

Aus der Abteilung Strahlentherapie und Radioonkologie

(Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. C. F. Hess)

im Zentrum Radiologie

der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

## **Radio(chemo)therapie des Zervixkarzinoms**

—

# **Klinische Ergebnisse mit intensitätsmodulierter Rotationsbestrahlung und konventioneller 3D-Bestrahlung im Vergleich**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizinischen Fakultät der

Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

**Franziska-Felicitas Elsa Wera von Sivers**

aus

Göttingen

Göttingen 2018

Dekan:

Prof. Dr. rer. nat. H.K. Kroemer

Referent/in

.....

Ko-Referent/in:

.....

Drittreferent/in:

.....

Datum der mündlichen Prüfung:

.....

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "Radio(chemo)therapie des Zervixkarzinoms – Klinische Ergebnisse mit intensitätsmodulierter Rotationsbestrahlung und konventioneller 3D-Bestrahlung im Vergleich" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den .....

.....

(Unterschrift)

# Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis .....</b>	<b>I</b>
<b>Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>III</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>IV</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>V</b>
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>1</b>
1.1 Epidemiologie.....	1
1.2 Risikofaktoren und Prävention .....	3
1.3 Pathologie .....	4
1.4 TNM- und FIGO-Klassifikation und prognostische Faktoren.....	6
1.4.1 Prognostische Faktoren.....	6
1.5 Symptome und Diagnostik.....	9
1.6 Therapie .....	10
1.6.1 Primärtherapie.....	10
1.6.2 Techniken der RT .....	13
1.6.3 Akut- und Spättoxizitäten der R(C)T.....	15
1.7 Zielsetzung der Dissertation .....	19
<b>2 Methodik und Patientenkollektiv der vorliegenden Studie.....</b>	<b>20</b>
2.1 Patientinnen-Kollektiv, Einschlusskriterien und prätherapeutische Diagnostik.....	20
2.2 RCHT.....	20
2.2.1 Planung und Durchführung der RT .....	20
2.2.2 Durchführung der CHT.....	24
2.3 Nachsorge, Dokumentation der Akut- und Spättoxizitäten und Endprodukte der Studie .....	24
2.4 Statistik .....	25
<b>3 Ergebnisse .....</b>	<b>26</b>

---

3.1	Patientinnen- Kollektiv .....	26
3.2	Therapie-Parameter.....	27
3.3	Outcome.....	28
3.4	Toxizitäten und univariater Vergleich zwischen 3D-RT und VMAT-Kohorte .....	31
3.4.1	Akuttoxizitäten .....	31
3.4.2	Spättoxizität .....	34
3.5	Multivariates Modell: Einfluss der RT-Technik und klinischer Parameter auf Toxizität.....	36
<b>4</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>40</b>
4.1	3D-RT vs. VMAT: Outcome .....	40
4.2	3D-RT vs. VMAT: Toxizität .....	41
4.2.1	Akuttoxizität des UGTs .....	43
4.2.2	Spättoxizität des Dünndarms .....	44
4.2.3	Einfluss patienten- und therapieabhängiger Parameter.....	45
4.3	Limitation und Stärken .....	47
4.4	Ausblick.....	48
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>50</b>
	<b>Anhang.....</b>	<b>VIII</b>
	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>XVI</b>

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten in Deutschland 1980-2006, ICD-10 C53 pro 100.000 Europastandard .....	1
Abbildung 2: Häufigkeit der Tumorentitäten der Frau, Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2012, Angaben in Prozent (x-Achse) .....	2
Abbildung 3: Dosisverteilung bei Planung einer 3D-RT-Bestrahlung im Beckenbereich mittels CT-Schnittbild .....	22
Abbildung 4: Dosisverteilung bei Planung einer VMAT-Bestrahlung im Beckenbereich mittels CT-Schnittbild .....	23
Abbildung 5: Dosis-Volumen-Histogramm 3D-RT vs. VMAT .....	23
Abbildung 6: Gesamtüberleben nach definitiver R(C)T, Vergleich 3D-RT und VMAT .....	29
Abbildung 7: Gesamtüberleben nach neoadjuvanter R(C)T, Vergleich 3D-RT und VMAT .....	30
Abbildung 8: Gesamtüberleben nach adjuvanter R(C)T, Vergleich 3D-RT und VMAT .....	31

