden muss bei unserem Patientenkollektiv, dass die Blasenfüllung noch optimiert werden sollte.

Wie wichtig die Wahl der Planungszielstellung und Dosis-Volumen-Vorgaben für das erzielte Ergebnis mit einer bestimmten Technik hat, wird deutlich, wenn man Planungsvergleiche anstellt, die die konventionelle IMRT mit der Tomotherapie bezüglich der Belastung der Risikoorgane untersuchen. So ergibt sich in einer vergleichenden Studie für die adjuvante Radiatio bei Patientinnen mit Endometriumkarzinomen im Stadium IIIC der erwartete Vorteil von IMRT verglichen mit der 3D-Bestrahlung. Im direkten Vergleich von Tomotherapie und IMRT zeigte die Tomotherapie geringere Dosen in definierten Subvolumina von Blase, Rektum und Niere ohne eine zusätzliche Schonung am Dünndarm, da dies nicht erstes Planungsziel war. Zudem wurden höhere D100 für die Tomotherapie festgestellt (116). Dies steht in gewissem Gegensatz zu Daten zum Zervixkarzinom, wenn erstes Planungsziel, wie in der vorliegenden Arbeit, die Dünndarmschonung war. Die mittleren Dosen von Blase und Rektum unterschieden sich nicht für beide Techniken, ebenso wenig die  $V_{20}$ , 30, 40, 45 des Dünndarmes. Die Tomotherapie hatte eine Verbesserung bezüglich der  $V_{50}$  des Dünndarmes und der Maximaldosis erreichen können (124).

Die Bewertung der rektalen Dosis ist komplex, da zwei Dosisbeiträge – zu einen die perkutane Strahlentherapie und die Afterloadingtherapie berücksichtigt werden müssen. Die Arbeitsgruppe um Pötter et al. definierte innerhalb der GEC-ESTRO-Empfehlungen (125) für die Brachytherapie DVH-Parameter, die sich empirisch als praktikabel erwiesen haben. Die bloße Addition mit dem perkutanen Anteil der Strahlentherapie bildet die unterschiedliche biologische Wirksamkeit der beiden

Methoden nicht ab und ist mit Hilfe mathematischer Modelle nur näherungsweise zu beschreiben. Zudem sind Dosis-Volumen-Toxizitäts-Daten basierend auf anderen Tumorentitäten nur bedingt auf Patientinnen mit Zervixkarzinomen übertragbar zu sein.

In der Zusammenschau lassen sich keine validen Parameter definieren, so dass wir uns in der vorliegenden Arbeit entschlossen, mit dem Ziel der maximalen Senkung der gastrointestinalen Toxizität die Dünndarmbelastung so gering wie möglich zu halten und alle anderen Planungsparameter als nachrangig zu betrachten.

Obwohl dosimetrische Daten vergleichbar sind, sahen wir in unserer Studien weniger Toxizität, als das von den Autoren (100) verwendete NTCP Modell hätte erwarten lassen. Andere Daten zeigten eine Korrelation zwischen Grad  $\geq 3$  Toxizität und ein V15 Gy (Dünndarm) von  $<150$  ccm keine Grad  $\geq 3$  Toxizität gegenüber 50% Grad  $\geq 3$  Toxizität für den V15  $> 150$  ccm in Patienten mit Rektumkarzinom.

Die Etablierung neuer Techniken erfasst eine sorgfältige Qualitätssicherung. Die Basis dafür bieten die Erfahrungen aus der Implementierung der IMRT. Vor der Bestrahlung wurde es für jede einzelne Patientin geprüft, ob die tatsächliche, gemessene Dosis der berechneten Dosis für die für diese Patientin geplante Fraktion entspricht. Nach Empfehlung der TomoTherapy Incorporated (126) wurde für jede Bestrahlungsfraction eine eigene Qualitätssicherung (BQS) im Rahmen der klinischen Toleranz durchgeführt. Es wurde fest verknüpfte Koordinationssystem mit ihren Achsen, Ebenen und Lasern geprüft. Aus der täglichen Durchführung der MV-CTs, der Möglichkeit der Bestrahlung sehr großer Zielvolumen ohne Feldanschlüsse und die Gefahr von Über- und Unterdosierungen ergeben sich durch die Verwendung der Tomotherapie weitere Vorteile für die Patientinnen. Mögliche Nachteile sind das fehlende Ausfallkonzept und die damit theoretisch verbundenen Risiken für Therapiepausen.

## 6 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit beschreibt die Implementierung einer neuen radioonkologischen Technologie, der helikalen Tomotherapie, in die klinische Routine zur Therapie von Patientinnen mit Zervixkarzinomen.

