

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Strahlentherapie
des Universitätsklinikums Halle (Saale)
(Direktor Prof. Dr. med. D. Vordermark)

**Ergebnisse und Analyse der primären perkutanen Strahlentherapie des
Uteruszervixkarzinoms in Kombination mit HDR-Brachytherapie**

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Dorothea Utzig
geboren am 29.03.1969 in Görlitz

Betreuerin: PD Dr. med. G. Hänsgen

Gutachter/Gutachterin: 1. PD Dr. med. G. Hänsgen
2. Prof. Dr. med. J. Dunst
3. Prof. Dr. med. H. Schmidberger

06.04.2010

17.12.2010

Referat

Das Ziel dieser Arbeit ist die Darstellung der Ergebnisse der definitiven Radiotherapie des Uteruszervixkarzinoms mittels High-dose-rate (HDR)- Brachytherapie und perkutaner Strahlentherapie an einem Zentrum. Es liegt eine retrospektive Analyse von 443 Patientinnen vor, welche an der Klinik für Strahlentherapie am Universitätsklinikum Halle im Zeitraum von 1987 bis 1995 behandelt wurden. Die perkutane Strahlentherapie des Beckens erfolgte mit 15 MV Photonen über ventro-dorsal gerichtete Stehfelder bis zu einer Gesamtdosis von 45 Gy in 1,8 Gy Einzeldosis. Die HDR-Brachytherapie umfasste maximal 5 Applikationen über jeweils eine mittelständige, intrauterine Sonde bis zu einer mittleren Dosis von 35 Gy in Punkt A. Alle 443 Patientinnen wurden vollständig und im Wesentlichen gleich behandelt.

Das Alter der Patientinnen lag zwischen 27 und 85 Jahren (mittleres Alter 58 Jahre). Am häufigsten traten die Tumorstadium II und III (34,8 % und 43,6 %) und ein Plattenepithelkarzinom (93 %) auf. Die mittlere Nachbeobachtungszeit lag bei 40 Monaten (Range 2-60 Monate).

Das 5-Jahres-Gesamtüberleben betrug 62 %. Ein fortgeschrittenes Tumorstadium, eine schlechte Differenzierung des Tumors und junges Alter bei Erstdiagnose stellen einen ungünstigen Prognosefaktor dar. Das tumorfreie 5-Jahres-Überleben betrug für das Stadium I 86 ± 4 %, für das Stadium II 78 ± 3 %, für das Stadium III 53 ± 4 % und für das Stadium IV 30 ± 16 %. Patientinnen mit einem undifferenzierten Tumor (3,4 %) hatten ein tumorfreies 5-Jahres-Überleben von 36 ± 12 %, mit schlecht differenziertem Tumor, von 64 ± 4 % und mit mäßig differenziertem Tumor von 77 ± 4 %. Das tumorspezifische 5-Jahres-Überleben war für die unter 35-Jährigen mit 57 ± 10 % signifikant schlechter als für die unter 50-Jährigen mit 66 ± 5 % und für die unter 70-Jährigen mit 73 ± 2 %.

21 % aller Patientinnen wiesen 6 Monate nach Therapieabschluss eine persistierende bzw. progrediente Erkrankung auf. Das rezidivfreie 5-Jahres-Überleben für Patientinnen mit kompletter Remission nach Primärtherapie betrug im Stadium I 85 ± 4 %, im Stadium II 74 ± 4 %, im Stadium III 64 ± 4 % und im Stadium IV 44 ± 22 %. Die Dosierungen der perkutanen Bestrahlung und der Kontakttherapie waren bei allen Patientinnen im Wesentlichen gleich. In 17 Fällen lag die Gesamtdosis im Referenzpunkt A unter 60 Gy. Die lokale Rezidivrate lag in den Tumorstadien I-III bei 10,8-15,4 %. Im Stadium III trat mit 13,0 % eine doppelt so hohe Rate an Fernmetastasen auf als im Stadium II mit 6,5 %.

Spätnebenwirkungen Grad III und IV nach RTOG/EORTC Klassifikation traten in 2,3 % an der Harnblase und in 6,3 % an Rektum und Darm auf. Begleiterkrankungen und abdominelle Voroperationen hatten keinen statistisch signifikanten Einfluss auf deren Entwicklung.

Inhaltsverzeichnis

	Seite	
1	Einleitung und Fragestellung	1
1.1	Epidemiologie des Uteruszervixkarzinoms	1
1.2	Charakteristik des Uteruszervixkarzinoms	1
1.3	Etablierte Behandlungsmethoden des Uteruszervixkarzinoms	2
1.4	Die Strahlentherapie im Behandlungskonzept des Uteruszervixkarzinoms	5
1.5	Ziel der Untersuchung	7
2	Material und Methodik	8
2.1	Patientencharakteristik	8
2.1.1	Altersverteilung	8
2.1.2	Stadienverteilung und Histologie	9
2.2	Teletherapie	12
2.2.1	Bestrahlungsplanung	12
2.2.2	Planungszielvolumen	13
2.3	Intrakavitäre Brachytherapie	14
2.3.1	Bestrahlungsplanung	14
2.3.2	Fraktionierung und Dosierung	15
2.4	Nachbeobachtung und Erhebung der Nebenwirkungen	16
2.4.1	Akute Toxizität	16
2.4.2	Chronische Toxizität	17
2.5	Statistik	17
3	Ergebnisse	18
3.1	Klinische Resultate	18
3.1.1	Gesamtüberleben	18
3.1.2	Tumorspezifisches 5-Jahres-Überleben	19
3.1.3	Therapieabhängiges tumorspezifisches 5-Jahres-Überleben	27
3.2	Rezidivmuster	28
3.2.1	Tumorkontrolle zum Therapieende	28
3.2.2	Persistierende Tumorerkrankung	28
3.2.3	Rezidivmuster nach kompletter Remission	30
3.2.4	Therapiemöglichkeiten im Rezidivfall	37
3.2.5	Zweitumoren	38
3.3	Toxizität	39
3.3.1	Akute und chronische Toxizität	39
3.3.2	Mögliche Einflüsse auf die chronische Toxizität	40

	Seite	
4	Diskussion	42
4.1	Gesamtüberleben und tumorspezifisches Überleben	42
4.2	Therapieabhängiges tumorspezifisches Überleben	45
4.3	Rezidivmuster	47
4.4	Nebenwirkungen	49
5	Zusammenfassung	52
6	Schlussfolgerungen	54
	Literaturverzeichnis	55
	Thesen	63

Abkürzungen und Symbole

Abb.	Abbildung
ca.	circa
CT	Computertomografie
d.h.	das heißt
ED	Einzeldosis
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
et al.	und Autoren
Fa.	Firma
FIGO	Federation Internationale de Gynecologié et d'Obsterique
G1-G4	Grading 1-4, histologische Differenzierung
Gy	Gray
Gbq	Gigabequerel
HPV	Humane Papillomaviren
HDR	High-dose-rate (Brachytherapie)
ICRU	International Commission of Radiation Units and Measurements
kV	Kilovolt
LDR	Low-dose-rate (Brachytherapie)
LWK	Lendenwirbelkörper
L 1	Tumorausbreitung entlang Lymphspalten/-gefäßen
max.	maximal
MRT	Magnetresonanztomografie
MV	Megavolt
NII.	Lymphknoten
N-Status	Nodalstatus
PTV	planning target volume
R0-Resektion	mikroskopisch vollständige Resektion
R1-Resektion	Resektion mit mikroskopisch positivem Resektatrand
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
u.a.	unter anderem
z.B.	zum Beispiel

1 Einleitung und Fragestellung

1.1 Epidemiologie des Uteruszervixkarzinoms

Das Uteruszervixkarzinom war über einen langen Zeitraum die häufigste Genitalneoplasie in den hochindustrialisierten Ländern. In Deutschland lag die Inzidenz 1971 bei 35:100 000 und im Jahr 2001 bei 12:100 000 (Beckmann et al., 2005). In der ehemaligen DDR sank die Inzidenz laut Bundesgesundheitsamt von 34:100 000 (1968) gleichmäßig von Jahr zu Jahr auf 21:100 000 (1989) (Annweiler und Sack, 1996). Die Vorsorgeuntersuchungsprogramme haben in den letzten 30 Jahren durch frühzeitige Erkennung der Vorstadien zu einer deutlichen Abnahme der Neuerkrankungsrate geführt (Devesa et al., 1989; Beckmann et al., 2005). Die Wahrscheinlichkeit, am Zervixkarzinom zu versterben, hat sich u.a. durch die Früherkennung in den letzten 25 Jahren deutlich reduziert (Devesa et al., 1989; Yoder und Rubin 1992; Gatta und Verdecchia 1998). Die frühe Diagnose im Stadium der Präkanzerose oder des Mikrokarzinoms bedeutet den Zustand optimaler Heilbarkeit. Die stadienabhängige 5-Jahres-Überlebensrate blieb unbeeinflusst (Landoni et al. 1997). Das mittlere Alter bei Erstdiagnose hat sich in Deutschland im Verlauf der letzten 25 Jahre auf ein mittleres Erkrankungsalter von 52 Jahren verringert. 2003 wies die Erkrankungshäufigkeit eine veränderte Altersstruktur auf. Die Diagnose wurde häufiger bei Frauen im Alter zwischen 25 und 35 Jahren gestellt als bei Frauen über 65 Jahren (Beckmann et al., 2005).

1.2 Charakteristik des Uteruszervixkarzinoms

Ätiologisch liegt bei einer Karzinomentstehung im Bereich der Zervix eine Infektion mit humanen Papillomaviren (HPV) der Hochrisikogruppe vor. Hierbei sind die Typen HPV 16,18,31,33,45,51,52,56 zusammen mit Kofaktoren für die Induktion prognostisch ungünstiger Dysplasieformen bedeutungsvoll (Beckmann et al., 2005). Durch die Infektion wird die Wirksamkeit des Tumorsuppressorgens p53 außer Kraft gesetzt, damit findet keine p53-gesteuerte Apoptose statt (Hunt et al., 1996). Inzwischen sind Möglichkeiten der Vakzinierung gegen die beiden häufigsten Hochrisiko HPV-Typen vorhanden.

Prädisponierend für die Karzinogenese in Abhängigkeit vom HPV-Status sind frühe sexuelle Aktivität, Promiskuität, erworbene Immunschwäche, lokale Infektionen und Nikotin.

In der Regel handelt es sich beim Zervixkarzinom um ein Plattenepithelkarzinom. Nur in 8 % werden Adenokarzinome und andere epitheliale Karzinome diagnostiziert (Schmidt-Matthiesen et al., 2002). Die Ausbreitung erfolgt zum einen kontinuierlich mit Überschreitung der Zervix in Richtung Parametrien und Nachbarstrukturen, zum anderen diskontinuierlich über parametranne Lymphwege sowie Lymphabflusswege der Beckenwand zu iliakalen und paraaortalen Lymphknoten. Die hämatogene Metastasierung ist bei Erstdiagnose selten.

Als prognostisch ungünstige Faktoren gelten ein positiver Nodalstatus, die Tumorgröße, die Infiltrationstiefe des zervikalen Stromagewebes, histologische Faktoren wie Lymphangiosis, Hämangiosis und schlecht bzw. undifferenzierte Tumoren (Girinsky et al., 1993; Lambin et al., 1998; Kristensen et al., 1999; Wulf, 1999; Beckmann, 2004). Der Nodalstatus zeigt eine Abhängigkeit von der Tumorlokalisation bzw. Wachstumsrichtung. Zervixhöhlenkarzinome zeigen in Abhängigkeit vom Tumorstadium einen Lymphknotenbefall bis zu 60 %, endophytische Tumoren bis zu 30 % und exophytische Tumoren bis zu 10 % (Schmidt-Matthiesen, 2002). International erfolgt die Stadieneinteilung des Uteruszervixkarzinoms nach den Vorgaben der FIGO auf klinisch-diagnostischer Basis. Mit fortschreitendem Tumorstadium ist das Risiko der Lymphknotenmetastasierung erhöht. Im Stadium FIGO IIB sind bereits 20-30 % positive pelvine Lymphknoten zu finden. Auch ohne pelvinen Lymphknotenbefall sind in max. 10 % positive paraaortale Lymphknoten und bei positivem pelvinen Nodalstatus bis zu 30 % positive paraaortale Lymphknoten zu finden (Hänsgen et al., 2005).

1.3 Etablierte Behandlungsmethoden des Uteruszervixkarzinoms

Es bestehen national und international unterschiedliche Behandlungsstrategien bei verschiedenen Patientengruppen, die einen direkten Vergleich der Therapieergebnisse und Nebenwirkungen erschweren.

In den frühen Stadien bis FIGO IIA, in Deutschland auch bis FIGO IIB und insbesondere bei prämenopausalen Patientinnen, wird wenn möglich, die radikale Hysterektomie mit systematischer pelviner Lymphadenektomie durchgeführt. Das ganz frühe Zervixkarzinom im Stadium FIGO IA1 und IA1 L1 kann gegebenenfalls auch fertilitätserhaltend operiert werden. (Herzog TJ, 2003) In den Stadien FIGO IB2 bis IIB sollte bei klinisch auffälligen pelvinen Lymphknoten die Lymphonodektomie bis infrarenal erfolgen.

Bei allgemeinmedizinisch inoperablen Patientinnen oder die Operation ablehnenden Patientinnen zeigt die definitive Radiotherapie bzw. simultane Radiochemotherapie der Operation äquivalente Ergebnisse in den frühen Tumorstadien (Landoni et al., 1997). Das Stadium FIGO IIB stellt eine Grenzsituation für die Indikation eines primär operativen Vorgehens dar. Zum Teil ist das Ausmaß des Primärtumors hinsichtlich der Parametrieninfiltration präoperativ nicht sicher einzuschätzen. Ein operatives Staging durch Laparoskopie ist derzeit kein Standard. Bei Vorliegen von Risikofaktoren wie schlecht differenziertem Tumor (G3), radiologisch positivem Lymphknotenstatus oder fortgeschrittener Parametrieninfiltration, welche eine postoperative Radiatio erforderlich machen, sollte aus radioonkologischer Sicht die primäre Radiotherapie durchgeführt werden. Eine postoperative Radiatio geht mit einer erhöhten Nebenwirkungsrate einher (Landoni et al., 1997). Das fortgeschrittene Zervixkarzinom in den Stadien FIGO IIIA/B stellt eine Indikation für eine definitive Radiotherapie/Radiochemotherapie in kurativer Intention bestehend aus perkutaner Hochvolttherapie und intrakavitärer Kontakttherapie dar (Dunst und Hänsgen, 2001; Beckmann, 2004). Die simultane Strahlen- und Chemotherapie verbessert das Gesamtüberleben und das rezidivfreie Überleben und vermindert die Häufigkeit der Lokalrezidive und Fernmetastasen vorzugsweise bei Patientinnen in frühen Tumorstadien aber auch bei fortgeschrittener Erkrankung (Morris et al., 1999; Rose et al., 1999; Green et al., 2001). Die im letzten Jahrzehnt veröffentlichten Daten und Studien zur primären kombinierten Radiochemotherapie zeigen eine klare Empfehlung einer cisplatinhaltigen Kombinationstherapie (Morris et al., 1999; Rose et al., 1999; Green et al., 2001). Die Therapiewahl im Stadium FIGO IVA erfolgt individuell. Es kann in Abhängigkeit vom Allgemeinzustand der Patientin, gegebenenfalls nach laparoskopischem Staging, eine primäre Exenteration durchgeführt werden. Diese kann bei akzeptabler Lebensqualität eine Chance auf Langzeitüberleben bieten. Numa et al. berichten nach erfolgter R0-Resektion eine 5-Jahresüberlebensrate von 51,3 %. Nach erfolgter R1-Resektion liegt die 5-Jahresüberlebensrate bei 0 % (Numa et al., 1997). Im nicht resektablen Fall ist eine Radiochemotherapie indiziert. Hierbei liegt der Schwerpunkt auf der perkutanen Strahlentherapie, da bei Tumorf infiltration der Harnblase oder des Rektums durch eine Kontakttherapie ein entsprechend hohes Risiko für eine Fistel besteht. Morris et al. geben für die platinhaltige kombinierte Radiochemotherapie eine 5-Jahresüberlebensrate von 63 % für Stadium III und IVA an (Morris et al., 1999). Die Gruppe der Patientinnen im Stadium IVA war mit 3% sehr klein. Randomisierte Daten zur Exenteration versus kombinierte Radiochemotherapie existieren nicht. Das Vorgehen im Stadium FIGO IVB aufgrund einer paraaortalen Lymphknotenmetastasierung wird wegen der Grenzsituation zwischen palliativer und

kurativer Indikation kontrovers diskutiert. Der Strahlenbehandlung des Beckens gilt Priorität ggf. in Kombination mit Chemotherapie. Sequenziell, meist im Abstand von ca. 4 Wochen, folgt die perkutane Strahlentherapie paraaortal, wobei deren erhöhte Toxizität nicht unbeachtet bleiben darf. Bei hämatogener Fernmetastasierung im Stadium IVB sollte die Therapie rein symptomorientiert erfolgen (Beckmann, 2004).

Hohes Alter ist keine Kontraindikation für eine Radiotherapie. Die primäre Strahlentherapie über 70jähriger Patientinnen mit Zervixkarzinom ist eine kurative Behandlungsoption. In einer Studie an 114 Patientinnen der Altersgruppe 70-86 Jahre führte diese Therapie zu einer pelvinen Tumorkontrolle in 80 %, 53 % bzw. 46 % für die Stadien I-III nach FIGO und einer 5-Jahres-Überlebensrate von 61 %, 34 % bzw. 25 % (Lindegaard et al., 2000). Unter anderen war in einer Untersuchung von 338 Patientinnen unter 70 Jahre versus 60 Patientinnen über 70 Jahre war das Alter per se nicht mit einer erhöhten Komplikationsrate verbunden, sondern lediglich das Ausmaß der bestehenden Komorbidität (Mitchell et al., 1998; Hänsgen et al., 2005).

Die adjuvante Radiotherapie ist in der High-Risk-Situation, d.h. bei histologisch nachgewiesener Lymphknotenmetastasierung oder einer Lymphangiosis bzw. Hämangiosis, entsprechender Tumorgroße und unvollständig erfolgter Lympadenektomie indiziert und senkt die Lokalrezidivrate (Sedlis et al., 1999; Hänsgen et al., 2001, 2005). Bei knapp im Gesunden erfolgter Resektion oder R1-Resektion am Scheidenstumpf ist eine zusätzliche Kontaktbestrahlung dessen notwendig.

Die Ergebnisse der von Peters et al. im Jahr 2000 veröffentlichten Studie zur adjuvanten simultanen Radiochemotherapie im Vergleich zu alleiniger adjuvanter Radiotherapie bei nodal positiven, radikal operierten Zervixkarzinomkrankungen zeigen einen deutlichen Überlebensvorteil für die simultane Radiochemotherapie. Die Autoren zeigten ein progressionsfreies 4-Jahres-Überleben von 63 % für die Radiotherapiegruppe und von 80 % für die Radiochemotherapiegruppe. Eine andere Arbeitsgruppe zeigte für n = 34 Patientinnen ein progressionsfreies Überleben von 88 % durch eine adjuvante Radiochemotherapie (Hänsgen et al., 2001). Im Fall des lokalen Rezidives kann als erneute Therapieoption die radikale Operation, eine Chemotherapie oder eine erneute Radiotherapie ggf. in Kombination mit Chemotherapie durchgeführt werden.

1.4 Die Strahlentherapie im Behandlungskonzept des Karzinoms der Zervix uteri

Die primäre Strahlenbehandlung des Zervixkarzinoms bestehend aus perkutaner Hochvolttherapie und intrakavitärer Kontakttherapie ist eine seit Jahrzehnten etablierte Behandlungsmethode und wird insbesondere in den Stadien FIGO I und II als eine der Operation gleichwertige Therapie bezüglich der Langzeitergebnisse angesehen (Landoni, 1997). Sie ist grundsätzlich in jedem Erkrankungsstadium als Primärtherapie durchführbar.