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: CIN-Klassifikation.....	5
Tabelle 2: 5-JÜR und 10-JÜR in Abhängigkeit von dem FIGO-Stadium.....	9
Tabelle 3: Patientinnenkollektiv .....	26
Tabelle 4: Therapie-Parameter.....	28
Tabelle 5: Akuttoxizitäten .....	32
Tabelle 6: Hämatologische Toxizitäten .....	33
Tabelle 7: Spättoxizitäten .....	35
Tabelle 8: Vorauswahl klinischer Parameter für die multivariate Analyse .....	37
Tabelle 9: Multivariate Analyse: Einfluss der RT-Technik und klinischer Parameter auf die Toxizität .....	38
Tabelle 10: TNM-Stadien und FIGO-Klassifikation .....	VIII
Tabelle 11: N-Stadium nach TNM-Klassifikation.....	IX
Tabelle 12: M-Status nach TNM-Klassifikation .....	IX
Tabelle 13: Klassifikation der Zytologie nach Papanicolaou .....	X
Tabelle 14: Klassifikation der Zytologie nach Münchner Nomenklatur und konsekutives Procedere.....	XI
Tabelle 15: Klassifikation der Hysterektomie nach Piver .....	XIII
Tabelle 16: Klinische Manifestationen der Spättoxizitäten.....	XIV

## Abkürzungsverzeichnis

3D-RT	3D-konformale Radiotherapie
ADK	Adenokarzinom
ADL	activities of daily living
ADSK	Adenosquamöses Karzinom
AOT	Akut-Organotoxizität
AZ	Allgemeinzustand
BMI	body mass index
BT	Brachytherapie
Bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
cm	Zentimeter
CHT	Chemotherapie
CI	Konfidenzintervall
CIN	Zervikale intraepitheliale Neoplasie
Cis	Carcinoma in situ
CLE	consequential late effect
CP	Cisplatin
CT	Computertomographie
CTC	Common Toxicity Criteria
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
D	Dosisanteil
DVH	Dosis-Volumen-Histogramm
CTV	clinical target volume
DFS	disease free survival
ED	Erstdiagnose
EMA	European Medicines Agency
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
FU	Follow-Up
Gekid	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.
GIT	Gastrointestinaltrakt
Gy	Gray
HAT	Hämatologische Akuttoxizität



---

Hb	Hämoglobin
HDR	high dose rate
HDR-BT	high-dose-rate-Brachytherapie
HE	Hysterektomie
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HNO	Hals-Nasen-Ohren
HPV	Humanes Papillomvirus
HR	Hazard Ratio
HSV	Herpes-simplex-Virus
ICRU	International Commission on Radiation Units and Measurements
IGBT	image guided brachytherapy
IMRT	intensity modulated radiotherapy
i. S.	im Sinne
JÜR	Jahres-Überlebensrate
KM	Knochenmark
KOF	Körperoberfläche
LC	locoregional control
LDR	low dose rate
LEER	lateral erweiterte endopelvine Resektion
LENT-SOMA	Late Effects on Normal Tissue - Subjective Objective Management Analysis
LK	Lymphknoten
LLN	lower limit of normal
LNE	Lymphonodektomie
max.	maximal
MeV	Megaelektronenvolt
MLC	Multi-leaf-Collimatoren
MRT	Magnetresonanztomographie
MU	monitor units
OAR	organs at risk
OP	Operation
OR	Odds Ratio
OS	overall survival
Pap-Abstrich	Abstrich nach Papanicolaou
PDR	pulsed dose rate
PEK	Plattenepithelkarzinom