Ausgangspunkt und Motivation der Arbeit sind die enttäuschenden Daten zur lokalen Kontrollrate verbunden mit gravierender Toxizität der Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinomen. Mit dem Ziel der Verbesserung der lokalen Kontrolle unter Absenkung der Toxizität, wurde die Tomotherapie mit ihren Möglichkeiten der konformalen Dosisabdeckung im Zielvolumen und maximaler Schonung des umliegenden Normalgewebes in die tägliche Routine einer Universitätsklinik implementiert. Alle Patientinnen wurden nach laparoskopischem Staging stadiengerecht therapiert. Zusätzliche Anstrengungen wurden während der Laparoskopie unternommen, um das Boost-Zielvolumen anatomisch korrekt mit Hilfe von Titanclips zu definieren. Damit sollten zum einen unnötig große Zielvolumina und die Unterdosierung im Hochrisikovolumen vermieden werden. Zum anderen erlaubte das innovative Dosiskonzept des simultan integrierten Boosts, die Bestrahlungsdosis im Hochrisikogebiet parametrisch um 20% zu erhöhen, ohne die Therapiedauer zu verlängern.

Die Dokumentation der systematisch erhobenen Akutnebenwirkungen im Zusammenhang mit den Dosis-Volumen-Parametern zeigte, dass dieser Ansatz durchführbar ist und die Akutnebenwirkungen im Vergleich zur Literatur der 2D- und 3D-Ära deutlich reduziert werden konnten, aber im Vergleich zu den limitierten Daten der IMRT-Ära nicht erhöht sind - trotz der Intensivierung der Therapie durch Dosisescalation und Akzelerierung. Dies lässt auch Rückschlüsse auf ein günstiges Spätnebenwirkungsprofil zu.

Ob dieses hier vorgestellte Konzept auch die onkologischen Ergebnisse zu verbessern vermag, muss sorgfältig nach entsprechenden Nachbeobachtungszeiten und Rezidivanalysen überprüft werden. Dazu bedarf es längerer Nachbeobachtungszeiten und stellt die eigentlich interessante Fragestellung dar, nachdem vorliegende Arbeit die Durchführbarkeit und das sehr günstige Toxizitätsprofil belegen konnte.

Nicht vergessen werden sollte, dass die meisten Patientinnen mit Zervixkarzinomen

in ihren Heimatländern kaum Zugang zu Therapien wie der Bestrahlung und der Chemotherapie haben, so dass neben der Optimierung der Behandlungstechniken in den hochentwickelten Ländern an der Verbesserung des Zugangs der Frauen mit Zervixkarzinomen zu Therapieeinrichtungen und an der breiten Aufklärung und Anwendung der HPV-Impfung in den Ländern mit den höchsten Inzidenzen des Zervixkarzinoms gearbeitet werden muss.

## 7 Literaturverzeichnis

---

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistik, 2002. CA Cancer J Clin 2005;55:74-108.
2. <http://www.figo.org> Abfrage 15.12.2009.
3. Quinn MA, Benedet JL, Odicino F, et al. Carcinoma of the Cervix Uteri. Int J Gynaecol Obstet 2006;95:43-103.
4. Pecorelli S, Zigliani L, Odicino F. Revised. FIGO staging for carcinoma of the cervix. Int J Gynaecol Obstet 2009;105:107-8.
5. Stock RJ, Zaino R, Bundy BN, et al. Evaluation and comparison of histopathologic grading systems of epithelial carcinoma of the uterine cervix: Gynecologic Oncology Group studies. Int J Gynecol Pathol 1994;13:99-108.
6. Kamelle SA, Rutledge TL, Tillmanns TD, et al. Surgical-pathological predictors of disease-free survival and risk groupings for IB2 cervical cancer: do the traditional models still apply? Gynecol Oncol 2004;94:249-55.
7. Balega J, Michael H, Hurteau J, et al. The risk of nodal metastasis in early adenocarcinoma of the uterine cervix. Int J Gynecol Cancer 2004;14:104-9.
8. Chernofsky MR, Felix JC, Muderspach LI, et al. Influence of quantity of lymph vascular space invasion on time to recurrence in women with early-stage squamous cancer of the cervix. Gynecol Oncol 2006;100:288-93.
9. Singh N, Arif S. Histopathologic parameters of prognosis in cervical cancer – a review. Int J Gynecol Cancer 2004;14:741-50.
10. Estape RE, Angioli R, Madrigal M, et al. Close vaginal margins as a prognostic factor after radical hysterectomy. Gynecol Oncol 1998;68:229-32.