Die perkutane Hochvolttherapie des Zervixkarzinoms und der intrapelvinen Lymphabflussgebiete erfolgt in der Regel an einem Linearbeschleuniger mit Energien von 6 bis 25 MV. Die Anwendung von Telekobalttherapiegeräten für die Beckenbestrahlung wurde verlassen, da bei Adipositas durch eine höhere Haut- und Bindegewebsbelastung eine subkutane Fibrosierung entstehen kann und Hanks 1985 eine bessere Tumorkontrollrate bei Verwendung eines Linearbeschleunigers beschrieb (Hanks et al., 1985). Das strahlentherapeutisch homogen zu behandelnde Zielvolumen umfasst den Bereich des gesamten Beckens: Uterus, Parametrien und Vagina, wenn befallen sowie die intrapelvinen Lymphabstrombahnen. Nach Implementierung der Schnittbildtechnik in die Bestrahlungsplanung ist eine genauere Dosisabschätzung an den Risikoorganen Harnblase und Rektum möglich. In Einzeldosierungen von 1,8 bis 2,0 Gy werden 5 Fraktionen pro Woche bis zu einer Gesamtdosis von 50,0 bis 60,0 Gy appliziert. Ein Lymphknotenbefall der Paraaortalregion in den Stadien II und III ist bei 24 und 38 % beschrieben und als prognostisch ungünstig zu bewerten (Fine et al., 1995). Der Einsatz einer prophylaktischen Bestrahlung der Paraaortalregion ist auch vor dem Hintergrund der Möglichkeit der Radiochemotherapie ungeklärt. Zwei prospektiv randomisierte Studien konnten keine vollständige Klärung der Frage bringen. Rotman et al. zeigten eine Verbesserung des 5- und 10-Jahres-Überlebens ohne Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens. Dieser Vorteil ging mit einer signifikant höheren Rate schwerer Nebenwirkungen einher (Rotman et al., 1990, 1995). Eine EORTC-Studie konnte keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich des Überlebens nach 4 Jahren zeigen, jedoch ebenfalls signifikant höhere Nebenwirkungen an Dünn- und Dickdarm (Haie et al., 1988).

Im deutschsprachigen Raum wird heute nahezu ausschließlich die HDR-Brachytherapie mit Iridium-192 für die intrakavitäre Therapie des Zervixkarzinoms eingesetzt. Sie setzt sich zunehmend aufgrund der kürzeren Behandlungszeit und der geringen Strahlenbelastung für das Personal durch. Die internationale Behandlungspraxis und das amerikanische Schrifttum dazu stützte sich im

Wesentlichen auf die Low-dose-rate (LDR)-Brachytherapie. Das HDR-Brachytherapiegerät „Decatron“ der Fa. R. Müller (Bleicherode) wurde an der Klinik für Strahlentherapie der Universität Halle nach der klinischen Erprobungsphase (1974-78) unter Professor Glaser seit 1978 regelmäßig zur intrakavitären Therapie angewandt. Das System arbeitete mit einer punktförmigen Iridium-192-Quelle mit einer mittleren Energie von 360 kV (740 GBq, 0,7 MV) zum Zeitpunkt der Installation. Die Applikation erfolgte über einen intrauterinen Stift mit einem vaginalen Zylinder (Glaser et al., 1982). Dieses Gerät wurde im Verlauf durch ein HDR-Brachytherapiegerät der Firma Nucletron ausgetauscht.

Die gewachsene Kenntnis über die Bedeutung der Gesamtbehandlungszeit der Plattenepithelkarzinome hinsichtlich der lokoregionären Kontrolle und des Gesamtüberlebens muss bei der zeitlichen Abfolge der perkutanen und intrakavitären Radiatio der Zervixkarzinome berücksichtigt werden (Perez et al., 1995; Chatani et al., 1997; Herrmann und Baumann, 2005). Es besteht Konsens darüber, dass die Strahlenbehandlung nicht unterbrochen werden sollte und ein Behandlungszeitraum von 7 Wochen nicht wesentlich überschritten werden sollte (Herrmann und Baumann, 2005; Mayer et al. 2004).

Zur Einordnung von akuten und chronischen Nebenwirkungen nach einer Strahlentherapie wurden 1984 einheitliche Bewertungskriterien durch die European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) und Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) definiert (RTOG, 1984; Seegenschmied und Sauer, 1993). 1989 wurde von der Arbeitsgemeinschaft für Radioonkologie eine deutschsprachige Graduierung in Entsprechung der englischsprachigen Systematik vorgelegt (Sauer 1989). Die Entstehung von Nebenwirkungen durch perkutane und intrakavitäre Strahlentherapie sind abhängig von der Dosierung, Fraktionierung, Gesamtbehandlungszeit, dem Bestrahlungsvolumen, dem strahlenbiologischen Verhalten der Risikoorgane und biologischen Faktoren des Patienten (Alter, vorangegangene Operationen im Bauchraum, Begleiterkrankungen). Als Risikoorgane sind im kleinen Becken Dünndarm, Sigma und Rektum sowie Harnblase von Bedeutung. Die Kenntnisse über die Reaktionen des Normalgewebes beruhen auf retrospektiven Daten und tierexperimentellen Ergebnissen. Aufgrund dieses Wissens wird in der Bestrahlungsplanung mit festen Toleranzdosen der Normalgewebe und Risikoorgane gearbeitet (Chatani et al., 1997; Herrmann und Baumann, 1997; Dörr et al., 2000). Die empirisch ermittelte organspezifische Schwellendosis für eine homogene Belastung des gesamten Organs ist die Toleranzdosis TD 5/5. Sie beschreibt die applizierte Dosis, bei der mit 5 % Wahrscheinlichkeit nach 5 Jahren Spätkomplikationen zu erwarten sind (Rubin, 1988; Herrmann und Baumann, 1997).

Akute Strahlenfolgen können sich restlos zurückbilden. Ihr Auftreten lässt keine Rückschlüsse auf Häufigkeit und Schweregrad chronischer Strahlenfolgen zu (Yoder und Rubin, 1992).

1.5 Ziel der Untersuchung

In der vorliegenden Arbeit wurden die Ergebnisse der definitiven Strahlenbehandlung aller Patientinnen mit kurativer Behandlungsintention bei Uteruszervixkarzinom im Zeitraum von 1987 bis 1995 an der Klinik für Strahlentherapie der Universität Halle beschrieben und diskutiert.

Primärer Endpunkt der Untersuchung war das 5 Jahres-Überleben. Weitere Endpunkte waren die Rezidivfreiheit, die Analyse der tumorspezifischen und patientenbezogenen Einflussfaktoren für Überleben, lokale Tumorkontrolle sowie akute und chronische Toxizität. Es erfolgte eine Darstellung des Rezidivmusters. Die Patientinnen wurden über den gesamten Zeitraum aus einem konstanten Einzugsgebiet nach einem einheitlichen Therapiekonzept von den gleichen Ärzten behandelt. Mit der untersuchten Fallzahl von 443 war eine statistisch gesicherte Aussage möglich.

Die Untersuchung diente der Erstellung und Analyse einer Vergleichsgruppe aus dem eigenen Krankengut mit bekannten Ergebnissen zur definitiven Radiotherapie mit HDR-Kontakttherapie und Hochvolttherapie. Diese Evaluierung erfolgte vor dem Hintergrund der Weiterentwicklung multimodaler Therapiekonzepte an der Klinik für Strahlentherapie in Halle.

Die Daten, die zur Etablierung der Radiochemotherapie dienen, sind fast ausschließlich unter Anwendung der konventionellen Radium-Therapie als LDR-Kontakttherapie gewonnen worden (Morris, 1999; Green et al., 2001). Lediglich von Pearcey et al. wurde die HDR-Kontakttherapie eingesetzt, es konnte allerdings keine Verbesserung der Therapieergebnisse durch simultane Chemotherapie mit Cisplatin gegenüber der alleinigen Radiotherapie gezeigt werden (Pearcey et al., 2002).

2 Material und Methodik

2.1 Patientencharakteristik

Im Zeitraum von 1987 bis 1995 wurden in der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg 443 Patientinnen aufgrund eines Zervixkarzinoms mit einer definitiven Radiotherapie bestehend aus perkutaner Hochvolttherapie und intrakavitärer Kontakttherapie in kurativer Intention behandelt. Die Datenanalyse erfolgte anhand der Krankenakten.

2.1.1 Altersverteilung

Das mediane Alter der Patientinnen lag zu Behandlungsbeginn bei 58 Jahren (27-85 Jahre). Die Verteilung der Altersgruppen ist in Abbildung 1 dargestellt.

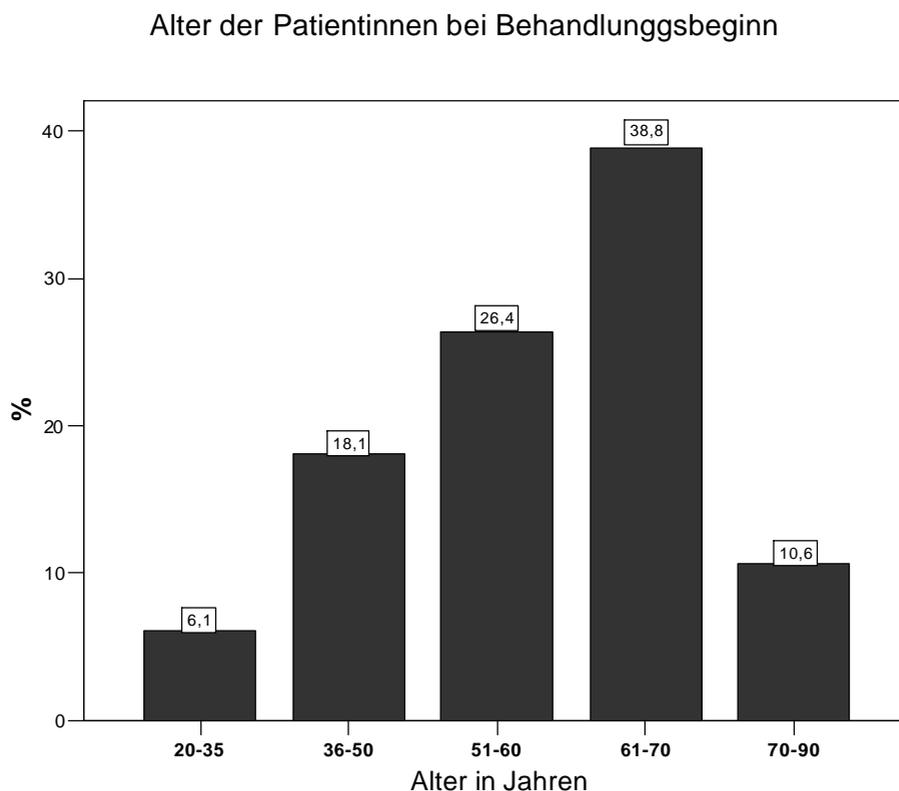


Abbildung 1: Darstellung der Altersgruppen bei Behandlungsbeginn

Patientinnen im Alter von 51-60 und 61-70 Jahren stellten den überwiegenden Anteil (65,2 %) der in dieser Untersuchung behandelten Frauen dar. Jünger als 36 Jahre

waren 27 (6,1 %) Patientinnen. Die über 70 jährigen stellten mit 47 Patientinnen einen Anteil von 10,6 % dar.

2.1.2 Stadienverteilung und Histologie

Die Klassifikation der Tumorstadien erfolgte nach Einteilung der FIGO:

FIGO I Tumor auf Uterus begrenzt

IA invasives Karzinom, das lediglich mikroskopisch identifiziert wird

IB klinisch erkennbare Läsionen, begrenzt auf die Zervix uteri

FIGO 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

IIB mit Infiltration des Parametriums aber keine Ausbreitung zur Beckenwand

FIGO III Zervixkarzinom bis zur Beckenwand reichend, Befall des unteren Drittels der Vagina, Hydronephrose oder stumme Niere

IIIA Tumor befällt unteres Drittel der Vagina, keine Ausbreitung zur Beckenwand

IIIB Tumorbreitet sich bis zur Beckenwand aus oder verursacht Hydronephrose oder stumme Niere

FIGO 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)

In die Untersuchung wurden Patientinnen mit Erkrankungen in allen Tumorstadien einbezogen (Tabelle 2). In den frühen Stadien (FIGO I-IIA) bestand entweder aufgrund des Alters bzw. der Komorbidität Inoperabilität oder die Patientin hatte eine Operation abgelehnt.

Die Ausbreitungsdiagnostik war abgeschlossen und umfasste die palpatorische Untersuchung durch den Gynäkologen und den Strahlentherapeuten, die gynäkologische Untersuchung in Narkose einschließlich fraktionierter Abrasio, die Zystoskopie und Rektoskopie. Die Bildgebung mittels CT bzw. MRT zur Stadieneinteilung war im Untersuchungszeitraum kaum verbreitet. In 94 Fällen (21,7 %) lag eine Lymphografie bzw. Computertomografie des Beckens vor. Bei 42 Patientinnen (9,5 %) wurde durch diese Untersuchungen eine pelvine Lymphknotenmetastasierung festgestellt. (Tab.1)

Tabelle 1: Lymphknotenstatus nach abgeschlossenem Staging der 443 Patientinnen

LYMPHKNOTENSTATUS	ANZAHL DER FÄLLE(N)	PROZENTUALER ANTEIL (%)
negativ	52	11,7
positiv	42	9,5
unbekannt	349	78,8

Die Verteilung der jeweiligen Tumorstadien stellte sich, wie in Tabelle 2 gezeigt, dar.

Tabelle 2: Übersicht über die Stadienverteilung der insgesamt 443 Fälle

STADIUM NACH FIGO	ANZAHL DER FÄLLE (N)	PROZENTUALER ANTEIL (%)
IA/B	85	19,2
IIA/B	154	34,8
IIIA/B	193	43,6
IVA	11	2,5
Gesamt	443	100

Das Stadium I lag in 19,2 % der Fälle also bei 85 Patientinnen, Stadium II in 34,8 % der Fälle bei 154 Patientinnen, Stadium III in 43,6 % der Fälle also bei 193 Patientinnen und Stadium IV bei 11 Patientinnen, d.h. in 2,5 % vor.

Die Mehrzahl der Patientinnen zeigte eine fortgeschrittene Erkrankung mit Infiltration der Parametrien. Die Ausbreitung des Tumors nach vaginal ohne Infiltration der Parametrien, d.h. Stadium A wurde im Stadium III nur in 2 % festgestellt.

Voraussetzung für die Einleitung der kurativen Strahlentherapie ist die histologische Sicherung des Karzinoms. Diese erfolgte in der Regel durch eine Abrasio. In Tabelle 3 ist die Verteilung der Tumorhistologien dargestellt.

Tabelle 3: Histologische Differenzierung der 443 Zervixkarzinomfälle

HISTOLOGISCHER TYP	ANZAHL DER FÄLLE (N)	PROZENT (%)
Plattenepithelkarzinom	411	92,8
Adenokarzinom	22	5,0
Sonstige Karzinome (Mischtumor, solide Karzinome)	10	2,2
Gesamt	443	100

In der überwiegenden Zahl der Fälle (411) in 92,8 % lag ein histologisch gesichertes Plattenepithelkarzinom vor. In 31 Fällen (7,2 %) war ein Adeno- bzw. solides oder Mischkarzinom diagnostiziert worden.

Im Zeitraum von 1987 bis 1993 war das Erstellen des histologischen Reifegrades aus den entnommenen Proben nicht obligat. In den darauffolgenden Jahren fanden sich in den histologischen Befunden aller Patientinnen genaue Angaben dazu. Von 317 Tumorpräparaten mit bekanntem Differenzierungsgrad zeigten, wie in Tabelle 4 dargestellt, ein geringer Anteil von 7 (1,6 %) eine gute Differenzierung (G1), 133 (30 %) eine mäßige Differenzierung (G2), 162 (36,6 %) eine schlechte Differenzierung (G3) bzw. 15 (3,4 %) waren undifferenziert (G4).

Tabelle 4: Übersicht über den Differenzierungsgrad der Tumorpräparate

HISTOLOGISCHER DIFFERENZIERUNGSGRAD	ANZAHL DER FÄLLE (N)	PROZENT (%)
G1	7	1,6
G2	133	30,0
G3	162	36,6
G4	15	3,4
Unbekannt	126	28,4
Gesamt	443	100

2.2 Teletherapie

2.2.1 Bestrahlungsplanung

Alle Patientinnen wurden mit einer perkutanen Strahlentherapie in Kombination mit der seit 1973 in der Klinik angewandten HDR-Afterloadingtherapie behandelt. Das Bestrahlungskonzept war für den gesamten Behandlungszeitraum nach einheitlichen Kriterien festgelegt.

Alle Patientinnen wurden in Rückenlage am Telecobaltgerät und am Linearbeschleuniger mit hochenergetischer Röntgenstrahlung (Photonen) behandelt. Dabei kamen Energien von 9 MV und 15 MV zum Einsatz. Die Therapie erfolgte für n=352 Patientinnen (79,5 %) als eine Kombination aus Vollfeldbestrahlung und biaxialer bisegmentaler Pendelung. Über große ventro-dorsal opponierende Stehfelder wurden mittels 9 MV Photonen am Linearbeschleuniger Neptun 10 P Einzeldosen von 1,5 Gy bis 19,5 Gy appliziert. Anschließend wurde die biaxiale Pendelung mit 4 gleichgewichteten Teilrotationen um einen jeweiligen Rotationswinkel von 50 Grad am Telecobaltgerät Theratron 780 durchgeführt. Viermal wöchentlich wurde eine Dosis von 2,0 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 26,0 Gy appliziert. Einmal wöchentlich fand die intrakavitäre Therapie statt.

Ab Juli 1993 erfolgte die Behandlung für n = 71 Patientinnen (16,1 %) am Linearbeschleuniger KD2 (Fa. Siemens) mittels 15 MV Photonen über ventrodorsal opponierende isozentrische Stehfelder mit 2 Standardblöcken im Bereich der Beckenkämme. Nach einer Dosis von 19,8 Gy wurde in den ventralen und dorsalen Strahlengang ein standardisierter Transmissionsblock von 4 cm Breite, bis zum Promontorium reichend, als Mittelblock zum Dosisausgleich der anschließend mit Afterloading behandelten Zervix/Vagina-Region verwendet. Viermal wöchentlich wurde eine Dosis von 1,8 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 25,2 Gy appliziert. Nach 19,5 bzw. 19,8 Gy begann die wöchentliche intrakavitäre Therapie. Die Behandlung der Patientinnen erfolgte sehr homogen. Lediglich in 4,3 % musste eine Modifikation der Feldgrößen der perkutanen Bestrahlungsfelder bzw. der Afterloadingfraktionen oder Afterloadingeinzeldosen vorgenommen werden.

2.2.2 Planungszielvolumen

Das PTV (planning target volume) umfasste den Uterus, die Vagina, die Parametrien bis zur Beckenwand mit einem Sicherheitssaum von 1-1,5 cm sowie die regionären Lymphabflussgebiete (Nll. parametranes, Nll. iliaci interni et externi, Nll. iliaci communes und Nll. obturatorii). Kaudal wurde das Strahlenfeld von der Unterkante der Foramina obturatoria und kranial von der Oberkante des 5. LWK begrenzt. Die lateralen Feldgrenzen wurden auf 1-2 cm seitlich der Linea terminalis festgelegt.

Die Dosispezifikation unter Angabe eines definierten Referenz-Dosispunktes erfolgte nach den im ICRU 50 Report festgelegten Zielgrößen (ICRU Report 50, 1993; Richter und Flentje, 1998).