---

PFS	progression free survival
R(C)T	Radio(chemo)therapie
RKI	Robert-Koch-Institut
RR	relatives Risiko
RT	Radiotherapie
S3-LL	S3-Leitlinie(n)
s.	siehe
SOT	Spät-Organotoxizität
STIKO	Ständige Impfkommission
TE	Trachelektomie
TMMR	totale mesometriale Resektion
TNM	tumor, node, metastasis
TT	Teletherapie
TV	target volume
TZ	Transformationszone
u.a.	unter anderem
UGT	Urogenitaltrakt
UICC	Union internationale contre le cancer
UMG	Universitätsmedizin Göttingen
v.a.	vor allem
Vd.a.	Verdacht auf
VMAT	volumetric intensity modulated arc therapy
vs.	versus
z.B.	zum Beispiel
ZK	Zervixkarzinom

# 1 Einleitung

## 1.1 Epidemiologie

Das Zervixkarzinom (ZK) ist ein maligner gynäkologischer Tumor und die zweithäufigste tumorbedingte Todesursache bei Frauen weltweit. In Industriestaaten stellt es beim weiblichen Geschlecht die häufigste Tumorentität dar (Sehouli und Lichtenegger 2006). Weltweit erkranken ca. 500.000 Frauen pro Jahr an einem ZK (Schneider et al. 2001), (Westphalen 2011). Aktuell versterben jährlich weltweit ca. 350.000 der ZK-Patientinnen (Klug und Blettner 2003). Die Anzahl der Neuerkrankungen, sowie die Mortalität des ZKs sind in Entwicklungsländern höher als in den westlichen Industriestaaten (Westphalen 2011), (Schneider et al. 2001). Beim ZK spielen Früherkennung und Prävention eine besondere Rolle (Sehouli und Lichtenegger 2006): „Vor der Einführung des gesetzlichen Früherkennungsprogramms 1971 war das Zervixkarzinom die häufigste Krebserkrankung bei Frauen in Deutschland“ (zitiert nach: ("Krebsinformationsdienst - Gebärmutterhalskrebs: Krebsentstehung, Anatomie, Häufigkeit" 2014).

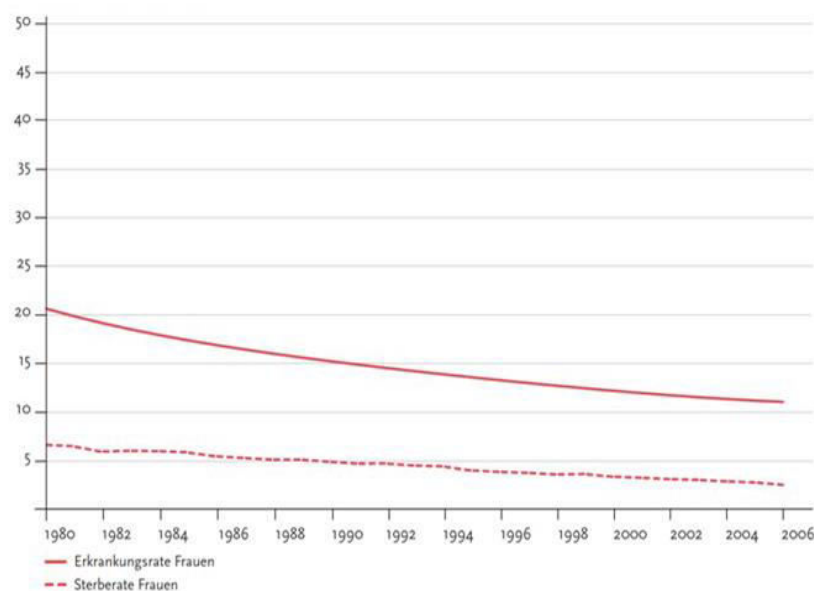


Abbildung 1: Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten in Deutschland 1980-2006, ICD-10 C53 pro 100.000 Europastandard

Abbildung modifiziert aus: ("Krebs in Deutschland 2005/2006. Häufigkeiten und Trends. Eine gemeinsame Veröffentlichung des Robert Koch-Instituts und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V." 2010)

Nach Einführung des Früherkennungsprogramms mit zytologischer Krebsfrüherkennungsmethode nach Papanicolaou, dem sogenannten Pap-Abstrich (siehe Abschnitt 1.4.2), zeigte sich die Inzidenz des ZKs deutlich rückläufig (Klug und Blettner 2003). In-situ-Karzinome (Cis) werden zwei- bis dreimal häufiger als bereits invasive Stadien diagnostiziert (Sehouli und Lichtenegger 2006). Die Anzahl der Todesfälle durch das ZK in Deutschland konnte durch die Einführung der Früherkennung halbiert werden ("Robert-Koch-Institut, Zentrum für Krebsregisterdaten " 2015) (Im Folgenden als RKI 2015 abgekürzt).