- 
11. Kashimura M, Sugihara K, Toki N, et al. The significance of peritoneal cytology in uterine cervix and endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1997;67:285-90.
  12. Inoue T, Morita K. The prognostic significance of number of positive nodes in cervical carcinoma stages IB, IIA, and IIB. *Cancer* 1990;65:1923-7.
  13. Hertel H, Köhler 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;90:505-11.
  14. Delgado G, Bundy B, Zaino R, Sevin BU, Creasman WT, Major F. Prospective surgical-pathological study of disease-free interval in patients with stage IB squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1990;38:352-7.
  15. Zaino RJ, Ward S, Delgado G, et al. Histopathologic predictors of the behavior of surgically treated stage IB squamous cell carcinoma of the cervix. A Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 1992;69:1750-8.
  16. Sorbe B, Bohr L, Karlsson L, Bermark B. Combined external and intracavitary irradiation in treatment of advanced cervical carcinomas: predictive factors for local tumor control and early recurrences. *Int J Oncol*. 2010;36:371-8.
  17. Atahan IL, Yildiz F, Ozyar E, et al. Radiotherapy in the adjuvant setting of cervical carcinoma: treatment, results, and prognostic factors. *Int J Gynecol Cancer* 2007;17:813-20.
  18. Yamashita H, Murakami N, Asari T, Okuma K, Ohtomo K, Nakagawa K. Correlation Among Six Biologic Factors (p53, p21(WAF1), MIB-1, EGFR, HER2, and Bcl-2) and Clinical Outcomes After Curative Chemoradiation Therapy in Squamous Cell Cervical Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:1165-72.

- 
19. Nambaru L, Meenakumari B, Swaminathan R, Rajkumar T. Prognostic significance of HPV physical status and integration sites in cervical cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2009;10:355-60.
  20. Peedicayil A, Sathish N, Gnanamony M, et al. Can recurrence of cervical cancer be predicted by human papillomavirus DNA in nodes or plasma? *J Low Genit Tract Dis* 2009;13:102-6.
  21. Landoni F, Maneo A, Colombo A, et al. Randomized study of radical surgery versus radiotherapy for stage IB–IIA cervical cancer. *Lancet* 1997;350:535–40.
  22. Stehman FB, Ali S, Keys HM, et al. Radiation therapy with or without weekly cisplatin for bulky stage 1B cervical carcinoma: follow-up of a Gynecologic Oncology Group trial. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:503-6.
  23. Stehman FB, Bundy BN, Kucera PR, Deppe G, Reddy S, O'Connor DM. Hydroxyurea, 5-fluorouracil infusion, and cisplatin adjunct to radiation therapy in cervical carcinoma: a phase I-II trial of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol* 1997;66:262-7.
  24. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med*. 1999;340:1144-53.
  25. Whitney CW, Sause W, Bundy BN, et al. Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 1999;17:1339-48.
  26. Interdisziplinäre S2-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des Zervixkarzinoms. Letzte Überarbeitung 01/2008. [www.awmf.de](http://www.awmf.de). Abfrage 26.04.2010.

- 
27. Albrechtsen S, Rasmussen S, Thoresen S, Irgens LM, Iversen OE. Pregnancy outcome in women before and after cervical conisation: population based cohort study. *BMJ* 2008;377:a1343.
  28. Dargent D, Brun JL, Roy M, Mathevet P, Remy I: La trachélectomie élargie (TE). Une alternative à l'hystérectomie radicale dans le traitement des cancers infiltrants développés sur la face externe du col utérine. *J Obstet Gynecol* 1994;2:285–92.
  29. Hertel H, Köhler Ch, Grund D, et al. Radical vaginal trachelectomy (RVT) combined with laparoscopic pelvic lymphadenectomy: Prospective multicenter study of 100 patients with early cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2006;103:506-11.
  30. Dursun P, LeBlanc E, Nogueira MC. Radical vaginal trachelectomy (Dargent's operation): a critical review of the literature. *Eur J Surg Oncol* 2007;33:933-41.
  31. Ramirez PT, Schmeler KM, Soliman PT, Frumovitz M. Fertility preservation in patients with early cervical cancer: radical trachelectomy. *Gynecol Oncol* 2008;110:25-8.
  32. Hertel H, Köhler C, Hillemanns P et al. Fertilitätserhaltung bei Frauen mit frühem Zervixkarzinom. *Der Onkologe* 2006,12:895-900.
  33. Piver MS, Rutledge F, Smith JP. Five classes of extended hysterectomy for woman with cervical cancer. *Obstet Gynecol* 1974;44:265-72.
  34. Querleu D, Morrow CO. Classification of radical hysterectomy. *Lancet Oncol* 2008;9:297-303.
  35. Fujii S. Anatomic identification of nerve-sparing radical hysterectomy: a step-by-step procedure. *Gynecol Oncol* 2008;111:33-41.
  36. Höckel M, Horn LC, Manthey N, et al. Resection of the embryologically