79,5 % der Patientinnen wurden mittels Vollfeldbestrahlung und biaxialer bisegmentaler Pendelung bestrahlt und 20,6 % der Patientinnen wurden über isozentrische Stehfelder mit Mittelblock bzw. individuell kollimierten Stehfeldern behandelt. Eine Gesamtbehandlungszeit von 6 - 7 Wochen wurde in der Regel nicht überschritten. Es kam das Planungssystem „Helax“ der Firma MDS-Nordion/Theranostic zum Einsatz.

2.3 Intrakavitäre Brachytherapie

2.3.1 Bestrahlungsplanung

Zur Anwendung kamen die HDR-Brachytherapiegeräte „Decatron“ und „Selectron“ der Firma Nukletron mit einer Iridium 192 Quelle. Die Einlage des Strahlenträgers in den Uterus der Patientin erfolgte durch eine gynäkologisch erfahrene Strahlentherapeutin bzw. unter deren Aufsicht. Die Applikation der Iridiumquelle erfolgte über eine mittelständige, intrauterine Sonde, welche in einem Vaginalzylinder lag und am Behandlungstisch fixiert wurde. Dadurch lag der Applikator beckenmittig. Die Isodosen wurden durch die schrittgeschaltete elektromechanische Quellenbewegung mit freier Wahl unterschiedlicher Standzeiten der Quelle im Zervikalkanal, dem Cavum uteri und der proximalen Vagina geformt. Üblicherweise wurden 20° gebogene Sonden verwendet. Die Dosisberechnung erfolgte nach ICRU 38 (ICRU Report 38, 1985). Sie bezog sich auf geometrisch determinierte Referenzpunkte nach dem so genannten „Manchestersystem“ (Tod und Meredith, 1938). Die schematische Darstellung ist in Abb. 2 gezeigt. Die Definition für Punkt A ist 2 cm kranial und lateral des äußeren Muttermundes. Dieser Punkt entspricht annähernd der Kreuzungsstelle von A. uterina und Ureter. Der Punkt B ist 3 cm seitlich von Punkt A gelegen und entspricht annähernd der Beckenwand.

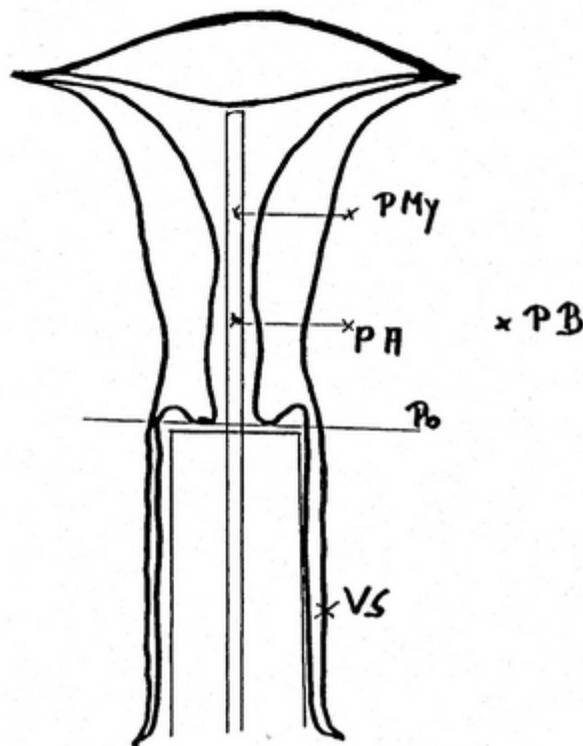


Abbildung 2: Referenzpunkte nach dem Manchestersystem

Die ICRU 38 fordert bei jeder Applikation die Dosismessung an den Risikoorganen Harnblase und Rektum. Über je eine flexible Messsonde mit Ionisationskammern (AM6 der Fa. PTW Freiburg) in Harnblase und Rektum wurde nach Rekonstruktion der Dosimeterpositionen im anterioren und lateralen Strahlengang mittels Röntgenaufnahme die Dosis an den Risikoorganen ermittelt. Diese Dosis wurde punktförmig gemessen, was bei einer Aussage zur Dosisbelastung des Organs berücksichtigt werden muss.

2.3.2 Fraktionierung und Dosierung

Das Behandlungsschema sieht den Beginn der intrakavitären Bestrahlung nach einer perkutan applizierten Dosis von 19,8 bzw. 19,5 Gy vor. Dieser ist jedoch letztendlich individuell durch die Sondierbarkeit des Zervikalkanals bestimmt. Im wöchentlichen Intervall erfolgte die fünfmalige Applikation von 7 Gy in Punkt A. Es resultierte eine Gesamtdosis von 35 Gy in Punkt A. Aus der perkutanen Bestrahlung ohne Mittelblock ergibt sich eine Dosis von 19,8 bzw. 19,5 Gy. Unter anschließender Verwendung des Mittelblocks mit Fokussierung der Blockränder auf Punkt A ergibt sich eine Dosis von 12,6 Gy. Die perkutane Gesamtdosis in Punkt A beträgt somit 32,4 Gy. Unter Berücksichtigung der Brachytherapie resultiert eine kumulative Gesamtdosis von 65-70 Gy in Punkt A. Die durch Brachytherapie applizierte Dosis an der Beckenwand (Punkt B) lag in Abhängigkeit von der Sondenlänge bei 1,4 - 1,6 Gy pro Fraktion. Bei 5 Afterloading-Fractionen ergibt sich eine Dosis von 7 - 8 Gy. In der Summe mit der perkutanen Teletherapie resultiert im Punkt B eine Gesamtdosis von 50-54 Gy.

Bei Patientinnen im Erkrankungsstadium FIGO IV wurde unter Berücksichtigung der Tumorausbreitung eine individuelle Behandlungsplanung durchgeführt. Bei 7 Patientinnen (63,6 %) konnte die fünfmalige Applikation von 7 Gy als Kontakttherapie durchgeführt werden.

2.4 Nachbeobachtung und Erhebung der Nebenwirkungen

Der Nachbeobachtungszeitraum der Patientinnen erstreckte sich über maximal 60 Monate (Range 2 - 60 Monate) und lag im Median bei 40 Monaten. Die gynäkologisch strahlentherapeutischen Kontrolluntersuchungen wurden 4 - 6 Wochen nach Therapieende, halbjährlich und jährlich von zwei gynäkologisch versierten Strahlentherapeuten durchgeführt. Sie umfasste die klinisch-gynäkologische Untersuchung des Beckens und des Genitale sowie der supraklavikulären Lymphabflussgebiete. Aufgetretene Rezidive waren klinisch bzw. histologisch gesichert worden.

Es wurden die durch die Strahlentherapie aufgetretenen akuten und chronischen Nebenwirkungen erfasst. Der in den Krankenakten dokumentierte Verlauf bezüglich der Nebenwirkungen an Harnblase/Urethra und Rektum/Intestinum wurde unter Berücksichtigung der Medikation, der Laborwerte und des klinischen Untersuchungsbefundes nach den Kriterien der RTOG / EORTC - Klassifikation in die Grade 0 - 4 eingeteilt (RTOG, 1984; Seegenschmied und Sauer, 1993). Gegebenenfalls waren weitere z.B. endoskopische Untersuchungen veranlasst worden, deren Befunde in den Akten einzusehen waren. Der im Behandlungszeitraum höchste Nebenwirkungsgrad wurde in der Auswertung erfasst. Der Verlauf wurde fast ausschließlich von 2 gynäkologisch erfahrenen Strahlentherapeuten, die während des Untersuchungszeitraumes nicht wechselten, dokumentiert.

2.4.1 Akute Toxizität

In der Strahlentherapie des Zervixkarzinoms treten als akute Nebenwirkungen sowohl zystitische und proktitische Beschwerden als auch intestinale Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen, Tenesmen und Diarrhö auf. In dieser Arbeit wurden die proktitischen und intestinalen Nebenwirkungen zusammengefasst. Als akut wurden die Nebenwirkungen berücksichtigt, die zwischen Tag 1-90 nach Beginn der Radiotherapie auftraten. Das hier angewandte, von der Arbeitsgemeinschaft für Radioonkologie für den deutschsprachigen Raum empfohlene System zur Beurteilung von Strahlenfolgen, beruht auf der Klassifikation der RTOG / EORTC und sieht die Einteilung in 5 Grade vor (Tabelle 5) (Seegenschmied und Sauer, 1993).

Tabelle 5: Die Schweregrade akuter und chronischer Nebenwirkungen nach der EORTC/RTOG-Klassifikation

GRAD 0	GRAD I	GRAD II	GRAD III	GRAD IV
Keine Nebenwirkungen	Leichte Nebenwirkungen, spontane Abheilung ohne Therapie	Mäßige Nebenwirkungen, ambulante Behandlung ausreichend	Schwere Nebenwirkungen, Hospitalisierung nötig, ggf. Operation	Lebensbedrohliche Nebenwirkung, sofortige Intervention und Intensivtherapie erforderlich

2.4.2 Chronische Toxizität

Chronische Nebenwirkungen wurden im Zeitraum 3 Monate nach Therapieabschluss bis Ende der jeweiligen Nachbeobachtungszeit, maximal 60 Monate, dokumentiert. Als chronische Nebenwirkungen nach Strahlentherapie des Beckens sind zum einen Miktionsbeschwerden, chronische Zystitis, Schrumpfungen der Harnblase und selten Fistelbildungen, zum anderen Defäkationsbeschwerden, chronische Proktitis und selten schmerzhafte Dünndarmstenosen aufgetreten. Die Graduierung erfolgte auch hier nach der Klassifikation der RTOG /EORTC (Rubin und Wassermann, 1988).

2.5 Statistik

Die statistische Erfassung und Auswertung der Daten erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS für Windows in der Version 9,0/11,0 (Bühl und Zöfel, 2002). Zur Charakterisierung verschiedener Merkmale wurden absolute, relative und kumulative Häufigkeiten berechnet. Die lokalen Kontrollraten, Überlebensraten und Spätkomplikationsraten wurden unter Verwendung der Kaplan-Meier-Methode geschätzt und mit der jeweiligen Standardabweichung angegeben. Unterschiede in den Überlebenswahrscheinlichkeiten für einzelne Tumorstadien wurden auf mögliche statistische Signifikanz mit dem Log-Rank-Test geprüft. Das Signifikanzniveau wurde mit 5 %, $p = 0.05$ angegeben.

3 Ergebnisse

3.1 Klinische Resultate

3.1.1 Gesamtüberleben

In der Untersuchung wurden 443 Patientinnen mit einer Beobachtungszeit von maximal 60 Monaten und minimal 2 Monaten, im Median von 40 Monaten erfasst. Insgesamt konnten 189 Patientinnen 60 Monate beobachtet werden, wobei 182 Patientinnen zu diesem Zeitpunkt tumorfrei lebten. 278 Patientinnen befanden sich zum Ende der jeweiligen Nachbeobachtungszeit in kompletter Remission.

29 Patientinnen verstarben interkurrent an anderen Krankheiten bzw. an den Folgen einer zweiten malignen Erkrankung (Tabelle 6). Über alle Stadien verstarben 119 Patientinnen an der Tumorerkrankung. Darin sind die Fälle mit lokalem Progress ohne tumorfreies Intervall, die Fälle mit lokalen Rezidiven und die Fälle mit einer Fernmetastasierung zusammengefasst.

Tabelle 6: Übersicht über den Status der 443 Patientinnen zum Ende der jeweiligen Beobachtungszeit (2-60 Monate)

STATUS	ANZAHL DER PATIENTINNEN (N)	PROZENTUALER ANTEIL (%)
Behandelte Patientinnen	443	100
Lebende Patientinnen	295	66,6
Am Tumor verstorbene Patientinnen	119	26,9
Interkurrent verstorbene Patientinnen	29	6,5

Das 5-Jahres-Gesamtüberleben für die 443 primär radiotherapeutisch behandelten Patientinnen mit Zervixkarzinom betrug, wie in Abb.3 dargestellt, $61,7 \pm 2 \%$.

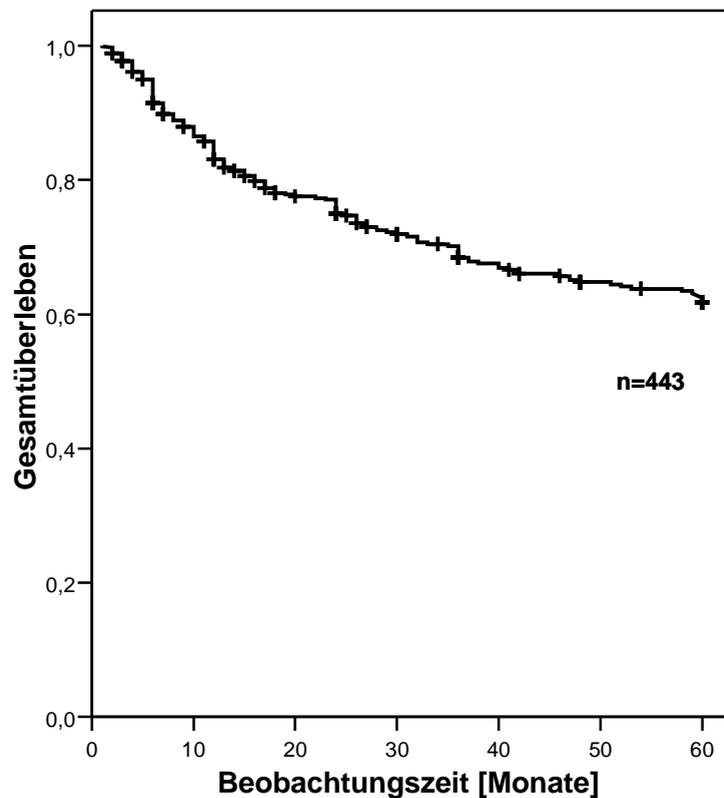


Abbildung 3: 5-Jahres-Überleben von $61,7 \pm 2 \%$ für 443 Patientinnen mit primär radiotherapeutisch behandeltem Zervixkarzinom ohne Differenzierung nach Tumorstadien

Es wurden Patientinnen aller Tumorstadien behandelt, wobei mit $n = 193$ und $n = 154$ die meisten Fälle für Stadium FIGO III und II in die Untersuchung gingen. In Tabelle 7 werden die Todesfälle in Abhängigkeit vom Tumorstadium gezeigt. Es verstarben insgesamt 119 Patientinnen an der Tumorerkrankung und 29 Patientinnen interkurrent.

Tabelle 7: Stadienabhängige Übersicht des 5-Jahres-Überlebens für n = 443

STADIUM NACH FIGO	BEHANDELTE PATIENTINNEN		VERSTORBENE PATIENTINNEN		5-JAHRES- ÜBERLEBEN	
	n	%	n	%	%	
I	85	19,2	16	3,6	79±4	
II	154	34,8	39	8,8	71±3	
III	193	43,6	86	19,4	47±4	
IV A	11	2,5	7	1,6	23±14	
Gesamt	443	100	148	33,4	61,7 ± 2	

Das 5-Jahres-Überleben bezüglich der einzelnen Tumorstadien wurde mit der Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse errechnet und beträgt im Stadium I $79 \pm 4 \%$, im Stad. II $71 \pm 4 \%$, im Stad. III $47 \pm 4 \%$, im Stadium IVA $23 \pm 14 \%$. Diese Überlebenskurve ist in Abb.4 dargestellt. Im Log Rank Test ist $p < 0,0001$.

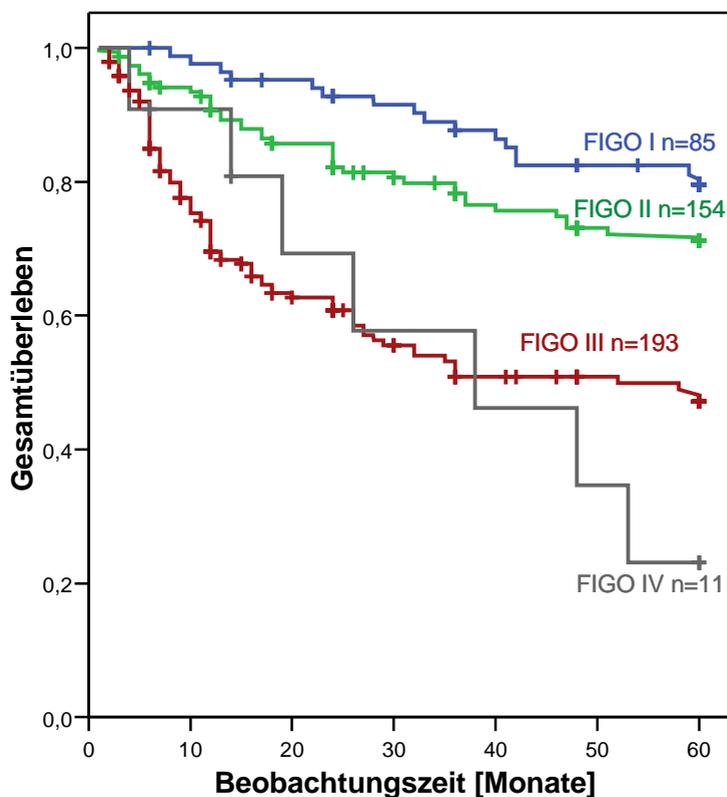


Abbildung 4: 5-Jahres-Überleben in Abhängigkeit vom Tumorstadium für n = 443

3.1.2 Tumorspezifisches 5-Jahres-Überleben

119 Patientinnen verstarben im jeweiligen Beobachtungszeitraum an der Tumorerkrankung.

In Abb.5 ist das tumorspezifische 5-Jahres-Überleben für 443 Patientinnen in Abhängigkeit vom Tumorstadium dargestellt. Dieses beträgt für das Stadium I $86 \pm 4 \%$, für das Stad. II $78 \pm 3 \%$, für das Stadium III $53 \pm 4 \%$ und für das Stad. IVA $30 \pm 16 \%$. Im Signifikanztest ergibt sich ein p-Wert $< 0,0001$.

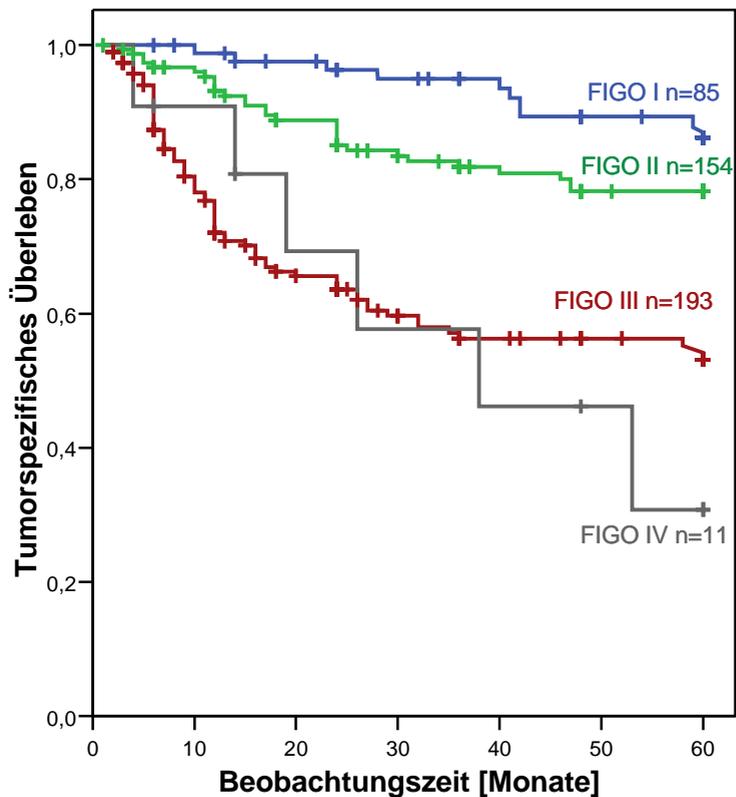


Abbildung 5: Tumorspezifisches 5-Jahres-Überleben für 443 Patientinnen, gruppiert nach Stadien

Tabelle 8: Gesamtübersicht zu tumorspezifischen Todesfällen in 5 Jahren in Abhängigkeit vom Tumorstadium für n = 443

STADIUM NACH FIGO	BEHANDELTE PATIENTINNEN		AM TUMOR VERSTORBENE PATIENTINNEN		5-JAHRES- ÜBERLEBEN
	n	%	n	%	%
I	85	19,2	10	2,2	86 ± 4
II	154	34,8	29	6,5	78 ± 3
III	193	43,6	74	16,7	53 ± 4
IV A	11	2,5	6	1,4	30 ± 16
Gesamt	443	100	119	26,8	62 ± 2

Eine Lymphknotenmetastasierung war bei 42 Patientinnen radiologisch gesichert und bei 52 Patientinnen ausgeschlossen worden. Zum überwiegenden Teil der Patientinnen (n=349) konnte keine Aussage bezüglich des Lymphknoten-Status (N-Status) gemacht werden. Die Stadienverteilung war folgendermaßen. Im FIGO-Stadium I wurden 5,9 % mit positivem N-Status und 20 % mit negativem N-Status diagnostiziert. Im FIGO-Stadium II hatten 9,1 % einen positiven N-Status und 11 % einen negativen N-Status. Im FIGO-Stadium III wurden bei 10,9 % ein positiver N-Status und bei 9,3 % ein negativer N-Status diagnostiziert. Einen positiven N-Status hatten 18,2 % im FIGO-Stadium IV. Bei den übrigen Patientinnen mit Stadium IV lag keine Lymphknotendiagnostik vor. Tabelle 9 zeigt für die so untersuchten Patientengruppen keine statistische Signifikanz.