Siehe Abbildung 1 für die altersstandardisierten Inzidenz- und Sterberaten in Deutschland in dem Zeitraum von 1980-2006.

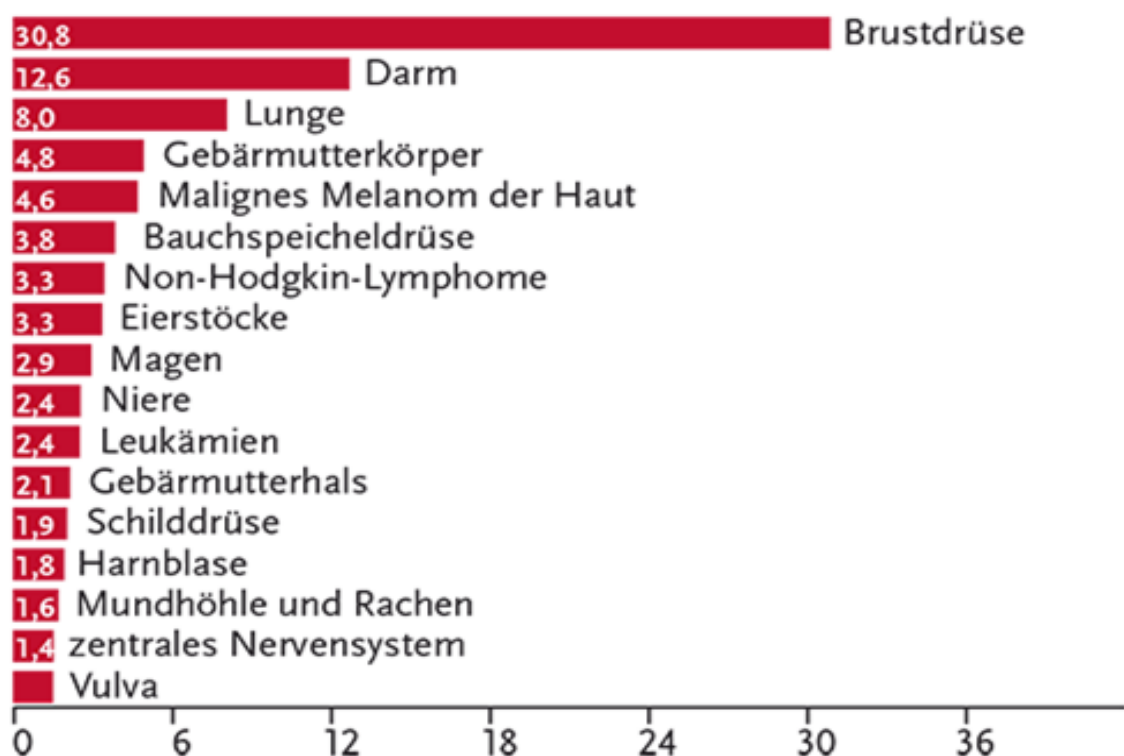


Abbildung 2: Häufigkeit der Tumorentitäten der Frau, Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2012, Angaben in Prozent (x-Achse)

Abbildung modifiziert aus: ("Robert-Koch-Institut, Zentrum für Krebsregisterdaten " 2015)

In Deutschland stand das ZK 2012 an 12. Stelle der häufigsten Tumorneuerkrankungen der Frau in Deutschland und entsprach 2,1 % aller Krebsneuerkrankungen bei Frauen (Abbildung 2) (RKI 2015). Die Inzidenz lag 2012 bei 9,2 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner (RKI 2015).