- 
- defined uterovaginal (Müllerian) compartment and pelvic control in patients with cervical cancer: a prospective analysis. *Lancet Oncol* 2009;10:683-92.
37. Zola P, Maggino T, Sacco M et al. Prospective multicenter study on urologic complications after radical surgery with or without radiotherapy in the treatment of stage IB-IIA cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2000;10:59-66.
  38. Axelsen SM, Petersen LK. Urogynaecological dysfunction after radical hysterectomy. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32:445-9.
  39. Frumovitz M, dos Reis R, Sun C, et al. Comparison of total laparoscopic and abdominal radical hysterectomy for patients with early-stage cervical cancer. *Obstet Gynecol* 2007;110:96–102.
  40. 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;187:340-8.
  41. Li G, Yan X, Shang H, Wang G, Chen L, Han Y. A comparison of laparoscopic radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy and laparotomy in the treatment of IB–IIA cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2007;105:176–80.
  42. Sert BM, Eraker R. Robot-assisted laparoscopic surgery in gynaecological oncology; initial experience at Oslo Radium Hospital and 16 months follow-up. *Int J Med Robot* 2009;5:410-4.
  43. Holloway RW, Patel SD, Ahmad S. Robotic surgery in gynecology. *Scandinavian Journal of Surgery* 2009;98:96–109.
  44. Sert MB. Robot assisted laparoscopic radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy with short and long term morbidity. *Letters to the Editor. Gynecol Oncol* 2009;115:164-5.

- 
45. Peters WA 3rd, Liu PY, Barrett RJ 2nd, et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 2000;18:1606-13.
  46. [www.cancer.gov](http://www.cancer.gov). Abfrage 24.03.2010.
  47. Thawani, N, Vainshtein, JM, Hannan, R, et al. Comparison of intensity-modulated radiation therapy (IMRT) with conventional radiotherapy (CRT) for cervical cancer with concurrent cisplatin (abstract). *J Clin Oncol* 2008;26:307.
  48. Rotman M, Pajak TF, Choi K et al. Prophylactic extended-field irradiation of para-aortic lymph nodes in stages IIB and bulky IB and IIA cervical carcinomas. Ten-year treatment results of RTOG 79-20. *JAMA* 1995;274:387-93.
  49. Haie C, Pejovic MH, Gerbaulet A et al. Is prophylactic para-aortic irradiation worthwhile in the treatment of advanced cervical carcinoma? Results of a controlled clinical trial of the EORTC radiotherapy group. *Radiother Oncol* 1988;11:101-12.
  50. Small W Jr, Winter K, Levenback C et al. Extended-field irradiation and intracavitary brachytherapy combined with cisplatin chemotherapy for cervical cancer with positive para-aortic or high common iliac lymph nodes: results of ARM 1 of RTOG 0116. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:1081-7.
  51. Rose PG. Chemoradiotherapy: the new standard care for invasive cervical cancer. *Drugs* 2000;60:1239-44.
  52. Rose PG. Concurrent chemoradiation for locally advanced carcinoma of the cervix: where are we in 2006? *Ann Oncol* 2006;17:224-9.
  53. Green J, Kirwan J, Tierney J et al. Concomitant chemotherapy and radiation therapy for cancer of the uterine cervix. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD002225.

- 
54. Maduro JH, Pras E, Willemse PH, de Vries EG. Acute and long-term toxicity following radiotherapy alone or in combination with chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *Cancer treat Rev* 2003;29:471-88.
  55. Eifel PJ, Winter K, Morris M, et al. Pelvic irradiation with concurrent chemotherapy versus pelvic and para-aortic irradiation for high-risk cervical cancer: an update of radiation therapy oncology group trial (RTOG) 90-01. *J Clin Oncol* 2004;22:872-80.
  56. Roeske JC, Lujan A, Rotmensch J, Waggoner SE, Yamada D, Mundt AJ. Intensity-modulated whole pelvic radiation therapy in patients with gynecologic malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:1613–21.
  57. Portelance L, Chao KSC, Grigsby PW, Bennet H, Low, D. Intensity modulated radiation therapy (IMRT) reduced small bowel, rectum, and bladder doses in patient with cervical cancer receiving pelvic and para-aortic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:261-6.
  58. Mundt AJ, Lujan AE, Rotmensch J, et al. Intensity-modulated whole pelvic radiotherapy in women with gynecologic malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:1330-7.
  59. Mundt AJ, Mel LK, Roeske JC. Preliminary analysis of chronic gastrointestinal toxicity in gynecology patients treated with intensity-modulated whole pelvic radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:1354-60.
  60. Chen MF, Tseng CJ, Tseng CC, Yu CY, Wu CT, Chen WC. Adjuvant concurrent chemoradiotherapy with intensity-modulated pelvic radiotherapy after surgery for high-risk, early stage cervical cancer patients. *Cancer J* 2008;14:200-6.
  61. Hsieh CH, Wei MC, Lee HY et al. Whole pelvic helical tomotherapy for locally advanced cervical cancer: technical implementation of IMRT with helical tomotherapy. *Radiat Oncol* 2009;4:62.