Tabelle 9: Tumorspezifisches 5-Jahres-Überleben in Abhängigkeit des Lymphknotenstatus, wenn dieser radiologisch untersucht wurde

LYMPHKNOTEN- STATUS	BEHANDELTE PATIENTINNEN (N)	5-JAHRES- ÜBERLEBEN (%)	P-WERT
Positive LK	42	58 ± 8	
Negative LK	52	79 ± 6	
Unbekannte LK	349	67 ± 2	0,069

Es wurde der Einfluss des histologischen Differenzierungsgrades des Karzinoms auf das Tumorspezifische Überleben untersucht. Für n = 317 Fälle, deren Tumordifferenzierung bekannt waren, ergibt sich die in Tabelle 10 dargestellte Verteilung. Die prozentualen Anteile beziehen sich auf die insgesamt 443 behandelten Patientinnen.

Tabelle 10: Einfluss des Differenzierungsgrades auf das Tumorspezifische 5-Jahres-Überleben

DIFFERENZIERUNGSGRAD DES TUMORS	FÄLLE MIT BEKANNTM GRADING		DAVON AM TUMOR VERSTORBENE FÄLLE		5-JAHRES- ÜBERLEBEN %
	n	% von 443	n	% von 443	
G1	7	1,6	2	0,4	66 ±19
G2	133	30,0	25	5,6	77 ± 4
G3	162	36,5	50	11,4	64 ± 4
G4	15	3,4	9	2,0	36 ±12
Gesamt	317	71,5	86	19,4	

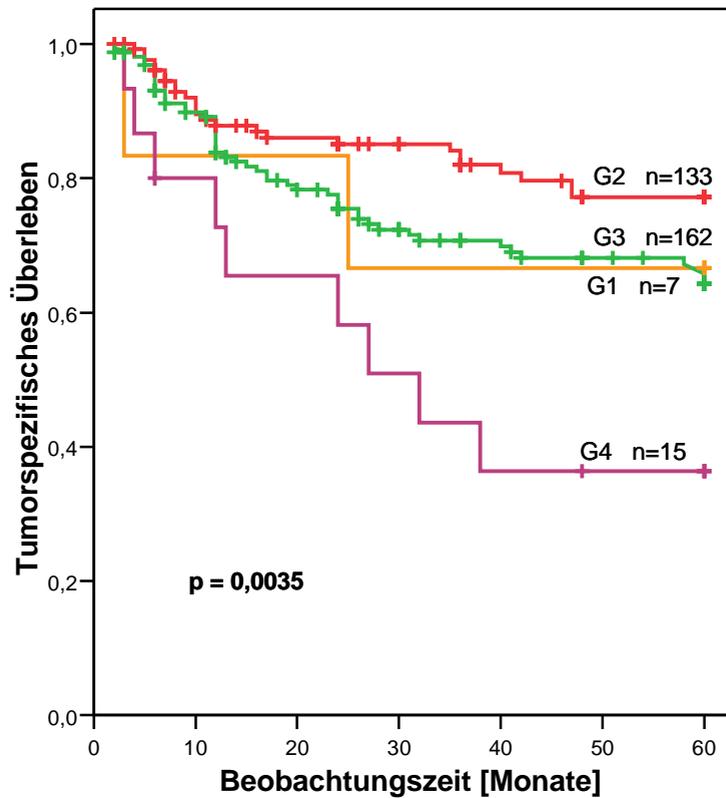


Abbildung 6: Tumorspezifisches 5-Jahres-Überleben in Abhängigkeit vom Grading für 317 Patientinnen mit bekanntem histologischen Differenzierungsgrad des Tumors

Abbildung 6 zeigt einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem Grading des Tumors und dem Tumorspezifischen Überleben. Für das undifferenzierte Karzinom wird eine sehr viel niedrigere Überlebenswahrscheinlichkeit dargestellt. Mittels Log-Rank-Test wurde ein p-Wert von 0,0035 ermittelt.

Weiterhin wurde betrachtet, ob der histologische Typ des Karzinoms und die Wachstumsform des Karzinoms das Tumorspezifische Überleben beeinflusst haben. Wie in Tabelle 11 dargestellt, fand sich statistisch kein näherer Zusammenhang.

Tabelle 11: Tumorspezifisches 5-Jahres-Überleben in Abhängigkeit von Histologie und Wachstumsform der Tumoren

	PATIENTENZAHL (N)	5-JAHRE- ÜBERLEBEN (%)	P-WERT
Histologie			
Plattenepithelkarzinome	411	68 ± 2	0,78
Adenokarzinome	22	65 ± 10	
Sonstige Karzinome	10	75 ± 15	
Wachstumsform			
Endophyt	78	76 ± 5	
Tonnenkarzinom	6	66 ± 19	
Exophyt	269	64 ± 3	0,53
Tumorkrater	90	72 ± 5	

Die Analyse zur Abhängigkeit des Tumorspezifischen Überlebens vom Lebensalter zeigte mit einem p-Wert von 0,0042 einen signifikant schlechteren Verlauf der Überlebenskurve für die unter 35-jährigen. Von insgesamt 27 behandelten Patientinnen unter 35 Jahre verstarben 10 an der Tumorerkrankung. Von den 47 behandelten Patientinnen über 70 Jahre verstarben 20 Patientinnen an der Tumorerkrankung. In der Altersgruppe bis 50 Jahre verstarben von 80 Patientinnen 23. Der Altersmedian der gesamten Patientinnengruppe lag bei 58 Jahre. Die Mehrheit, 289 Patientinnen, fallen in die Gruppe der 50-70 Jährigen. Von diesen Patientinnen verstarben 66 an der Tumorerkrankung. In Abbildung 7 ist die Überlebenskurve unterteilt nach Altersgruppen dargestellt.

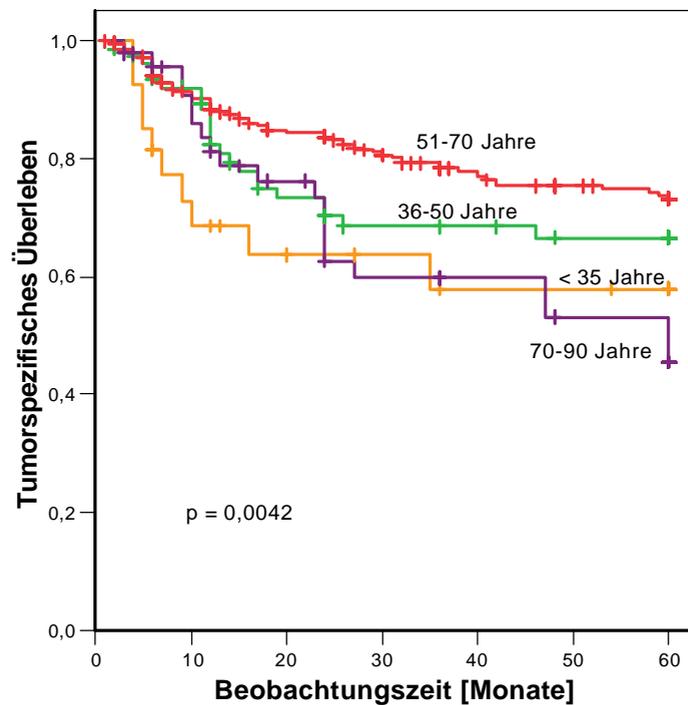


Abbildung 7: Tumorspezifisches 5-Jahres-Überleben in Abhängigkeit vom Lebensalter der Patientinnen für n = 443

Tabelle 12 zeigt das 5-Jahres-Überleben für die verschiedenen Altersgruppen.

Tabelle12: Altersabhängiges Tumorspezifisches 5-Jahres-Überleben

ALTER DER PATIENTINNEN	BEHANDELTE PATIENTINNEN (N)	5-JAHRES-ÜBERLEBEN (%)
< 35 Jahre	27	57 ± 10
36-50 Jahre	80	66 ± 5
51-70 Jahre	289	73 ± 2
>70 Jahre	47	45 ± 8

3.1.3 Therapieabhängiges tumorspezifisches 5-Jahres-Überleben

Bei allen 443 Patientinnen wurde ein einheitliches Therapiekonzept angewandt. Aufgrund anatomischer Gegebenheiten gab es Differenzen in der jeweiligen Gesamtdosis in den Punkten A und B vorrangig bedingt durch die Lage der intrauterinen Sonde. Die Gesamtdosis ergab sich aus Kontakt- und perkutaner Therapie. Wie sich diese auf das Tumorspezifische 5-Jahres-Überleben auswirkte ist in Tabelle 13 gezeigt.

Tabelle 13: Tumorspezifisches 5-Jahres-Überleben in Abhängigkeit der Gesamtdosierung in den Punkten A und B

GESAMTDOSIS (GY)	BEHANDELTE PATIENTINNEN (N)	5-JAHRES- ÜBERLEBEN (%)	P-WERT
Punkt B			
38 - 53	223	65 ± 3	
54 – 60	220	71 ± 3	0,219
Punkt A			
50 - 69	142	65 ± 4	
70 – 80	301	69 ± 2	0,391

In 11 Fällen betrug die applizierte Gesamtdosis in Punkt B weniger als 50 Gy und in 17 Fällen betrug die applizierte Gesamtdosis in Punkt A weniger als 60 Gy.

Tabelle 14: Tumorspezifisches 5-Jahres-Überleben in Abhängigkeit von der applizierten Afterloading-Gesamtdosis

AFTERLOADING- GESAMTDOSIS (GY)	BEHANDELTE PATIENTEN (N)	5-JAHRES- ÜBERLEBEN (%)	P-WERT
< 35	61	61 ± 6	
35 – 43	382	69 ± 2	0,106

Es kann statistisch keine Abhängigkeit des 5-Jahres-Überlebens für diese Dosisgruppen festgestellt werden (Tabelle 13 und 14).

3.2 Rezidivmuster

3.2.1 Tumorkontrolle zum Therapieende

Als komplette Remission nach Strahlentherapie wird die klinisch vollständige Rückbildung des Tumorbefundes nach Therapieende mit einer Mindestdauer von 6 Monaten bezeichnet. Die hier angegebene rezidivfreie Zeit charakterisiert die Zeitspanne vom Therapieende bis zum Nachweis eines dokumentierten lokalen oder fernmetastasierten Tumorrezidives.

Tabelle 15: Tumorstatus zum individuellen Beobachtungsende von 443 radiotherapeutisch behandelten Zervixkarzinompatientinnen

STATUS AM ENDE DER NACHBEOBACHTUNG	ANZAHL DER PATIENTINNEN (N)	PROZENTUALER ANTEIL (%)
Komplette Remission	278	62,8
Rezidierte Erkrankung	72	16,3
Kein tumorfreies Intervall	93	21
Insgesamt nachbeobachtete Patientinnen	443	100

Wie in Tabelle 15 gezeigt, hatten 21 % der Patientinnen (n=93) keine rezidivfreie Zeit. Sie wiesen einen persistierenden lokalen Tumorbefund (no change) oder eine innerhalb von 6 Monaten nach Therapieende aufgetretene Fernmetastasierung (progressive disease) auf. 350 Patientinnen kamen nach Therapieende in komplette Remission.

3.2.2 Persistierende Tumorerkrankung

Im Folgenden werden die 93 Fälle mit persistierender Tumorerkrankung (no change und progressiv disease) betrachtet. 7,5 % dieser Patientinnen (7/93) entwickelten bis 6 Monate nach Therapieende eine Fernmetastasierung (progressiv disease). 63 der 93 Erkrankten verstarben innerhalb von 27 Monaten an der Tumorerkrankung. Weitere 6 Patientinnen verstarben interkurrent. 23 Patientinnen konnten nicht länger als 14 Monate nachbeobachtet werden. 1 Patientin lebte nach 60 Monaten mit klinisch lokalem Tumorbefund. Das 1-Jahres-Überleben für 93 Patientinnen ohne tumorfreies Intervall nach Therapieende beträgt 23 ± 2 % (Abb.8).

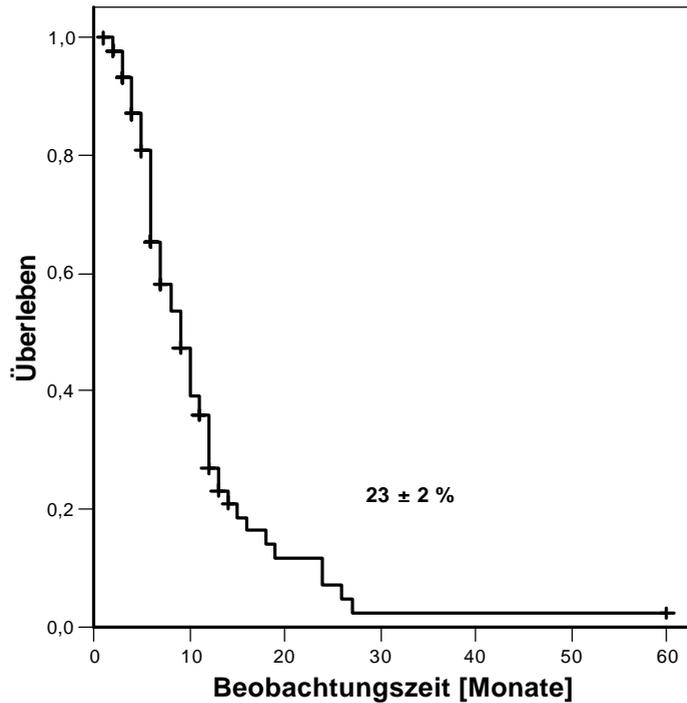


Abbildung 8. 1-Jahres-Überleben für n = 93 Patientinnen ohne tumorfreies Intervall nach Therapieende

Der überwiegende Teil der persistierend tumorerkrankten Patientinnen, 75 %, (70/93 Patientinnen) befand sich bei Erstdiagnose im Stadium III nach FIGO (Tab.16). Dieses Tumorstadium trat bei Erstdiagnose auch insgesamt am häufigsten auf.

Tabelle 16: Verteilung der Fälle mit persistierender Tumorerkrankung einschließlich einer Fernmetastasierung in Abhängigkeit vom Stadium (n = 93)

STADIUM NACH FIGO	PATIENTINNEN OHNE TUMORKONTROLLE (N)	ANTEIL MIT FERNMETASTASIERUNG	
		(N)	(%)
I	2	0	
II	16	1	(6,3 %)
III	70	6	(8,6 %)
IV A	5	0	
Gesamt	93	7	(7,5%)

Das Auftreten einer persistierenden Tumorerkrankung oder Fernmetastasierung war unabhängig von der Gesamtdosis in Punkt A und Punkt B.

3.2.3 Rezidivmuster nach kompletter Remission

Zum Ende der Nachbeobachtung befanden sich 72 Patientinnen (16 %) im rezidierten Erkrankungsstadium und 278 Patientinnen (63 %) in kompletter Remission.

Tabelle 17: Tumorstatus nach Abschluss der Beobachtungszeit (2-60 Monate) in Abhängigkeit des Stadiums für n = 443

STADIUM NACH FIGO	KOMPLETTE REMISSION		REZIDIERTER ERKRANKUNG		OHNE TUMORFREIES INTERVALL		GESAMT	
	n	%	n	%	n	%	n	%
I	75	88 %	8	10 %	2	2 %	85	100
II	113	73 %	25	17 %	16	10 %	154	100
III	87	45 %	36	19 %	70	36 %	193	100
IV A	3	27 %	3	27 %	5	46 %	11	100
Gesamt	278	63%	72	16 %	93	21 %	443	100

Im Folgenden werden die 350 Patientinnen betrachtet, welche eine mindesttumorfremie Zeit von 6 Monaten nach Therapieende erlebten.

Ein Rezidiv trat bei diesen Patientinnen insgesamt 78 mal (22,3 %) auf. Bei 2 Patientinnen im Stadium I und bei 4 Patientinnen im Stadium II wurden Rezidive gesichert und behandelt, sodass sich diese Patientinnen zum Ende der jeweiligen Nachbeobachtungszeit erneut in kompletter Remission befanden.

Das stadienabhängige rezidivfreie 5-Jahres-Überleben der 350 Patientinnen ist in Abb.9 dargestellt.

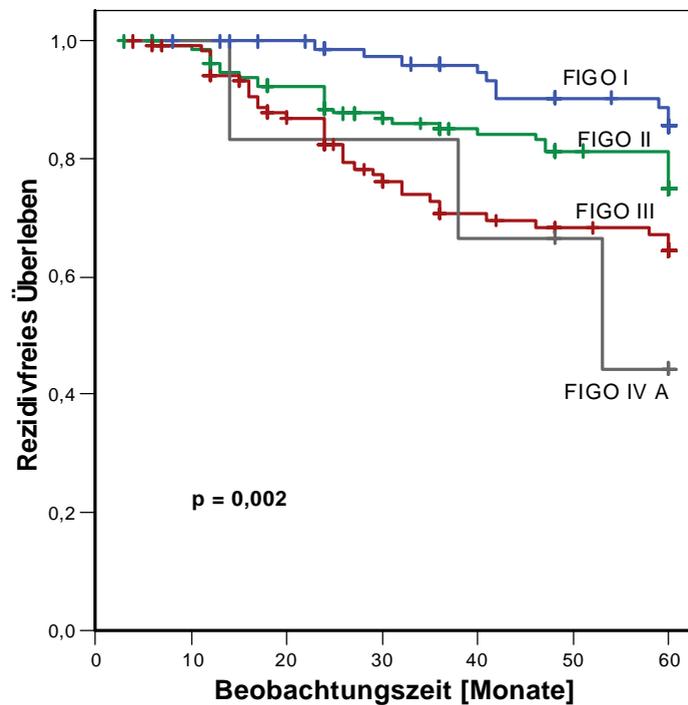


Abbildung 9. Rezidivfreies 5-Jahres-Überleben für n = 350 Patientinnen mit kompletter Remission nach Radiotherapie

Mit einem p-Wert von 0,002 besteht statistische Signifikanz. Die Rezidivrate steigt in den fortgeschrittenen Tumorstadien signifikant an.