- 
62. Shueng PW, Wu LJ, Chen SY et al. Concurrent Chemoradiotherapy with Helical Tomotherapy for Oropharyngeal Cancer: A Preliminary Result. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77:715-21.
  63. Shueng PW, Lin SC, Chong NS et al. Total marrow irradiation with helical tomotherapy for bone marrow transplantation of multiple myeloma: first experience in Asia. *Technol Cancer Res Treat* 2009;8:29-38.
  64. Esthappan J, Chaudhari S, Santanam L, et al. Prospective clinical trial of positron emission tomography/computed tomography image-guided intensity-modulated radiation therapy for cervical carcinoma with positive para-aortic lymph nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:1134-9.
  65. Korol RM, Surry K, Davidson MT, Yartsev S, Rodrigues G, D'Souza DP. Three-dimensional image-based planning for cervix brachytherapy with bilateral hip prostheses: A solution using MVCT with helical tomotherapy. *Brachytherapy*. 2010; [Epub ahead of print]
  66. Wagner TH, Langen KM, Meeks SL, et al. Megavoltage computed tomography image-based low-dose rate intracavitary brachytherapy planning for cervical carcinoma. *Technol Cancer Res Treat*. 2009;8:123-30.
  67. Santanam L, Esthappan J, Mutic S, et al. Estimation of setup uncertainty using planar and MVCT imaging for gynecologic malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;71:1511-7.
  68. Beadle BM, Jhingran A, Yom SS, Ramirez PT, Eifel PJ. Patterns of regional recurrence after definitive radiotherapy for cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76:1396-403.
  69. Perez CA, Grigsby PW, Chao KS, Mutch DG, Lockett MA. Tumor size, irradiation dose, and long-term outcome of carcinoma of uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998;41:307-17.

- 
70. Lanciano RM, Won M, Coia LR, Hanks GE. Pretreatment and treatment factors associated with improved outcome in squamous cell carcinoma of the uterine cervix: a final report of the 1973 and 1978 patterns of care studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1991;20:667-76.
  71. World Health Organization Classification of Tumours: Pathology & Genetics, Tumours of the Breast and Female Genital Organs. In Tavassoli and Peter Devilee. Edited by Fattaneh A. IARC Press, Lyon, 2003.
  72. UICC (International Union Against Cancer) (2002): TNM-Klassifikation maligner Tumoren, 6. Auflage (Wittekind Ch, Meyer HJ, Bootz F Hrsg) Springer, Berlin Heidelberg New York.
  73. Köhler C, Klemm P, Schau A, et al. Introduction of transperitoneal lymphadenectomy in a gynecologic oncology center: analysis of 650 laparoscopic pelvic and/or paraaortic transperitoneal lymphadenectomies. *Gynecol Oncol* 2004;95:52-61.
  74. ICRU, Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy, ICRU Report 50: Bethesda, MD: ICRU 1993. Abfrage 13.06.2010 <http://www.oxfordjournals.org/jicru/backissues/reports.html>.
  75. Narayan K, Fisher RJ, Bernshaw D, Shakher R, Hicks RJ. Patterns of failure and prognostic factor analyses in locally advanced cervical cancer patients staged by positron emission tomography and treated with curative intent. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19:912-8.
  76. Zanagnolo V, Ming L, Gadducci A, et al. Surveillance procedures for patients with cervical carcinoma: a review of the literature. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19:194-201.
  77. Bodurka-Bevers D, Morris M, Eifel PJ, et al. Posttherapy surveillance of women with cervical cancer: an outcomes analysis. *Gynecol Oncol* 2000;78:187-93.