Tabelle 18: Rezidivmuster nach initial kompletter Remission nach Tumorstadien unterteilt

STADIUM NACH FIGO	PATIENTINNEN (N)	PATIENTINNEN MIT REZIDIV (N)	PATIENTINNEN OHNE REZIDIV (N)	REZIDIVFREIES 5-JAHRES-ÜBERLEBEN (%)
I	83	10	73	85 ± 4
II	138	29	109	74 ± 4
III	123	36	87	64 ± 4
IV A	6	3	3	44 ± 22
Gesamt	350	78	272	

Im Folgenden wurden die 78 aufgetretenen Rezidivfälle näher untersucht. Als Rezidiv wurde in der Untersuchung ein lokoregionäres Rezidiv, paraaortale Lymphknotenmetastasierung und die hämatogene Fernmetastasierung gewertet.

Tabelle 19: Verteilung der Rezidivlokalisationen für n = 78

REZIDIV-LOKALISATION	ANZAHL BETROFFENER PATIENTINNEN (N)	PROZENTUALER ANTEIL ALLER REZIDIVE (%)
Lokalrezidiv	39	50,0
Lokalrezidiv mit paraaortalen LK-Metastasen	3	3,9
Lokalrezidiv mit Fernmetastasen	7	8,9
Fernmetastasen	17	21,8
Paraaort. LK-Metastasen mit Fernmetastasen	3	3,9
Paraaortale LK-Metastasen	9	11,5
Gesamt	78	100,0

Insgesamt wurden bei 49 Patientinnen (62,8 %) Lokalrezidive im kleinen Becken nach Zervixkarzinom klinisch bzw. histologisch gesichert. Diese Tumorrezidive befanden sich im Bereich der Zervix/Vagina oder der Parametrien/ Beckenwand. Bei 3 Patientinnen ging das lokale Rezidiv mit einer paraaortalen Lymphknotenmetastasierung einher und 7 Patientinnen wiesen ein lokales Rezidiv mit einer synchronen Fernmetastasierung auf (Tabelle 19). Als Fernmetastasierung wurde in dieser Untersuchung eine ausschließlich hämatogene Tumorabsiedlung in die Organe außerhalb des kleinen Beckens bezeichnet. Diese war bei den hier untersuchten Patientinnen siebenmal mit einem lokalen Rezidiv und dreimal mit paraaortaler Lymphknotenmetastasierung verbunden. Es wurden ausschließlich Metastasen in Leber und Lunge beobachtet. Eine alleinige Fernmetastasierung trat in 17 Fällen auf.

Eine paraaortale Lymphknotenmetastasierung trat in 9 Fällen solitär auf und in je 3 Fällen mit einer synchronen Fernmetastasierung bzw. einem lokalen Rezidiv.

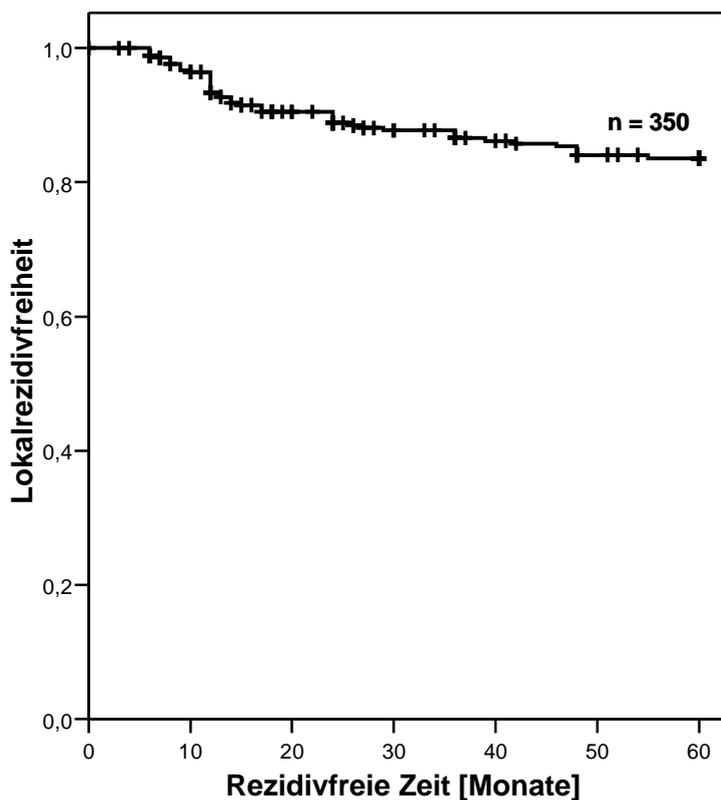


Abbildung 10: Progressionsfreies Überleben bezüglich des Lokalrezidives nach primärer Radiotherapie eines Zervixkarzinoms mit kompletter Remission für n = 350

Nach kompletter Remission eines radiotherapeutisch behandelten Zervixkarzinoms wurde für 83 ± 2 % der Patientinnen eine dauerhafte lokale Tumorkontrolle erreicht. Die Kurve in Abb. 10 hat im Zeitraum von 6 – 24 Monaten den steilsten Verlauf. Die Mehrzahl der lokalen Rezidive trat in diesem Zeitabschnitt auf.

Die Wahrscheinlichkeit nach kompletter Remission eines primär radiotherapeutisch behandelten Zervixkarzinoms innerhalb von 5 Jahren ohne Fernmetastasierung zu sein beträgt 90 ± 1 % (Abbildung 11).

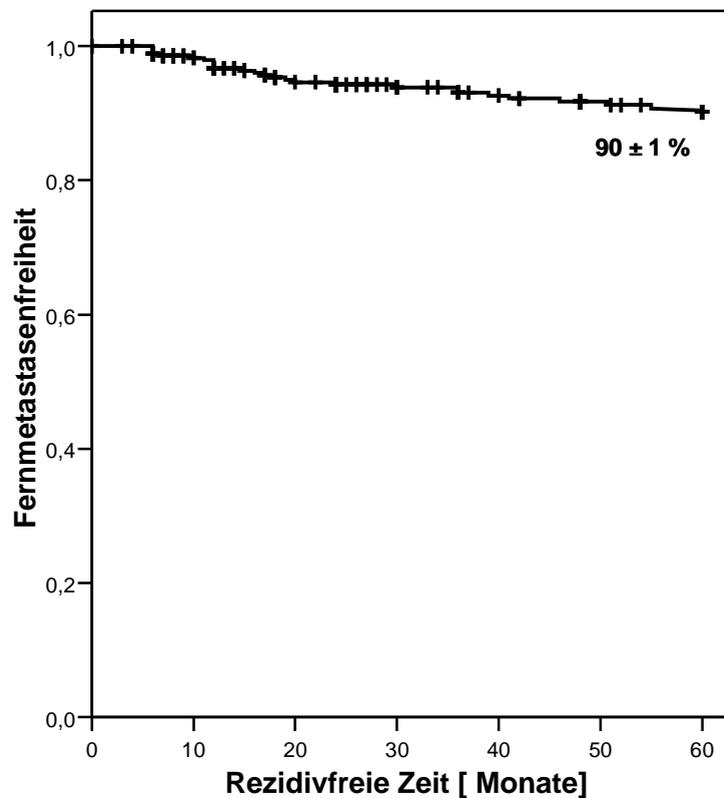


Abbildung 11: Progressionsfreies Überleben bezüglich Fernmetastasierung nach primärer Radiotherapie und kompletter Remission für n = 350

Das Auftreten einer erneuten Tumormanifestation war nicht vom Erkrankungsalter abhängig (Tabelle 20).

Tabelle 20: Verteilung der Rezidive bezogen auf das Lebensalter der Patientinnen n = 350

ALTERSGRUPPEN (JAHRE)	PATIENTINNEN MIT ERNEUTER TUMORMANIFESTATION (N)	PROZENTUALER ANTEIL INNERHALB DER ALTERSGRUPPE (%)
< 35	3	21,4
36 – 50	13	22,8
51 – 70	50	20,5
> 70	12	34,3

Die Häufigkeit der Rezidive und deren verschiedene Lokalisationen wurden in Abhängigkeit vom Tumorstadium in Tabelle 21 dargestellt.

Tabelle 21: Verteilung der Rezidivlokalisierungen nach Tumorstadien für 350 Patientinnen mit prozentualen Anteil pro Tumorstadium

TUMORSTADIUM	FIGO I	FIGO II	FIGO III	FIGO IV A
Lokalrezidiv	9 (10,8 %)	19 (13,8 %)	19 (15,4 %)	2 (33,3 %)
Paraaortale LK- Metastasen	1 (1,2 %)	6 (4,3 %)	7 (5,7 %)	1 (16,7 %)
Fernmetastasen	2 (2,4 %)	9 (6,5 %)	16 (13,0 %)	0

Die Lokalrezidivrate lag für die Stadien I - III zwischen 10,8 und 15,4 %.

Bei 15 Patientinnen wurde eine paraaortale Lymphknotenmetastasierung primär oder in Verbindung mit einer Fernmetastasierung bzw. einem lokalen Rezidiv festgestellt. Die Fernmetastasierungsrate war im Stadium III doppelt so hoch wie im Stadium II. Tabelle 22 zeigt, dass kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer erneuten Tumormanifestation und dem Grad der Tumordifferenzierung besteht.

Tabelle 22: Tumorkontrollrate in Abhängigkeit vom Grading für n = 350

GRADING DES TUMORS	BEHANDELTE PATIENTINNEN (N)	TUMORKONTROLLRATE (%)	P-WERT
G 1	5	80 ± 1	
G 2	108	78 ± 4	
G 3	125	70 ± 4	
G 4	11	45 ± 15	0,064
Unbekannt	101	75 ± 4	

Es wurde untersucht, ob das Auftreten einer erneuten Tumormanifestation von der in den Punkten A und B applizierten Gesamtdosis während der primären Therapie abhängig war. Die Rezidivhäufigkeit hatte keinen signifikanten Bezug zur applizierten

Gesamtdosis. Bei unter 70 Gy Gesamtdosis in Punkt A traten bei 23,6 % (26/110 Patientinnen) und bei 70 Gy und mehr bei 19,2 % (46/240 Patientinnen) Rezidive auf. Für die Gesamtdosis im Punkt B unter 54 Gy traten bei 22,5 % (38/169 Patientinnen) und für eine Dosis von 54 Gy und mehr traten bei 18,8 % (34/181 Patientinnen) Rezidive auf. Die Untersuchungen zeigten ebenfalls keine Abhängigkeit von der Dosis, wenn nur die aufgetretenen Lokalrezidive betrachtet wurden.

Im Median traten die Rezidive 14 (6-60) Monate nach abgeschlossener primärer Radiotherapie auf. Differenziert nach Lokalrezidiv und Fernmetastasen lag der Median für das Auftreten von Fernmetastasen bei 12 Monaten und der Median für das Auftreten von Lokalrezidiven bei 14 Monaten.

24,4 % (19/78) der Patientinnen mit Rezidiv leben zum Ende der jeweiligen Beobachtungszeit, 71,8 % (56/78) der Patientinnen sind an der Tumorerkrankung verstorben und 3,8 % (3/78) der Patientinnen verstarben interkurrent. Im Mittel konnten die 78 Patientinnen 26 Monate nachbeobachtet werden.

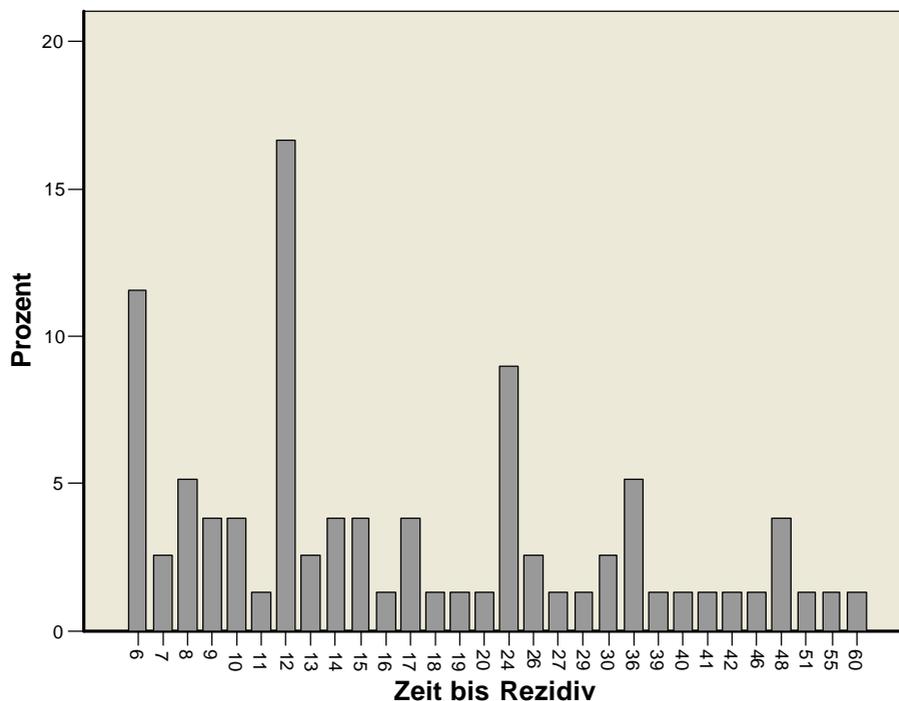


Abbildung 12: Zeitlicher Verlauf für das Auftreten der 78 Rezidivfälle nach abgeschlossener primärer Radiotherapie

3.2.4 Therapiemöglichkeiten im Rezidivfall

Insgesamt trat eine erneute Tumormanifestation 78mal auf. 6 Patientinnen konnten durch eine entsprechende Rezidivtherapie in eine erneute klinisch komplette Remission gebracht werden. Diese hielt bis zum Ende der Beobachtungszeit an.

In 25 Fällen wurde die erneute Radiotherapie im Bereich des kleinen Beckens durchgeführt. Diese erfolgte in hochpalliativer Intention zur Behandlung der Blutung bzw. des Schmerzes und in palliativer Intention bei lokal begrenztem Tumorrezidiv. Lag ein Lokalrezidiv mit einer Fernmetastasierung vor, wurde wenn möglich, eine Chemotherapie durchgeführt.

3.2.5 Zweittumoren

3,2 % aller Patientinnen (n=14) erkrankten in der jeweiligen Nachbeobachtungszeit an einem Zweittumor, welcher in 4 Fällen zum interkurrenten Tod der Patientin führte. Die Fälle und die Art des Zweittumors sind in Tabelle 23 aufgeführt. Der Beginn der Zweittumorerkrankung lag zwischen dem 12. und 60. Monat nach primärer Strahlentherapie des Zervixkarzinoms. In zwei Fällen war im Verlauf ein Ovarialkarzinom aufgetreten, welches möglicherweise auch als metastatische Absiedlung bei eher endozervikalem Wachstum des Zervixkarzinoms zu werten ist.

Tabelle 23: Zweittumorerkrankungen in der Übersicht

Patient	Art des Zweittumors	Intervall bis Neuerkrankung	Todesursache Zweittumor
1	Nierenzellkarzinom		
2	Pankreaskarzinom	32 Monate	Ja
3	Pankreaskarzinom	26 Monate	Ja
4	Pankreaskarzinom		
5	Ovarialkarzinom		Ja
6	Ovarialkarzinom		
7	Adenokarzinom des Uterus	24 Monate	Ja
8	Leiomyosarkom	60 Monate	Nein
9	Mammakarzinom	36 Monate	Nein
10	Mammakarzinom		
11	Mammakarzinom	40 Monate	Nein
12	Sigmakarzinom	12 Monate	
13	Sigmakarzinom	48 Monate	Nein
14	Analkarzinom	84 Monate	Nein

3.3 Toxizität

3.3.1 Akute und chronische Toxizität

Es wurden die durch die Radiotherapie aufgetretenen akuten und chronischen Nebenwirkungen an Harnblase und Urethra sowie an Rektum und Intestinum betrachtet.

Die akute Toxizität wurde im Therapiezeitraum und bis 3 Monate danach aus den in den Krankenakten dokumentierten Angaben, Laborwerten und verordneten Medikamenten ermittelt. Die Klassifizierung erfolgte retrospektiv nach den RTOG/EORTC-Kriterien.

Im Bereich der Harnblase traten 12,6 % (56/443) Akutnebenwirkungen der Grade I und II auf. Im Bereich des Darmes traten 24,2 % (107/443) Akutnebenwirkungen der Grade I und II auf. In einem Fall sahen wir Grad III Nebenwirkungen.

Spätnebenwirkungen traten an der Harnblase in insgesamt 7,4 % (33/443) und am Darm in 12,0 % (53/443) auf. Es konnte zu 441 Patientinnen eine statistische Aussage über die chronische Toxizität gemacht werden. Bei zwei Patientinnen lagen chronische Nebenwirkungen vor, die klinischen Angaben in den Krankenunterlagen waren jedoch nicht ausreichend, um eine exakte Klassifikation vornehmen zu können. In Tabelle 24 sind die Verteilung der Nebenwirkungen und deren Schweregrade für 441 Patientinnen aufgezeigt. Schwere chronische Nebenwirkungen (Grad III/IV) traten an der Harnblase in 2,3 % und am Rektum/Intestinum in 6,3 % auf.

Tabelle 24: Chronische Toxizität nach RTOG/EORTC nach Radiotherapie bei Uteruszervixkarzinom von 441 Patientinnen

CHRONISCHE NEBENWIRKUNGEN (RTOG/EORTC)	GRAD 0	GRAD 1	GRAD 2	GRAD 3	GRAD 4
Blase / Urethra	410 (93,0%)	13 (2,9 %)	8 (1,8 %)	8 (1,8 %)	2 (0,5 %)
Rektum / Intestinum	390 (88,4%)	18 (4,1 %)	5 (1,1 %)	9 (2,0 %)	19 (4,3 %)

5/33 Patientinnen mit chronischen Nebenwirkungen im Bereich der Harnblase hatten auch akute zystitische Beschwerden. Bei 21/53 Patientinnen mit chronischen Nebenwirkungen im Bereich des Intestinum/Rektum waren auch akute Beschwerden

an diesen Organen aufgetreten. Es bestehen jedoch keine signifikanten Zusammenhänge zwischen dem Auftreten akuter und chronischer Nebenwirkungen. Der Zeitpunkt für das Auftreten chronischer Nebenwirkungen an Rektum/Intestinum lag im Median bei 15 Monaten und bei 24 Monaten für das Auftreten chronischer Nebenwirkungen an der Harnblase.

3.3.2 Mögliche Einflüsse auf die chronische Toxizität

Im Folgenden wurden biologische Einflüsse wie das Alter der Patientinnen, Begleiterkrankungen und Voroperationen auf die Rate chronischer Nebenwirkungen untersucht.

Das Auftreten schwerer chronischer Strahlenfolgen ist in dem untersuchten Patientinnenkollektiv unabhängig von deren Lebensalter (Tabelle 26).

Tabelle 26: Schwere chronische Nebenwirkungen in Abhängigkeit vom Alter der 441 Patientinnen

ALTER [JAHRE]	< 35	35 - 50	51 - 70	> 70	GESAMT
Harnblase [RTOG/EORTC]					
Grad 1/2	2	5	12	2	21
Grad 3/4	1 (3,7 %)	1 (1,3 %)	7 (2,4 %)	1 (2,1 %)	10 (2,3 %)
Keine Toxizität	24	72	270	44	410
Rektum / Intestinum [RTOG/EORTC]					
Grad 1/2	1	5	14	3	23
Grad 3/4	2 (7,4 %)	4 (5,0 %)	20 (7,4 %)	2 (4,3 %)	28 (6,3 %)
Keine Toxizität	24	70	254	42	390

Das Patientinnenkollektiv war anamnestisch auf Voroperationen im Abdomen-/ Beckenbereich und auf Begleiterkrankungen wie Adipositas, Diabetes mellitus und Arterielle Hypertonie/Koronare Herzkrankheit befragt worden.

Die Appendektomie und Cholezystektomie traten als Voroperationen am häufigsten auf. 24 Patientinnen hatten beide Operationen in der Anamnese. Eine Voroperation stellte in dieser Untersuchung kein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Spätfolgen nach Strahlentherapie des Beckens dar.