- 
78. Cancer Therapy Evaluation Program, Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE) 3.0, DCTD, NCI, NIH, DHHS March 31, 2003 (<http://ctep.cancer.gov>), Publish Date: August 9, 2006.
  79. Beck T, Sukumvanich P, Rubatt J, et al.: Impact of the National Cancer Institutes clinical announcement on cervical cancer survival. *Gynecol Oncol* 2010;116:, Abstract 140.
  80. Lanciano RM, Won M, Coia LR, Hanks GE. Pretreatment and treatment factors associated with improved outcome in squamous cell carcinoma of the uterine cervix: a final report of the 1973 and 1978 patterns of care studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1991;20:667-76.
  81. Fagotti A, Fanfani F, Longo R, et al. Which role for pre-treatment laparoscopic staging? *Gynecol Oncol*. 2007;107:101-5.
  82. Marnitz S, Köhler C, Roth C, Füller J, Hinkelbein W, Schneider A. Is there a benefit of pretreatment laparoscopic transperitoneal surgical staging in patients with advanced cervical cancer? *Gynecol Oncol*. 2005;99:536-44
  83. Gold MA, Tian C, Whitney CW, Rose PG, Lanciano R. Surgical versus radiographic determination of para-aortic lymph node metastases before chemoradiation for locally advanced cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer*. 2008;112:1954-63.
  84. [www.clinicaltrials.org](http://www.clinicaltrials.org) Abfrage 14.06.2010.
  85. [www.rtog.org](http://www.rtog.org). Abfrage 14.06.2010
  86. Orton CG. Radiobiology. In: Nag S, Editor. *Principles and practice of brachytherapy*. Armonk, NY: Futura Publishing;1997:27-45.
  87. Nag S, Gupta N. A simple method of obtaining equivalent doses for use in HDR brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:507-13.

- 
88. Vandecasteele K, De Neve W, De Gerssem W, et al. Intensity-Modulated Ark Therapy With Simultaneous Integrated Boost in the Treatment of Primary Irresectable Cervical Cancer. *Strahlenther Oncol* 2009;185:799-807.
  89. Nag S, Erickson B, Thomadsen B, Orton C, Demanes JD, Petereit D. The American Brachytherapy Society recommendations for high-dose-rate brachy-therapy for carcinoma of the cervix. *Int J Radiol Oncol Biol Phys* 2000;48:201-11.
  90. Amneus M, Park S, Delic L, et al. Barriers to timely completion of primary chemoradiation for cervical cancer. *Gynecol Oncology* 2010;116:34-5.
  91. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, et al. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N Engl J Med* 1999;340:1154-61.
  92. Fernández ME, Diamond PM, Rakowski W, et al. Development and validation of a cervical cancer screening self-efficacy scale for low-income Mexican American women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:866-75.
  93. Grigsby PW, Lu JD, Mutch DG, Kim RY, Eifel PJ. Twice-daily fractionation of external irradiation with brachytherapy and chemotherapy in carcinoma of the cervix with positive paraaortic lymph nodes: Phase II study of the Radiation Therapy Oncology Group 92-10. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41:817-22.
  94. Souhami L, Seymour R, Roman TN, et al. Weekly cisplatin plus external beam radiotherapy and high dose rate brachytherapy in patients with locally advanced carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1993;27:871-8.
  95. Kirwan JM, Symonds P, Green JA, Tierney J, Collingwood M, Williams CJ. A systematic review of acute and late toxicity of concomitant chemoradiation for cervical cancer. *Radiother Oncol* 2003;68:217-26.

- 
96. Dunst J, Kuhnt T, Strauss HG, et al. Anemia in cervical cancers: impact on survival, patterns of relapse, and association with hypoxia and angiogenesis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;56:778-87.
  97. Kapp KS, Poschauko J, Geyer E, et al. Evaluation of the effect of routine packed red blood cell transfusion in anemic cervix cancer patients treated with radical radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;54:58-66.
  98. Grau C, Overgaard J. Significance of hemoglobin concentration for treatment outcome. In: Molls M, Vaupel P (eds.). *Blood perfusion and microenvironment of human tumors. Implications for Clinical Radiooncology.* Berlin, Springer, 1998:101-12.
  99. Dunst J, Molls M. Incidence and impact of anemia in radiation oncology. In: *Recombinant human erythropoietin (rhEPO) in clinical oncology* (Ed.: M. R. Nowrousian), Springer Verlag Wien, 2002:101-16.
  100. Green JA, Kirwan JM, Tierney JF, et al. Concomitant chemotherapy and radiation therapy for cancer of the uterine cervix (Review). *The Cochrane Library* 2010;1.
  101. Green JA, Kirwan JM, Tierney JF, et al. Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2001;358:781-6.
  102. Albuquerque K, Giangreco D, Morrison C, Siddiqui M, Sinacore J, Potkul R, Roeske J. Radiation-related predictors of hematologic toxicity after concurrent chemoradiation for cervical cancer and implications for bone marrow-sparing pelvic IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010 [Epub ahead of print].
  103. Hall EJ, Wu CS. Radiation induced second cancers. The impact of 3D-CRT and IMRT. *Int J Radiat Biol Phys* 2003; 56: 83-8.
  104. Ohno T, Kato S, Wakatsuki M, et al. Incidence and temporal pattern of

- 
- anorexia, diarrhea, weight loss, and leukopenia in patients with cervical cancer treated with concurrent radiation therapy and weekly cisplatin: Comparison with radiation therapy alone. *Gynecol Oncol* 2006;103:94-9.
105. Toita T, Moromizato H, Ogawa K, et al. Concurrent chemoradiotherapy using high-dose-rate intracavitary brachytherapy for uterine cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2005;96:665-70.
106. Patel DA, Barnholtz-Sloan JS, Patel MK, Malone JM Jr, Chuba PJ, Schwartz K. A population-based study of racial and ethnic differences in survival among women with invasive cervical cancer: analysis of Surveillance, Epidemiology, and End Results data. *Gynecol Oncol*. 2005;97:550-8.
107. Montana GS, Fowler WC. Carcinoma of the cervix: analysis of bladder and rectal radiation dose and complications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;16:95-100.
108. Minsky BD, Conti JA, Huang Y, Knopf K. Relationship of akute gastrointestinal toxicity and the volume of irradiated small bowel in patients receiving combined modality therapy for rectal cancer. *J Clin Oncol* 1995;13:1409-16.
109. Guerrero Urbano MT, Nutting CM. Clinical use of intensity-modulated radiotherapy: part II. *Br J Radiol*. 2004;77:177-82.
110. Weiss E, Richter S, Hess CF. Radiation therapy of the pelvic and paraaortic lymph nodes in cervical carcinoma: a prospective three-dimensional analysis of patient positioning and treatment technique. *Radiother Oncol* 2003;68:41-9.
111. Gallagher MJ, Brereton HD, Rostock RA, et al. A prospective study of treatment techniques to minimize the volume of pelvic small bowel with reduction of acute and late effects associated with pelvic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986;12:565-73.
112. Chen MF, Tseng CJ, Tseng CC, Kuo YC, Yu CY, Chen WC. Clinical outcome

---

in posthysterectomy cervical cancer patients treated with concurrent Cisplatin and intensity-modulated pelvic radiotherapy: comparison with conventional radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:1438-44.

113. Beriwal S, Gan GN, Heron DE, et al. Early clinical outcome with concurrent chemotherapy and extended-field, intensity-modulated radiotherapy for cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;68:166-71.
114. Parker K, Gallop-Evans E, Hanna L, Adams M. Five years' experience treating locally advanced cervical cancer with concurrent chemoradiotherapy and high-dose-rate brachytherapy: results from a single institution. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:140-6.
115. Ahamad A, D'Souza W, Salehpour M, et al. Intensity-modulated radiation therapy after hysterectomy: comparison with conventional treatment and sensitivity of the normal-tissue-sparing effect to margin size. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2005;62:1117–24.
116. Lian J, Mackenzie M, Joseph K, et al. Assessment of extended field radiotherapy for stage IIIC endometrial cancer using three-dimensional conformal radiotherapy, intensity-modulated radiotherapy and helical tomotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70: 935-43.
117. Heron DE, Gerszten K, Selvaraj RN, et al. Conventional 3D conformal versus intensity-modulated radiotherapy for the adjuvant treatment of gynecologic malignancies: a comparative dosimetric study of dose–volume histograms. *Gynecol Oncol* 2003;91:39–45.
118. Adli M, Mayr NA, Kaiser HS, et al. Does prone positioning reduce small bowel dose in pelvic radiation with intensity-modulated radiotherapy for gynecologic cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:230–8.
119. D'Souza WD, Ahamad AA, Iyer RB, Salehpour MR, Jhingran A, Eifel PJ. Feasibility of dose escalation using intensity-modulated radiotherapy in