Die hier erwähnten Begleiterkrankungen waren in dieser Untersuchung ebenso kein Grund eine erhöhte Rate an Spätnebenwirkungen zu entwickeln (Tabelle 27).

Tabelle 27: Zusammenhang zwischen Begleiterkrankungen und aufgetretenen Spätnebenwirkungen

NEBEN-DIAGNOSE	DIABETES MELLITUS [N]	ADIPOSITAS [N]	KORONARE HERZKRANKHEIT [N]	HYPERTONIE [N]
Harnblase				
Toxizität Grad 1 / 2	1	9	3	3
Toxizität Grad 3 / 4	2 (3,0 %)	3 (4,2 %)	1 (2,1 %)	2 (2,0 %)
Keine Toxizität	64	60	44	94
Rektum / Intestinum				
Toxizität Grad ½	5	3	4	3
Toxizität Grad 3 / 4	3 (4,5 %)	6 (8,2 %)	4 (8,5 %)	5 (5,0 %)
Keine Toxizität	59	64	39	91

4 Diskussion

4.1 Gesamtüberleben und tumorspezifisches Überleben

In der vorliegenden Arbeit wurden Daten von 443 Patientinnen ausgewertet, die wegen eines nicht zu operierenden Uteruszervixkarzinoms radiotherapeutisch behandelt wurden. Bei 443 Patientinnen in 9 Jahren handelt sich um ein Zentrum mit hohem Patientenaufkommen. Das mediane Erkrankungsalter der Patientinnen lag bei 58 Jahren. Für die unter 35 jährigen Frauen zeigten die ausgewerteten Daten ein tumorspezifisches 5-Jahres-Überleben von 57 % im Gegensatz dazu für die unter 50jährigen von 66 % und die unter 70jährigen von 73 %. Für die über 70jährigen wurde ein tumorspezifisches 5-Jahres-Überleben von 45 % gezeigt. Mit einem p-Wert von 0,0042 besteht statistische Signifikanz. Für jüngere Patientinnen bestand ein schlechteres 5-Jahres-Überleben als für Ältere. Die Überschneidungen im Diagramm durch die Kurve der über 70jährigen lassen für diese Altersgruppe keine klare Aussage formulieren. Ein junges Erkrankungsalter gilt auch in der Literatur als prognostisch ungünstiger Faktor (Girinsky et al., 1993; Lanciano et al., 1993; Atahan et al., 2007). Die Grenze zwischen jüngeren und älteren Patienten wurde in diesen Studien bei 35 Jahren angesetzt. Auch ein Alter über 65 Jahre stellt einen patientenbezogenen ungünstigen prognostischen Faktor dar (Marcial und Marcial, 1993).

In der Mehrzahl der Fälle gehen die Zervixkarzinome vom Plattenepithel der Zervix uteri aus. Nur etwa 8 % sind Adenokarzinome und gehen von dem Zylinderepithel der Endozervix oder den schleimbildenden Drüsen aus (Annweiler und Sack, 1996; Baltzer et al. 1999; Schmidt-Matthiesen et al., 2002). In der vorgelegten Untersuchung traten 93 % Plattenepithelkarzinome und 7 % Adenokarzinome bzw. Mischtumoren auf. Einen näheren Zusammenhang zwischen der Histologie des Karzinoms und dem 5-Jahres-Überleben konnte nicht gezeigt werden. Möglicherweise besteht bei Adenokarzinomen eine 10-15 % schlechtere Prognose bedingt durch eine fortgeschrittenere Erkrankung bei Diagnosestellung (Atahan et al., 2007; Lohr und Wenz 2003). Eifel et al. konnte ein signifikant schlechteres 5-Jahres-Überleben von 72 % für Adenokarzinome der Zervix uteri im Gegensatz zu 81 % für Plattenepithelkarzinome im gleichen Tumorstadium zeigen. Der Unterschied lag insbesondere in der deutlich höheren Rate an Fernmetastasen bei Adenokarzinomen (Eifel et al., 1995). Die Wachstumsformen bzw. Erscheinungsformen des klinisch manifesten Karzinoms sind vielfältig. Es wird in der klinischen Beschreibung (rein deskriptiv) in exophytisches und endophytisches Wachstum unterschieden, wobei Exophyten mit oberflächlichen Ulzerationen oder tiefer Kraterbildung einher gehen

können. Endophytisch wachsende Tumoren umfassen die Sonderform der Zervixhöhlenkarzinome mit tonnenförmiger Auftreibung der Zervix (Annweiler und Sack, 1996). In der vorliegenden Arbeit wurden die Sonderformen Tonnenkarzinom und Tumorkrater extra erfasst und in der Auswertung berücksichtigt, da eine sehr konkrete Beschreibung des klinischen Befundes in den Krankenakten vorlag. Das exophytische Karzinom trat mit einem Anteil von zwei Drittel häufiger auf als das endophytische Karzinom. Es wurde kein Zusammenhang zwischen der klinischen Wachstumsform des Karzinoms und dem 5-Jahres-Überleben gefunden.

Die histologische Differenzierung des Zervixkarzinoms ist prognostisch bedeutungsvoll. Je undifferenzierter der Tumor, umso schlechter die Prognose der Erkrankung (Girinsky et al., 1993; Lanciano et al., 1993; Annweiler und Sack, 1996; Kristensen et al., 1999). In den hier ausgewerteten histologischen Befunden wurde zwischen einem undifferenzierten und einem schlecht differenzierten Karzinom unterschieden, diese Unterscheidung ist in der Auswertung fortgesetzt worden. Das 5-Jahres-Überleben für die undifferenzierten Karzinome (G4) ist mit 36 % am ungünstigsten. Mit einem p-Wert von 0,0035 besteht dafür eine statistische Signifikanz. Der ungünstige Kurvenverlauf für die gut differenzierten Karzinome in dieser Serie ist am ehesten mit der sehr geringen Fallzahl (n = 7) zu erklären. Es bestand für diese kleine Gruppe keine Negativauswahl bezüglich des Tumorstadiums, da innerhalb der G1-Tumoren die FIGO Stadien I und II (85,7 %) überwogen.

Weitere prognostische Faktoren bezüglich des Überlebens nach primärer Strahlentherapie fortgeschrittener Zervixkarzinome sind eine Gefäßinfiltration des Tumors, der Lymphknotenstatus und das Tumorstadium sowie Nikotin und eine Anämie, (Girinsky et al., 1993; Lanciano et al., 1993; Annweiler und Sack, 1996; Rodrigus et al., 1996; Atahan et al., 2007). Angaben zu Rauchgewohnheiten der Patientinnen und Verläufen einer möglichen Anämie waren in den Krankenakten unzureichend und wurden nicht in die Datenanalyse aufgenommen.

Erkrankungen mit positiven pelvinen Lymphknoten verlaufen ungünstiger und haben ein um 20-30 % schlechteres 5-Jahres-Überleben als Erkrankungen mit negativen pelvinen Lymphknoten (Lambin et al., 1998; Lohr und Wenz, 2003; Hänsgen et al., 2005). Die Stadieneinteilung der FIGO bildet den Lymphknotenstatus nicht ab, sie erfolgt nach klinischen Kriterien. Begründet wird dies mit der Häufigkeit des Karzinoms in Ländern mit niedrigem Entwicklungsstandard, in denen die breite Anwendung bildgebender Verfahren nicht gewährleistet werden kann. Um den internationalen Vergleich der Therapiedaten durchführen zu können, wird an dem klinischen Staging festgehalten. In den hochindustrialisierten Ländern wird die diagnostische Laparotomie diskutiert und deren Wert in Studien geklärt, um eine konsequente stadienadaptierte

Therapie durchführen zu können. Bereits im Stadium IB/IIA werden 11-14 % positive Lymphknoten diagnostiziert und im Stadium IIB besteht in bis zu 30 % ein Befall der pelvinen Lymphknoten. Im Stadium III liegt die Rate der befallenen pelvinen Lymphknoten bei 40-50 % (Fine et al., 1995; Lohr und Wenz, 2003).

Bei 94 (21 %) der hier untersuchten Patientinnen war eine Lymphografie oder eine Computertomografie während des Stagings durchgeführt worden. Es war eine Gleichverteilung bezüglich des Tumorstadiums in den Gruppen mit positivem und negativem Lymphknotenstatus zu sehen. Das 5-Jahres-Überleben der Patientinnen mit befallenen Lymphknoten lag bei $58 \pm 8 \%$ und das der Patientinnen mit nicht befallenen Lymphknoten lag bei $79 \pm 6 \%$. Das bessere Ergebnis zugunsten der nodal negativen Erkrankungsstadien lässt einen wichtigen Prognoseparameter vermuten. Aufgrund der niedrigen Fallzahlen ist eine gesicherte statistische Aussage nicht möglich. Bei dem überwiegenden Teil der Patientinnen ($n = 349$) hatte keine Lymphknotendiagnostik vor Therapie stattgefunden. Für diese Patientinnengruppe bestand ein 5-Jahres-Überleben von $67 \pm 2 \%$. Offenbar entspricht diese Patientinnengruppe, wie erwartet, einer Mischpopulation mit positivem und negativem Lymphknotenstatus.

Einen weiteren Prognosefaktor stellt das Tumorstadium bei Erstdiagnose der Erkrankung dar (Lanciano et al., 1993; Pechoux et al., 1995; Rodrigus et al., 1996; Schmidt-Matthiesen 2002; Khor et al., 2007). Die von Annweiler 1996 aus 19 Publikationen zusammengetragenen Daten ergaben eine 5-Jahres-Überlebenszeit für das Stadium I von 71-94 % (im Mittel 82 %), für das Stadium IIA 67-85 % (im Mittel 79 %) sowie im Stadium IIB von 40-72 % (im Mittel 61 %). Im Stadium III überlebten 27-62 % (im Mittel 47 %) die 5 Jahre, im Stadium IVA 20-47 % (im Mittel 34 %) (Annweiler und Sack, 1996). Das tumorspezifische 5-Jahres-Überleben beträgt in der hier vorgelegten Analyse für das Stadium I $86 \pm 4 \%$, für das Stad. II $78 \pm 3 \%$, für das Stadium III $53 \pm 4 \%$ und für das Stad. IVA $30 \pm 16 \%$. Statistisch besteht mit $p < 0,0001$ eine hohe Signifikanz. Die Ergebnisse bestätigen, dass eine fortgeschrittenere Tumorerkrankung eine ungünstigere Prognose hat (Pechoux et al., 1995; Lorvidhaya et al., 2000). Die Gruppe der im Stadium IVA behandelten Patientinnen war sehr klein ähnlich der Kollektive in randomisierten Studien (Morris, 1999). Im FIGO Annual Report 2003, der sich auf die Jahre 1996-1998 bezieht, wird eine 5-Jahresüberlebensrate von 19,5% im FIGO-Stadium IVA angegeben (FIGO, 2003).

Lorvidhaya et al. konnten in einer retrospektiven Analyse von 1992 Patientinnen nach perkutaner Radiatio und HDR-Brachytherapie ein tumorfreies 5-Jahres-Überleben von 79,5 % für das Stadium IB, von 70 % für das Stadium IIA, von 59,4 % für das Stadium

IIB, von 32,3 % für das Stadium IIIB, von 7,8 % für das Stadium IVA und von 23,1 % für das Stadium IVB berichten (Lorvidhaya et al., 2000). In der hier vorgelegten Arbeit wurde in der Auswertung keine Unterscheidung im Stadium II in A und B vorgenommen, sodass das Ergebnis von 78 ± 3 % durch den vermutlich günstigeren Verlauf im Stadium IIA beeinflusst wurde.

Durch Hinzunahme einer cisplatinhaltigen Chemotherapie simultan zur perkutanen Radiatio mit LDR-Brachytherapie konnte die Verbesserung des Langzeitüberlebens um 10-15 % erreicht werden (Dunst und Hänsgen, 2001; Green et al., 2001; Morris et al., 1999). Pearcey et al. fanden keine signifikante Differenz im 3-Jahres-Überleben und 5-Jahres-Überleben zwischen der Gruppe der Radiochemotherapie und der Gruppe der alleinigen Radiotherapie, wobei diese unter Verwendung von HDR-Brachytherapie stattfand (Pearcey et al., 2002). In der adjuvanten Situation war die Verbesserung des Gesamtüberlebens mit einer simultanen cisplatinhaltigen Radiochemotherapie gegenüber einer alleinigen Radiotherapie bei Patientinnen mit ungünstigen Prognosefaktoren möglich (Peters et al., 2000; Hänsgen et al., 2002).

4.2 Therapieabhängiges tumorspezifisches Überleben

Die definitive Radiotherapie der hier untersuchten Patientinnen umfasste im Regelfall einen Zeitraum von 45 Tagen. Die Dauer der definitiven Radiotherapie als Gesamtbehandlungszeit beeinflusst die lokale Tumorkontrolle und das Überleben (Perez et al. 1991, 1995; Girinsky et al., 1993; Marcial und Marcial, 1993; Erridge et al., 2002). Eine Gesamtbehandlungszeit über 50 Tage ist bei Coia et al. und Lanciano et al. als negativer Faktor für die lokale Tumorkontrolle festgestellt worden (Coia et al., 1990; Lanciano et al., 1993). Ein Verlust an lokaler Kontrolle ist oberhalb von 55 Tagen nachweisbar (Petereit et al., 1995).

Die allgemein anerkannte und in den S2-Leitlinien zur Behandlung des Zervixkarzinoms empfohlene Vorgehensweise während der strahlentherapeutischen Serie beinhaltet deren Beginn mit einer perkutanen Radiotherapie (Beckmann, 2004). Bezüglich der zeitlichen Interaktion von perkutaner Therapie und Brachytherapie gibt es einrichtungsspezifisch unterschiedliche Verfahrensweisen. Mayer et al zeigen die Effektivität der Integration der Kontakttherapie in den Zyklus der gesamten Radiotherapie und damit auch die Verkürzung der Gesamtbehandlungszeit auf 35 Tage. In der Untersuchung bestand ein eindeutiger Trend zu längerem progressionsfreiem Überleben der Gruppe mit integrierter Brachytherapie im Gegensatz zu der Gruppe mit sequentiell vorgeschalteter Brachytherapie (Mayer et al.,

2004). Es gibt vergleichbare Therapieergebnisse aus denen geschlussfolgert werden kann, dass die Kombination beider Therapieformen und deren optimale Durchführung einen positiven Effekt für das 5-Jahres-Überleben zeigen (Komaki et al., 1995; FIGO, 1998).

National und international kommen die HDR- oder LDR-Brachytherapie in der strahlentherapeutischen Behandlung des Zervixkarzinoms zum Einsatz. Zunehmend fand die HDR-Brachytherapie Verbreitung, da sie eine geringe Strahlenbelastung für das Personal bedeutete, für die Patientin eine kurze Behandlungszeit erforderte und eine ambulante Therapie ermöglichte. Im deutschen und österreichischen Raum erfolgt die Brachytherapie mittels HDR-Afterloading, ebenso in der Behandlung der hier ausgewerteten Patientengruppe. Die Dosierungen an den Bezugspunkten A und B waren sehr einheitlich, sowohl im Stadium IB als auch im Stadium IIIB. In nur 11 Fällen (2,5 %) wurden im Punkt B weniger als 50 Gy Gesamtdosis appliziert und in nur 17 Fällen (3,8 %) wurden im Punkt A weniger als 60 Gy Gesamtdosis appliziert. Es konnte kein statistisch signifikanter Einfluss der Gesamtdosis in Punkt A und B sowie der insgesamt applizierten Afterloadingdosis auf das 5-Jahres-Überleben und die lokale Tumorkontrolle festgestellt werden. Aufgrund der sehr homogenen Dosisgruppe waren die 2,5 % und 3,8 % zu gering für eine sinnvolle Vergleichsgruppe. Petereit und Pearcey kamen in einer Literaturanalyse zur optimalen Fraktionierung der HDR-Brachytherapie in der Behandlung des Zervixkarzinoms zu dem Schluss, dass es keine allgemeingültigen Standards gibt und keine Korrelation zwischen applizierter Dosis, lokaler Kontrolle und dem Überleben. Jedoch konnte die Empfehlung gegeben werden, dass eine mittlere perkutane Dosis von 40 Gy in 20 Fraktionen und eine mittlere HDR-Brachytherapiedosis von 28 Gy in 4 Fraktionen appliziert werden sollte (Petereit und Pearcey, 1999). Ob eine höhere Dosis an der Beckenwand in Stadium IIIB die lokale Kontrolle erhöht wird kontrovers diskutiert. Im österreichischen Raum wird eine Dosis von 45-50 Gy im Stadium I und II und eine Dosis von 55-65 Gy im Stadium III und IV empfohlen.

Große amerikanische Untersuchungen zur Radiotherapie des Zervixkarzinoms wurden unter Verwendung von LDR - Brachytherapie durchgeführt. So entstand die Frage der Vergleichbarkeit von LDR- und HDR- Afterloading bezüglich Effektivität und Nebenwirkungsspektrum. Strahlenbiologische Berechnungen u.a. mit Hilfe des linearquadratischen Modells, die Kalkulationen zu Fraktionierung und Dosierung beider Therapien beinhalteten, konnten lange wenig verlässliche Vorhersagen über die Wirkung an Tumor und Risikoorganen geben. Es wurde von empirischen Daten ausgegangen (Coia et al., 1990). An der Universität Wisconsin konnten in den 90er Jahren Kalkulationen zum Vergleich von LDR- und HDR-Brachytherapie aufgestellt

werden und entsprechende Studien durchgeführt werden (Sarkaria et al., 1994; Petereit et al., 1999). Hareyama et al. fanden keinen signifikanten Unterschied der Wirksamkeit und der Sicherheit beider Therapiemodalitäten in der Behandlung von Zervixkarzinompatientinnen. Es deutete sich ein kleiner Vorteil für die LDR - Brachytherapie von Patientinnen im FIGO Stadium II bezüglich der lokalen Kontrolle an (Hareyama et al., 2002). Studien mit LDR- oder HDR- Brachytherapie sind in ihren Ergebnissen nur schwer vergleichbar. Petereit et al. verglichen die zwei Brachytherapiemethoden, nachdem sie mit Hilfe des linearquadratischen Modells eine ungefähre Dosis von 80 Gy in Punkt A kalkuliert hatten. Im Ergebnis forderten sie den Einsatz der HDR- Brachytherapie als Standard-Therapie für Frauen in den Stadien I und II. Diese Behandlung war für die Patientinnen bequemer, die Strahlenbelastung für das Personal geringer und die lokale Kontrolle und das Überleben ohne Unterschied. Im Stadium III war die lokale Kontrolle mit HDR - Brachytherapie ungünstiger. Sie wurde jedoch besser, wenn die HDR - Brachytherapie erst nach der überwiegenden perkutanen Dosis appliziert wurde (Petereit et al., 1995, 1999).

Für das Zervixkarzinom wurde bei Einsatz eines Beschleunigers mit Photonenenergien größer und gleich 10 MV im Vergleich zum Telecobaltgerät eine statistisch signifikant ($p=0,02$) höhere lokale Tumorkontrolle u.a. von Hanks et al. nachgewiesen (Hanks et al., 1985; Komaki et al., 1995).

Das Behandlungskonzept in der hier vorgestellten Untersuchung sah je eine Serie am Linearbeschleuniger mit 9 MV bzw. später mit 15 MV und am Telecobaltgerät sowie die Brachytherapie vor. Daher konnten keine Betrachtungen bezüglich der Tumorkontrolle und der Nebenwirkungen in Abhängigkeit vom Therapiegerät und damit der entsprechenden Energie angestellt werden.

4.3 Rezidivmuster

Patientinnen, die zum Therapieabschluss und in den darauffolgenden 6 Monaten nicht in eine komplette Remission kamen hatten eine 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 23 ± 2 %. Die persistierende Tumorerkrankung trat zu 75 % im Stadium III auf. In diesem Zeitraum traten bei 7,5 % der 93 Patientinnen Fernmetastasen auf. Das lokale Therapieversagen (progressive disease) nach primärer Strahlentherapie war in unserer Auswertung unabhängig von der applizierten Gesamtdosis in den Punkten A und B.

Ein Rückfall der Erkrankung trat als lokales Rezidiv oder als Metastasierung bzw. in Kombination in den ersten 36 Monaten nach Primärbehandlung auf. Der Verlauf der in

der Arbeit dargestellten stadienabhängigen Kurve zur Rezidivrate zeigt für das Stadium II einen relativ steilen Abfall bis zum 24. Monat und für das Stadium III bis zum 36. Monat. Dieser Verlauf ist bei den meisten soliden Tumoren, insbesondere aber auch für das Zervixkarzinom bekannt (Baltzer et al., 1999). Insgesamt erkrankten 16 % der 443 Frauen an einem Rezidiv, bei 21 % konnte die Krankheit nicht kontrolliert werden und 63 % waren bis zum Beobachtungsende in kompletter Remission. Von 350 Patientinnen, die nach primärer Therapie eine kontrollierte Erkrankung zeigten, trat bei 22,3 % ein Rezidiv auf. Lokale Rezidive traten mit einer Rate von 10,8-15,4 % für die Stadien I, II und III auf. Eine Fernmetastasierung trat in insgesamt 21,9 % auf und mit 13 % im Stadium III doppelt so häufig wie im Stadium II. Eine lokale Kontrolle wurde für 83 % der Patientinnen nach kompletter Remission erreicht. Khor et al. untersuchten retrospektiv 106 Fälle primär radiotherapeutisch behandelte Zervixkarzinome, welche zwischen 1990 und 1993 behandelt wurden. Bei Erstdiagnose befanden sich 44 % im FIGO Stadium II und 37 % im FIGO Stadium III. Die Raten für ein Lokalrezidiv und eine Fernmetastasierung betrugen jeweils 13 %. Eine lokale Kontrolle wurde für 81 % der Patientinnen erreicht (Khor et al., 2007). In einer anderen Untersuchung von 130 primär radiotherapeutisch behandelten Patientinnen traten 11 % lokale Rezidive und 21 % Fernmetastasen auf (Pechoux et al., 1995). Die lokale Tumorkontrolle nach primärer Strahlentherapie ist mit fortgeschrittenem Tumorstadium ungünstiger (Coia et al., 1990). Bei Perez et al. lag die pelvine Rezidivrate der zwischen 1959 und 1989 bestrahlten Patientinnen im Stadium IB bei 10 %, im Stadium IIa bei 17 % und im Stadium IIB bei 23 %. Im Stadium III lag die Rezidivrate bei 42 % und im Stadium IV bei 74 % (Perez et al., 1983).

Als Prognosefaktoren für das Auftreten eines lokalen Rezidivs gelten neben dem Tumorstadium, die histologische Differenzierung und ein Einbruch des Tumors in das Lymphgefäßsystem (Beckmann et al., 2005; Hänsgen et al. 2005; Atahan et al., 2007). Bei Atahan war das rezidivfreie Überleben auch in der Altersklasse unter 40 Jahre niedriger. In dieser Arbeit lag die Rezidivhäufigkeit innerhalb der Altersgruppen zwischen 21,4 % und 34,3 % und zeigte keinen ungünstigeren Verlauf für eine Altersgruppe.

Die Wahrscheinlichkeit für eine Fernmetastasierung war im Stadium III doppelt so hoch als im Stadium II, 13,0 % versus 6,5 %. Die Rate an solitären bzw. synchronen paraaortalen Lymphknotenmetastasen war mit 5,7 % versus 4,3 % im Wesentlichen gleich hoch. Die Lokalrezidivrate stieg mit höherem Tumorstadium leicht, nicht signifikant, an von 10,8 % im Stadium I auf 15,4 % im Stadium III. Durch die sehr homogene Dosierung bei der Primärbehandlung konnte keine statistisch signifikante Abhängigkeit zwischen der applizierten Gesamtdosis in den Punkten A und B und dem

Auftreten von Rezidiven gefunden werden. Pechoux et al. verglichen unterschiedliche Fraktionierungsschemata bezüglich der lokalen Kontrolle. Zu einer perkutanen Radiotherapie wurden entweder 2 x wöchentlich 5 Gy oder 1 x wöchentlich 6 Gy mit HDR- Brachytherapie appliziert. Im Mittel wurden 20 Gy als Brachytherapiedosis eingesetzt. Das Auftreten eines lokalen Rezidives wurde nicht beeinflusst (Pechoux et al., 1995). Eine Studie von Coia et al. untermauert die Bedeutung der Brachytherapie im Therapiekonzept. Es wurde gezeigt, dass mehrere intrakavitäre Einlagen bessere Behandlungsergebnisse erbrachten als eine einmalige Einlage (Coia et al., 1990; Wulf und Flentje, 1999).

In der vorliegenden Arbeit war das Auftreten von Rezidiven unabhängig vom Alter der Patientin, vom Grad der Tumordifferenzierung und der in den Punkten A und B applizierten Gesamtdosis. Mit fortgeschrittenerem Tumorstadium (Stadium III) war das rezidivfreie Überleben signifikant schlechter.

In 3,2 % (14 Patientinnen) trat im Verlauf von 12-84 Monaten ein Zweitumor auf. 7 Patientinnen erkrankten an einem Karzinom bzw. Sarkom im Bereich des Beckens. Pankreas- und Mammakarzinome traten gehäuft auf. In zwei Fällen war im Verlauf ein Ovarialkarzinom aufgetreten, welches möglicherweise auch als metastatische Absiedlung bei eher endozervikalem Wachstum des Zervixkarzinoms zu werten ist, insbesondere da ein relativ kurzer Zeitraum bis zur Neuerkrankung vorlag. Insgesamt ist ein metastatischer Tumorbefall der Ovarien selten und liegt bei unter 1 % (Toki et al., 1991; Sutton et al., 1992; Baltzer et al. 1999). Chaturvedi et al. zeigten, dass Patientinnen nach Radiotherapie eines Zervixkarzinoms im Verlauf von 40 Jahren ein erhöhtes Risiko für ein Zweitkarzinom im Bereich des Beckens aufweisen (Chaturvedi et al., 2007). Auch wenn das Risiko für ein Zweitkarzinom um das 1,2 fache gegenüber der Normalbevölkerung erhöht ist, überwiegt der Vorteil des Überlebens eines erfolgreich radiotherapeutisch behandelten Zervixkarzinoms (Ohno et al., 2007).

4.4 Nebenwirkungen

Der Radioonkologe orientiert sich bei der Dosierung und Fraktionierung der Strahlentherapie des Beckens an bekannten Toleranzdosen der im Bestrahlungsfeld liegenden Risikoorgane. In abnehmender Häufigkeit der akuten Nebenwirkungen sind Duodenum, Harnblase, Rektum, Vagina und Kutis betroffen. Akute Strahlenfolgen können sich vollständig zurückbilden. Deren Auftreten lässt keine Rückschlüsse auf Häufigkeit und Schweregrad chronischer Strahlenfolgen zu (Seegenschmied und

Sauer, 1993; Herrmann und Baumann, 1997). Das Risiko für radiogene Nebenwirkungen steigt mit möglichen Komorbiditäten wie Diabetes mellitus, Divertikulose, Arteriosklerose und insbesondere Verwachsungen nach vorangegangenen abdominellen Operationen (Fine et al., 1995). In der vorgelegten Analyse wurden Operationen wie Appendektomie und Cholezystektomie und Nebendiagnosen wie Diabetes mellitus, Koronare Herzkrankheit und Adipositas und deren Einfluss auf verstärkt aufgetretene Nebenwirkungen festgehalten. Diese Faktoren hatten keinen Einfluss auf ein erhöhtes Risiko für chronische Nebenwirkungen an Blase und Darm. Dosis, Fraktionierung und Gesamtbehandlungszeit waren so einheitlich, dass sie nicht unabhängige Ursache für das Entstehen von Spätnebenwirkungen sind. Retrospektiv konnten zuverlässige Aussagen über frühe und späte Toxizitäten an Darm und Harnblase erfolgen nicht jedoch über Nebenwirkungen im Bereich der Vagina und mögliche Lymphödeme.

Akutnebenwirkungen Grad I/II nach RTOG/EORTC - Klassifikation traten in 12,6 % an der Harnblase und in 24,2 % im Bereich des Darmes auf. Grad III Akutnebenwirkungen wurden nur 1-mal beobachtet. In 6,3 % der Fälle traten im Mittel nach 15 Monaten Spätnebenwirkungen Grad III und IV nach RTOG/EORTC im Bereich des Rektums auf. Darunter befanden sich operationsbedürftige Darmobstruktionen, Perforationen und Fistelbildungen, die zum Teil zur Anlage eines Anus praeter führten. In 2,3 % der Fälle traten im Mittel nach 24 Monaten Spätnebenwirkungen Grad III und IV nach RTOG/EORTC an der Harnblase auf. Leichtere chronische Nebenwirkungen (Grad I/II) wurden in 4,7 % an der Harnblase und in 5,2 % am Darm registriert.

Pötter et al. berichten von 6,1 % Spätnebenwirkungen am Rektum und 2,9 % an der Harnblase für 189 behandelte Patientinnen. Für diese Patientinnen erfolgte die perkutane Strahlentherapie mit 50 Gy inklusive mittlerer Ausblockung und die HDR-Brachytherapie mit 5-6 x 7 Gy Einzeldosis in den frühen Stadien. In den fortgeschrittenen Tumorstadien wurden 50 Gy perkutan ohne Ausblockung und 3-4 x 7 Gy Einzeldosis appliziert. Die Brachytherapie und die perkutane Therapie wurden CT-gestützt geplant (Pötter et al., 2000). In einer retrospektiven Analyse untersuchten Lorvidhaya et al. die Rate an Spätnebenwirkungen an Blase und Darm an 2063 primär radiotherapeutisch behandelten Patienten. Während der Brachytherapiefractionen erfolgten punktuelle Messungen im Rektum. Es traten in 7 % Grad III und IV Nebenwirkungen an Blase und Darm auf. In 1,9 % waren chirurgische Interventionen notwendig. Die Patientinnen mit Grad IV Nebenwirkungen an der Blase hatten eine signifikant höhere perkutane Strahlentherapiedosis erhalten als Patientinnen mit geringeren Nebenwirkungen. Die Patientinnen mit Grad IV

Nebenwirkungen am Rektum hatten signifikant höhere Messwerte an der Darmwand während der Brachytherapiefraction (Lorvidhaya et al., 2000).

Orton et al. publizierte Daten über den Vergleich von Nebenwirkungen bei LDR- und HDR-Brachytherapie. Er zeigte einen statistisch signifikant geringeren Anteil Grad III/IV Nebenwirkungen bei HDR-Therapie durch die Optimierung der Dosisverteilung durch die schrittbewegte Quelle. In dieser Arbeit betrug bei Einzeldosen >7 Gy die schwere Nebenwirkungsrate 1,28 % im Vergleich zu 3,44 % bei höheren Einzeldosen (Orton et al., 1991). Mayer et al. fanden nach der HDR-Brachytherapie mit ED von 8 Gy eine signifikant höhere Spätnebenwirkungsrate am Rektum als nach ED von 7 Gy (Mayer et al., 2004).

5 Zusammenfassung

443 an einem Uteruszervixkarzinom erkrankte Patientinnen in den Stadien FIGO I-IVA wurden von 1987 bis 1995 mit einer definitiven Radiotherapie behandelt. Das mittlere Erkrankungsalter zum Zeitpunkt des Therapiebeginns lag bei 58 Jahren (Range 27-85 Jahre). In 93 % lag ein histologisch gesichertes Plattenepithelkarzinom vor. Die Stadienverteilung nach FIGO bei Erstdiagnose sah wie folgt aus: Stadium I 19,2 %, Stadium II 34,8 %, Stadium III 43,6 % und Stadium IV 2,5 %. Die Radiotherapie erfolgte als perkutane Hochvolttherapie und HDR-Kontakttherapie. Die Patientinnen wurden 60 Monate, im Mittel 40 Monate (Range 2 – 60) nachbeobachtet. Das 5-Jahres-Überleben wurde statistisch signifikant durch das Tumorstadium, das Tumorgrading und das Alter der Patientinnen beeinflusst. Das tumorfreie 5-Jahres-Überleben betrug für das Stadium I 86 ± 4 %, für das Stadium II 78 ± 3 %, für das Stadium III 53 ± 4 % und für das Stadium IVA 30 ± 16 %. Patientinnen mit einem undifferenzierten Tumor (3,4 %) hatten ein 5-Jahres-Überleben von 36 ± 12 %, mit schlecht differenziertem Tumor von 64 ± 4 % und mit mäßig differenziertem Tumor von 77 ± 4 %. Jüngere Patientinnen unter 35 Jahre hatten mit 57 ± 10 % eine signifikant schlechtere Überlebenschance als Patientinnen unter 50 Jahre mit 66 ± 5 % bzw. unter 70 Jahre mit 73 ± 2 %, aber kein höheres Risiko für eine Rezidivkrankung. Das Rezidivrisiko war mit 21,4 %, 22,8 % und 20,5 % in diesen Altersgruppen nahezu gleich. Bei einem Anteil von 78,8 % der Patientinnen lag ein unbekannter Lymphknotenstatus vor. Daher konnte kein Zusammenhang zwischen einer Lymphknotenmetastasierung und dem 5-Jahres-Überleben festgestellt werden. Die Dosierung der perkutanen Hochvolttherapie und der HDR-Kontakttherapie erfolgte sehr homogen. In nur 17 Fällen wurden in Punkt A weniger als 60 Gy appliziert. So dass anhand dieser untersuchten Patientinnengruppe keine dosisabhängigen Prognosefaktoren gefunden wurden.

21 % der Patientinnen wiesen innerhalb von 6 Monaten nach Therapieende einen persistierenden Tumor oder eine Fernmetastasierung auf. Das 1-Jahres-Überleben für diese Gruppe betrug 23 ± 2 %.

Patientinnen, die nach Therapieende in komplette Remission kamen erlebten in 22,3 % eine Rezidivkrankung. Das rezidivfreie 5-Jahres-Überleben betrug für diese Gruppe im Stadium I 85 ± 4 %, im Stadium II 74 ± 4 %, im Stadium III 64 ± 4 % und im Stadium IV 44 ± 22 %. Das Auftreten einer rezidierten Erkrankung war vom Tumorstadium abhängig. Die Lokalrezidivrate lag für die Stadien I-III zwischen 10,8 % und 15,4 %. Die Fernmetastasierungsrate war im Stadium III jedoch doppelt so hoch als im Stadium II 13,0 % versus 6,5 %.

Das Grading des Tumors und das Alter der Patientin hatten keinen Einfluss auf die Rezidivrate.

Nach kompletter Remission eines radiotherapeutisch behandelten Zervixkarzinoms bestand für 83 % dieser Patientinnen über den Beobachtungszeitraum eine dauerhafte lokale Tumorkontrolle. Innerhalb der ersten 2 Jahre nach primärer Therapie traten Rezidivfälle am häufigsten auf.

Im Fall eines lokalen Rezidives war eine erneute perkutane Radiatio in palliativer Intention durchführbar. In 3,2 % der Fälle trat 12-60 Monate nach primärer Strahlentherapie eine zweite Tumorerkrankung auf.

Während der Radiatio zeigten sich Nebenwirkungen der Grade I und II nach RTOG/EORTC Klassifikation im Bereich der Harnblase und des Darmes mit einer Rate von 12,6 % bzw. 24,2 %. In einem Fall wurden Grad III Nebenwirkungen gesehen. Während der Strahlentherapie aufgetretene Nebenwirkungen hatten keinen Einfluss auf die Ausbildung von Spätfolgen.

Im Verlauf der Nachbeobachtung traten im Mittel nach 15 Monaten Spätnebenwirkungen am Darm und nach 24 Monaten an der Harnblase auf. Leichtere chronische Nebenwirkungen (Grad I/II) wurden in 4,7 % an der Harnblase und in 5,2 % am Darm registriert. Schwere chronische Nebenwirkungen (Grad III/IV) traten an der Harnblase in 2,3 % und am Rektum/Intestinum in 6,3 % auf.

Das Alter, Begleiterkrankungen wie Diabetes, Adipositas oder Koronare Herzerkrankung sowie abdominelle Voroperationen hatten keine ungünstigen Auswirkungen auf die Entwicklung von Spätnebenwirkungen.

6 Schlussfolgerungen

Ein umfassendes Staging der Tumorerkrankung vor Therapiebeginn mit Aussagen zum Lymphknotenstatus beinhaltet wichtige Informationen zur Prognoseabschätzung der Erkrankung. Die konsequente Durchführung der Strahlentherapie mit perkutaner Teletherapie und HDR-Brachytherapie in kürzest möglicher Zeit zeigte international vergleichbare Ergebnisse bezüglich des tumorspezifischen Überlebens, des Rezidivrisikos und der Toxizität.

In der univariaten Analyse wurde gezeigt, dass ein hohes Tumorstadium, ein schlecht bzw. undifferenziertes Karzinom und ein Erkrankungsalter unter 35 Jahren ungünstige Faktoren für das tumorspezifische 5-Jahresüberleben darstellen.

Nach Erreichen einer kontrollierten Erkrankung nach Primärtherapie war das Risiko einer Rezidivkrankung unabhängig vom Alter der Patientin.

Fortgeschrittenere Erkrankungen im Stadium FIGO III wiesen häufiger als andere Erkrankungsstadien ein ungenügendes lokales Ansprechen des Tumors auf. In diesem Stadium trat nach kompletter Remission der Erkrankung eine doppelt so hohe Rate an Fernmetastasen als im Stadium FIGO II auf. Möglicherweise kann der Einsatz multimodaler Therapiekonzepte oder die Erhöhung der Gesamtdosis im Stadium FIGO III zu einer Verbesserung der Tumorkontrolle führen.

Eine engmaschige Tumornachsorge ist insbesondere innerhalb der ersten 2 Jahre nach Therapie zu empfehlen, da Lokalrezidive oder Rezidivkrankung am häufigsten in diesem Zeitraum auftraten. Im Rezidivfall standen erneut multimodale Therapien zur Verfügung.

Die angewandte HDR-Brachytherapie in Kombination mit der perkutanen Teletherapie zeigte mit anderen Arbeiten vergleichbare Toxizitäten und keine wesentlich erhöhten Toxizitäten als bei der Verwendung der LDR-Brachytherapie.