- 
- posthysterectomie cervical carcinoma. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2005;61:1062–70.
120. Georg P, Georg D, Hillbrand M, Kirisits C, Pötter R. Factors influencing bowel sparing in intensity modulated whole pelvic radiotherapy for gynaecological malignancies. *Radiother Oncol* 2006;80:19–26.
121. Huh SJ, Kang MK, Han Y. Small bowel displacement system-assisted intensity-modulated radiotherapy for cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2004;93:400–6.
122. Iğdem S, Ercan T, Alço G, et al. Dosimetric comparison of intensity modulated pelvic radiotherapy with 3D conformal radiotherapy in patients with gynecologic malignancies. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2009;30:547-51.
123. Gerszten K, Colonello K, Heron D, et al. Feasibility of concurrent cisplatin and extended field radiation therapy (EFRT) using intensity-modulated radiotherapy (IMRT) for carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 2006;102:182-8.
124. Marnitz S, Lukarski D, Köhler C, et al. Helical tomotherapy versus conventional intensity-modulated radiation therapy for primary chemoradiation in cervical cancer patients: An intraindividual comparison. *Int J Radiat Biol Phys* 2010, in press.
125. Gerbaulet A, Pötter R, Haie-Meder C. The GEC-ESTRO Handbook of Brachytherapy. Cervix Carcinoma. [www.estro-education.org](http://www.estro-education.org). Abfrage 22.06.2010.
126. Hi Art System. Handbuch Qualitätssicherung der Bestrahlung. Version 3.X. TomoTherapie Incorporated. 2007: 100845A (GER).

---

## Abkürzungsverzeichnis

AC – Adenokarzinom  
ASC - adenosquamöses Karzinom  
BED - biologisch effektive Dosis  
BQS - Qualitätssicherung einer Bestrahlungsfraction  
CT – Computertomographie  
CVK – Campus Virchow Klinikum  
CTV - Clinical Target Volume  
CTCAE - Common Terminology Criteria for Adverse Events  
Dmin - minimale Dosis  
Dmax – maximale Dosis  
Dmean - mittlere Dosis  
D1% - maximale Dosis, mit der 1% des Volumens bestrahlt wurde  
D95%- Dosis in 95% des Volumens  
DVH - Dosis-Volumen-Histogramme  
ESTRO – European Society for Therapeutic Radiology and Oncology  
FIGO - Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique  
GEC - Groupe Européen de Curiethérapie  
GTV - Gross Target Volume  
Gy – Gray  
HDR – high dose rate  
HE – Hysterektomie  
HPV – Human Papillomvirus  
ICRU - Internationale Kommission für Radiologische Einheiten und Maße  
IMRT – Intensity Modulated Radiotherapy  
LARVH - laparoskopisch assistierte radikale vaginale Hysterektomie  
MRT – Magnetresonanztomographie  
MTRA – medizinisch technischer Radiologieassistent  
MU - Monitorunit  
MV-CT – Megavolt Computer Tomographie  
PTV - Planning Target Volume  
QA - Quality Assurance  
RTOG – *Radiation Therapy Oncology Group*

---

SIB - Simultan integrierter Boost

SSC – Plattenepithelkarzinom

TMMR - totale mesometriale Resektion

UICC - International Union Against Cancer

V - Volumen

V110% - Volumen, das mit 110% der Dosis belastet wurde

VALRH - vaginal assistierte laparoskopische radikale Hysterektomie

---

## Danksagung

Frau OÄ PD Dr. med. Simone Marnitz-Schulze möchte ich herzlich für ihre exzellente Betreuung, wohlwollende Unterstützung und Förderung während der gesamten Arbeit danken. Unter ihrer Anleitung konnte ich mich ausführlich mit dem Thema an der Schnittstelle meiner besonderen fachlichen Interessen auseinandersetzen. Dank ihrer wissenschaftlichen Beratung und Geduld wurde ich stets unterstützt und motiviert.

Herrn Dr. rer. Nat U. Jahn, dem leitenden Physiker der Klinik für Strahlentherapie, bin ich sehr dankbar für die Hilfe beim Erstellen des Manuskriptes im Abschnitt zu der Qualitätssicherung.

Für das Erstellen und Überlassung von Abbildungen danke ich Herrn W. Wlodarczyk, Physiker der Klinik für Strahlentherapie.

Mein besonderer Dank gilt meiner Mutter für meine hochwertige und vielseitige Ausbildung in Russland, welche mir das Privileg ermöglichte, in Deutschland Medizin studieren zu dürfen. Dank der Ermutigung und stetigen Unterstützung durch meinen Mann Roman Burov konnte ich das Medizinstudium erfolgreich beenden.

Durch meine Zwillinge Eva Margarita und Sawwa Luca habe ich gelernt, effektiv zu arbeiten. Ihnen widme ich diese Arbeit.

---

## **Lebenslauf**

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten

---

## Erklärung

„Ich, Elena Konstantinowna Burova, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Implementierung der helikalen Tomotherapie in die Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinomen. Technik und Akuttoxizität.“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Berlin, im Juli 2010

Elena Burova