Literaturverzeichnis

Annweiler H, Sack H: Cervix uteri. In: Scherer E, Sack H (Hrsg): Strahlentherapie: Radiologische Onkologie. Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 1996, S. 589-627

Atahan IL, Onal C, Ozyar E et al. (2007) Long-term outcome and prognostic factors in patients with cervical carcinoma: a retrospective study. *Int J Gynecol Cancer* 17: 833-842

Baltzer J, Meerpohl HG, Bahnsen J: Praxis der gynäkologischen Onkologie. In: Praxis der Frauenheilkunde Band III: Konzepte für das differenzierte Vorgehen in Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York, 1999, S. 165

Beckmann MW: Interdisziplinäre S 2-Leitlinien für die Diagnostik und Therapie des Zervixkarzinoms. Zuckschwerdt Verlag GmbH, 2004

Beckmann MW, Mehlhorn G, Thiel F, Breuel C, Fasching PA, Ackermann S (2005) Therapiefortschritte beim primären Zervixkarzinom. *Dtsch Ärztebl* 102:979-986

Bühl A, Zöfel P: SPSS 11: Einführung in die moderne Datenanalyse unter Windows. 8. Auflage, Pearson Studium, München, 2002

Chatani M, Matayoshi Y, Masaki N, Inoue T (1997) High-dose rate intracavitary irradiation for carcinoma of the uterine cervix. *Radiother Onkol* 173:379-384

Chaturvedi AK, Engels EA, Gilbert ES et al. (2007) Second cancers among 104760 survivors of cervical cancer: Evaluation of long-term risk. *J Natl Cancer Inst* 99:1634-1643

Coia L, Won M, Lanciano R, Marcial VA, Martz K, Hanks G (1990) The patterns of care outcome study for cancer of the uterine cervix: Results of the Second National Practice Survey. *Cancer* 66: 2451-2456

Devesa SS, Young JL Jr, Brinton LA, Fraumeni JF Jr (1989) Recent trends in cervix uteri cancer. *Cancer* 64: 2184-2190

Dörr W, Zimmermann JS, Seegenschmiedt MH: Nebenwirkungen in der Radionkologie. Klinisches Kompendium. Urban & Vogel, München, 2000

Dunst J, Haensgen G (2001) Simultaneous Radiochemotherapy in Cervical Cancer: Recommendations for Chemotherapie. Strahlenther Onkol 177:635-640

Dunst J, Hänsgen G (2001) Radio-Radiochemotherapie beim Zervixkarzinom. Onkologe 7:854-863

Erridge SC, Kerr GR, Downing D, Duncan W, Price A (2002) The effect of overall treatment time on the survival and toxicity of radical radiotherapy for cervical carcinoma. Radiother Onkol 63:59-66

Eifel PJ, Burke TW, Morris M, Smith TL (1995) Adenocarcinoma as a Independent Risk Factor for Disease Recurrence in Patients with Stage IB Cervical Carcinoma. Gynecol Oncol 59:38-44

FIGO annual report on the results of treatment in gynaecological cancer. (1998) J Epidemiol Bios 23:20-26

Fine BA, Hempling RE, Piver MS et al. (1995) Severe radiation morbidity in carcinoma of the cervix: Impact of pretherapy surgical staging and previous surgery. Int J Radiat Oncol Biol Phys 31:717-723

Gatta G, Verdecchia A (1998) EUROCORE Working Group. Survival of European women with gynaecological tumors during the period 1978-1989. Eur J Cancer 34:2218-2225

Girinsky T, Rey A, Roche B et al. (1993) Overall treatment time in advanced cervical carcinomas: a critical parameter in treatment outcome. Int J Radiat Onkol Biol Phys 27:1051-1056

Glaser FH, Grimm D, Hänsgen G, Heider KM, Schuchardt V (1982) Fraktioniertes Kurzzeit-Afterloading mit hohen Dosisraten bei der Behandlung von gynäkologischen Tumoren. Radiobiol Radiother 23:481-496

Green JA, Kirwan JM, Tiernay JF et al. (2001) Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 358:781-786

Hänsgen G, Dunst J (2001) Adjuvante Radio- und Chemotherapie beim Zervixkarzinom. *Zentr BI Gynäk* 123:280

Hänsgen G, Kuhnt T, Pigorsch S, Strauss H, Dunst J (2002) Adjuvante simultane Radiochemotherapie nach operiertem Uteruszervixkarzinom in der High-Risk-Situation. *Strahlenther Onkol* 178:71-77

Hänsgen G, Richter K, Gerlach R, Kuhnt T, Dunst J (2005) Prognosefaktoren beim operierten und adjuvant bestrahlten Zervixkarzinom. *Strahlenther Onkol* 181:285-292

Haie C, Pejovij MH, Gerbaulet A et al. (1988) 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* 11:101-112

Hanks GE, Diamond JJ, Kramer S (1985) The need for complex technology in radiation oncology. *Cancer* 55:2198-2201

Hareyama M, Sakata K, Oouchi A, Nagakura H, Shido M, Someya M, Koito K (2002) High-Dose-Rate versus Low-Dose-Rate Intracavitary Therapy for Carcinoma of the Uterine Cervix. *Cancer* 94:117-124

Herrmann T, Knorr A, Dörner K (1987) Die RTOG/EORTC Klassifizierungskriterien für frühe und späte Strahlenreaktionen. *Radiobiol Radiother* 28:519-528

Herrmann T, Baumann M: *Klinische Strahlenbiologie*. 3. überarbeitete Aufl. G. Fischer, Jena-Stuttgart-Lübeck-Ulm, 1997, S. 92-122

Herrmann T, Baumann M (2005) Die Verlängerung der Wartezeit oder der Gesamtbehandlungszeit durch ungeplante Bestrahlungspausen. *Strahlenther Onkol* 181:65-76

Herzog TJ (2003) New approaches for the management of cervical cancer. *Gynecol Oncol* 90:22-27

Hunt CR, Hall RJ, Buckley, Hunt J (1996) P53 expression in carcinoma of the cervix. *J Clin Pathol* 49:971-974

ICRU Report 38: Dose and Volume Specification for Reporting Intracavitary Therapy in Gynaecology. International Commission on Radiation Units and Measurements (1985)

ICRU Report 50: Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy. Bethesda: International Commission on Radiation Units and Measurements, (1993)

Khor TH, Tuan JK, Hee SW, Tham IW (2007) Radical radiotherapy with high-dose-rate brachytherapy for uterine cervix cancer long-term results. *Australas Radiol* 51:570-577

Komaki R, Brickner TJ, Hanlon AL, Owen JB, Hanks GE (1995) Long-term results of treatment of cervical carcinoma in the United States in 1973, 1978, and 1983: Patterns of Care Study (PCS). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 31:973-982

Kristensen GB, Abeler VM, Risberg B, Trop C, Bryne M (1999) Tumor size, depth of invasion, and grading of the invasive tumor front are the main prognostic factors in early squamous cell cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 74:245-251

Lambin P, Kramar A, Haie-Meder C et al. (1998) Tumor size in cancer of the cervix. *Acta Oncol* 37:729-734

Lanciano R, Pajak T, Martz K et al. (1993) The influence of treatment time on outcome for squamous cell cancer of the uterine cervix treated with radiation: A patterns-of-care study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 25:391-397

Landoni F, Maneo A, Colombo A et al. (1997) Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage IB-IIA cervical cancer. *Lancet* 350:535-540

Lang N (1987) Epidemiologie und Früherkennung des Kollumkarzinoms. *Strahlenther Onkol* 162:667-670

Lindgaard JC, Thranov IR, Engelholm SA (2000) Radiotherapy in the management of cervical cancer in elderly patients. *Radiother Oncol* 56:9-15

Lohr F, Wenz F: Zervixkarzinom. In: Strahlentherapie kompakt. Urban&Fischer, München-Jena, 2003, S. 146

Lorvidhaya V, Tonusin A, Changwiwit W et al. (2000) High-dose-rate afterloading brachytherapy in carcinoma of the cervix: an experience of 1992 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 46:1185-1191

Marcial VA, Marcial LV (1993) Radiation therapy of cervical cancer. *Cancer Suppl* 71:1438-1445.

Mayer A, Nemeskeri C, Petnehazi C, Borgyla G, Varga S, Naszaly A (2004) Primary Radiotherapy of Stage IIA/B-IIIB Cervical Carcinoma. *Strahlenther Onkol* 180:209-215

Mitchell PA, Waggoner S, Rotmensch J, Mundt AJ (1998) Cervical cancer in the elderly treated with radiation therapy. *Gynecol Oncol* 71:291-298

Morris M, Eifel PJ, Lu J et al. (1999) Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk-cervical cancer. *N Engl J Med* 340:1137-1143

Numa F, Ogata H, Suminami Y et al. (1997) Pelvic exenteration for the treatment of gynecological malignancies. *Arch gynecol Obstet* 259:133-138

Ohno T, Kato S, Sato S, Fukuhusa K, Nakano T, Tsujii H, Arai T (2007) Long-term survival and risk of second cancers after radiotherapy for cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 69:740-745

Orton CG, Seyedsadr M, Somnay A (1991) Comparison of high and low dose rate remote afterloading for cervix cancer and the importance of fractionation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 21:1425-1434

Pearcey R, Brundage M, Drouin P et al. (2002) Phase III trial comparing radical radiotherapy with and without cisplatin chemotherapy in patients with advanced squamous cell cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 20:966-972

Pechoux C, Akine Y, Sumi M et al. (1995) High dose rate brachytherapy for carcinoma of the uterine cervix : comparison of two different fractionation regimes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 31:735-741

Perez CA, Breaux S, Madoc-Jones H (1983) Radiation therapy alone in the treatment of carcinoma of the uterine cervix: Analysis of tumor recurrence. *Cancer* 51:1393-1402

Perez CA, Fox S, Lockett Ma et al. (1991) Impact of dose in outcome of irradiation alone in carcinoma of the uterine cervix: analysis of two different methods. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 21:885-898

Perez CA, Grigsby PW, Castro-Vita H et al. (1995) Carcinoma of the uterine cervix. Impact of prolongation of overall treatment time and timing of brachytherapie on outcome of radiation therapy. *Int J Radiat Onkol Biol Phys* 32:1275-1288

Petereit DG, Sarkaria JN, Chappell R et al. (1995) The adverse effect of treatment prolongation in cervical carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 32:1301-1307

Petereit DG, Pearcey R (1999) Literature analysis of high dose rate brachytherapy fractionation schedules in the treatment of cervical cancer: Is there an optimal fractionation schedule? *Int J Radiat Onkol Biol Phys* 43:359-366

Petereit DG, Sarkaria JN, Potter DM, Schink JC (1999) High-dose-rate versus low-dose-rate-brachytherapy in the treatment of cervical cancer: Analysis of tumor recurrence - The University of Wisconsin experience. *Int J Radiat Onkol Biol Phys* 45:1267-1274

Peters WA 3rd, Liu PY, Barrett RJ 2nd, Stock RJ, Monk BJ, Berek JS, Souhami L, Grigsby P, Gordon W Jr, Alberts DS (2000) 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. *JCO* 18:1606-1613

Pötter R, Knocke TH, Fellner C et al. (2000) Definitive radiotherapy based on HDR brachytherapy with iridium-192 in uterine cervix carcinoma: Report of the Vienna University Hospital findings (1993-97) compared to the preceding period in the context of ICRU 38 recommendations. *Cancer Radiother* 4:159-172

Radiation Therapy Oncology Group: Acute and late radiation morbidity scoring (2 tables). Written communication 1984

Richter J, Flentje M: Volumendefinitionen und klinische Dosisbegriffe. In: Strahlenphysik für die Radioonkologie. Thieme, Stuttgart-New York, 1998, S. 39-42

Rodrigus P, de Winter K, Leers WH, Kock HCLV (1996) Late radiotherapeutic morbidity in patients with carcinoma of the uterine cervix: the application of the French-Italian glossary. Radiother Oncol 40:153-157

Rose PG, Bundy BN, Watkins EB et al. (1999) Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. N Engl J Med 340:1144-1153

Rotman M, Choi K, Guze C et al. (1990) Prophylactic extended-field irradiation of para-aortic lymphnodes in stages IIb and bulky Ib and IIa cervical carcinomas. Initial treatment results of RTOG. Int J Radiat Oncol Biol Phys 19:513-521

Rotman M, Pajak TF, Choi K et al. (1995) Prophylactic extended-field irradiation of para-aortic lymphnodes in stages IIb and bulky Ib and IIa cervical carcinomas. Ten-year treatment results of RTOG 79-20. JAMA 274:387-393

Rubin P, Wassermann TH (1988) The late effects of toxicity scoring. Int J Radiat Oncol Biol Phys 14:29-38

Sarkaria JN, Petereit DG, Stitt JA et al. (1994) A comparison of the efficacy and complication rates of low dose-rate versus high dose-rate brachytherapy in the treatment of uterine cervical carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 30:75-82

Sauer R (1989) Bericht der Arbeitsgemeinschaft für Radiologische Onkologie (ARO). Mitteilungen der Deutschen Krebsgesellschaft 3:20

Schmidt-Matthiesen H, Bastert G, Wallwiener D: Gynäkologische Onkologie. 7. Aufl. Schattauer, Stuttgart-New York, 2002

Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ, Lentz SS, Muderspach LI, Zaino RJ (1999) A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected

patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 73:177-183

Seegenschmied MH, Sauer R (1993) Systematik der akuten und chronischen Strahlenfolgen. *Strahlenther Onkol* 169:83-95

Sutton CL, McKinney CD, Jones JE, Gay SB (1992) Ovarian masses revisited: radiologic and pathologic correlation. *Radiographics* 12:853-877

Tod MC, Meredith WJ (1938) A dosage system for use in the treatment of cancer of the uterine cervix. *Brit J Radiol* 132:809-824

Toita T, Kakinohana Y, Ogawa K et al. (2003) Combination external beam radiotherapy and high-dose-rate intracavitary brachytherapy for uterine cervical cancer : analysis of dose and fractionation schedule. *Int J Radiat Onkol Biol Phys* 56:1344-1353

Toki N, Tsukamoto N, Kaku T et al. (1991) Macroscopic ovarian metastasis of the uterine cervical cancer. *Gynecol Oncol* 41 46-51

Wulf J, Flentje M (1999) Strahlentherapie des Zervixkarzinoms. *Gynäkologe* 32:291-305

Yoder L, Rubin M (1992) The epidemiology of cervical cancer and its precursors. *Oncol Nurs Forum* 19:485-493

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Strahlentherapie
des Universitätsklinikums Halle (Saale)
(Direktor Prof. Dr. med. D. Vordermark)

Thesen der Dissertation

Ergebnisse und Analyse der primären perkutanen Strahlentherapie des
Uteruszervixkarzinoms in Kombination mit HDR-Brachytherapie

zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Dorothea Utzig
geboren am 29.03.1969 in Görlitz

Thesen

1. Es liegt eine retrospektive Analyse der Behandlung von 443 Patientinnen mit Uteruszervixkarzinom der Stadien FIGO I-IVA mittels perkutaner Radiotherapie und High-dose-rate-Brachytherapie vor.
2. Im Zeitraum von 1987 bis 1995 wurden Patientinnen im Alter zwischen 27 und 85 Jahren, im Mittel 58 Jahre, mit einer im Wesentlichen einheitlichen Dosierung primär radiotherapeutisch behandelt. In nur 17 Fällen wurden im Referenzpunkt A weniger als 60 Gy appliziert.
3. Die perkutane Strahlentherapie des Beckens erfolgte mit 15 MV Photonen über ventro-dorsal gerichtete Stehfelder bis zu einer Gesamtdosis von 45 Gy in 1,8 Gy Einzeldosis. Die High-dose-rate-Brachytherapie umfasste maximal 5 Applikationen über jeweils eine mittelständige, intrauterine Sonde bis zu einer mittleren Dosis von 35 Gy in Punkt A.
4. In 92,8 % lag ein histologisch gesichertes Plattenepithelkarzinom vor. In 71,6 % der Fälle waren an den Biopsien die histologischen Differenzierungsgrade G1 - G4 diagnostiziert worden. Die Mehrheit der Patientinnen waren im Stadium II, 34,8 % und im Stadium III, 43,6 % erkrankt. Es erfolgte eine Nachbeobachtung der 443 Patientinnen über 60 Monate, im Mittel über 40 Monate (Range 2-60 Monate).
5. Ziel der Untersuchung war die Erstellung und Analyse einer Vergleichsgruppe aus dem eigenen Krankengut mit bekannten Ergebnissen zur definitiven Radiotherapie des Uteruszervixkarzinoms vor dem Hintergrund der Weiterentwicklung multimodaler Therapiekonzepte an der Klinik für Strahlentherapie der Universität Halle-Wittenberg.
6. Ein fortgeschrittenes Tumorstadium, eine schlechte Differenzierung des Tumors und junges Alter der Frauen, unter 35 Jahre, stellten jeweils einen statistisch signifikanten, ungünstigen Prognosefaktor bezüglich des 5-Jahres-Überlebens dar.
7. Das tumorfreie 5-Jahres-Überleben betrug für das Stadium I 86 ± 4 %, für das Stadium II 78 ± 3 %, für das Stadium III 53 ± 4 % und für das Stadium IVA 30 ± 16 %.

8. Jüngere Patientinnen unter 35 Jahre hatten mit 57 ± 10 % eine signifikant schlechtere Überlebenswahrscheinlichkeit als Patientinnen unter 50 Jahre mit 66 ± 5 % bzw. unter 70 Jahre mit 73 ± 2 %. Patientinnen mit einem undifferenzierten Tumor (3,4 %) hatten ein 5-Jahres-Überleben von 36 ± 12 %, mit schlecht differenziertem Tumor von 64 ± 4 % und mit mäßig differenziertem Tumor von 77 ± 4 %.
9. Nach kompletter Remission des radiotherapeutisch behandelten Uteruszervixkarzinoms trat in Abhängigkeit vom Tumorstadium in 22,3 % eine Rezidivkrankung auf, wobei die Lokalrezidivraten für die Stadien I-III zwischen 10,8 % und 15,4 % lagen. Die Fernmetastasierungsrate war im Stadium III mit 13,0 % jedoch deutlich höher als im Stadium II mit 6,5 %.
10. Innerhalb von 12 - 60 Monaten nach Primärbehandlung des Uteruszervixkarzinoms trat ein Zweitkarzinom in 3,2 % auf. Während der Radiatio aufgetretene Nebenwirkungen hatten keinen Einfluss auf die Ausbildung von Spätnebenwirkungen. Schwere chronische Nebenwirkungen (Grad III/IV) traten im Mittel nach 24 Monaten an der Harnblase in 2,3 % und im Mittel nach 15 Monaten am Rektum/Intestinum in 6,3 % auf.
11. Alter, Nebendiagnosen und vorangegangene Bauchoperationen hatten keinen Einfluss auf die Entwicklung schwerer chronischer Nebenwirkungen nach Radiotherapie.

Lebenslauf

Name: U t z i g , Dorothea geb. Wendt

Geburtsdatum: 29. März 1969

Familie: verheiratet, 2 Kinder

Dienstanschrift: Klinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Greifswald,
Fleischmannstr. 42-44
17475 Greifswald

Derzeitige Tätigkeit: Fachärztin f. Strahlentherapie

Schulbildung: 1975 – 1987 Abschluss: Allgemeine Hochschulreife an der
Oberschule in Görlitz

Studium: 1988-1995 Studium der Medizin an der (MLU)
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

01.04.1995 Erlaubnis zur vorübergehenden Ausübung des
ärztlichen Berufes (AIP)

Weiterbildung: 4/95- 10/96 AIP, Klinik für Strahlentherapie, MLU Halle

01.11.1996 Approbation als Ärztin

2/97- 4/2001 Assistenzärztin in der Klinik für Strahlentherapie,
MLU Halle, in Teilzeit

seit 10/2001 Assistenzärztin in der Klinik für Strahlentherapie
Ernst-.Moritz-Arndt-Universität Greifswald

08.06.2005 Anerkennung als Fachärztin für Strahlentherapie
und Anerkennung der Fachkunde im
Strahlenschutz nach Strahlenschutzverordnung

02.07.2008 Anerkennung der Zusatzbezeichnung
Palliativmedizin

Greifswald, 12.03.2010

Selbständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, die hier vorliegende Dissertation selbst verfasst und nur die von mir ausdrücklich bezeichneten Quellen und Hilfen benutzt zu haben.

Ich erkläre, dass die vorliegende Dissertation der erste Versuch zur Erlangung des Grades Dr. med. ist und keine Publikationen von Ergebnissen dieser Arbeit erfolgten.

Danksagung

Ich danke Frau PD Dr. med. G. Hänsgen für die Überlassung dieses Themas, die umfangreiche Unterstützung bei der Erstellung der Arbeit und die Ausdauer, insbesondere nach meinem Arbeitsplatzwechsel nach Greifswald.

Ich danke meiner Familie und meinen Kolleginnen der Klinik für Strahlentherapie, die mir die nötigen Freiräume für die Erstellung der Arbeit geschaffen haben.

Ich danke den Ambulanzschwestern und MTRA der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie Halle bei der großzügigen Unterstützung der intensiven Archivarbeit.