In Deutschland versterben 1.600 Frauen pro Jahr dem ZK (RKI 2015). Das ZK weist bezüglich der Inzidenz zwei Altersgipfel auf. Diese liegen zwischen dem 35. und dem 45., sowie zwischen dem 65. und dem 75. Lebensjahr (Haag et al. 2014, S. 64). In-situ-Karzinome (Cis) werden hierbei häufiger in der jüngeren Population (mittleres Erkrankungsalter 34 Jahre) diagnostiziert, während das invasive ZK gehäuft im höheren Alter (mittleres Erkrankungsalter 53 Jahre) erstdiagnostiziert wird (RKI 2015).

## 1.2 Risikofaktoren und Prävention

Als Hauptrisikofaktor für die Entwicklung des ZKs gilt das humane Papilloma-Virus (HPV) (Munoz et al. 1992). Eine HPV-Infektion liegt bei 99,7 % der ZK- Patientinnen weltweit vor (Walboomers et al. 1999). Bislang sind mehr als 100 verschiedene Genotypen der HPV-Familie identifiziert worden (Sehouli und Lichtenegger 2006), (Munoz et al. 2003). In absteigender Reihenfolge sind die häufigsten, potentiell malignen, HPV-Typen bei ZK-Patientinnen: Typ 16, 18, 45, 31, 33, 52, 58 und 35 (Sehouli und Lichtenegger 2006), (Bosch et al. 1995). Der Mechanismus der malignen Entartung beruht hierbei unter anderem (u.a.) auf Inaktivierung der p53- und rb-Proteine durch die viralen Onkoproteine E6 und E7 (Sehouli und Lichtenegger 2006), (Howley 1991), (Munger et al. 1989). Bei ca.70% der sexuell aktiven Frauen kommt es zu einer HPV-Infektion (Sehouli und Lichtenegger 2006), (Bosch et al. 1995). Eine HPV-Infektion heilt in über 90% der Fälle spontan aus. Lediglich bei 3% der infizierten Frauen führt die Infektion zu Neoplasien der Zervix (Schiffman et al. 2011), (Haag et al. 2014, S. 59). Speziell die high risk HPV-Typen 16 und 18 wirken als starke Triggerfaktoren einer Dysplasie der Zervix: sie verursachen 70 % der high-grade zervikalen intraepithelialen Neoplasien (CIN) und ZK (Kolben et al. 2016) Durch eine Infektion ist das Risiko, an einem ZK zu erkranken, im Vergleich zu nicht-infizierten Frauen um das 30- bis 900-fache erhöht (Haag et al. 2014, S. 63). Rund 2% der infizierten Frauen entwickeln nach durchschnittlich 15 Jahren (8-30 Jahre) ein ZK (Sehouli und Lichtenegger 2006), (Bosch et al. 1995), (Walboomers et al. 1999), (Kiechle 2011, S. 440), (Haag et al. 2014, S. 63). Ein weiterer Risikofaktor für das ZK

ist eine Immunsuppression (z. B. bei Infektion mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) (Sehouli und Lichtenegger 2006), (Holcomb et al. 1999), (Walboomers et al. 1999). Tabakkonsum ist mit einem ca. 2-fach erhöhten Risiko, an einem ZK zu erkranken, assoziiert; die ZK-bedingte Mortalität steigt dosisabhängig (Jiang et al. 2015), (Sehouli und Lichtenegger 2006). Der Tabakkonsum erhöht das Erkrankungsrisiko für ein PEK, nicht für ein ADK (Plummer et al. 2003). Die regelmäßige Einnahme oraler Kontrazeptiva erhöht das relative Risiko (RR), ein ZK zu entwickeln, von 3.8 auf 4.5 pro 1000 Einwohner in Industrieländern (Appleby et al. 2007). Dabei steigt die Erkrankungswahrscheinlichkeit mit der Dauer der Einnahme; eine Einnahme oraler Kontrazeptiva über weniger als 5 Jahre führt nicht zu einer Risikoerhöhung (Moreno et al. 2002). Weitere Risikofaktoren sind Promiskuität, mangelhafte Sexualhygiene, weitere gynäkologische Infektionen (z. B. Chlamydien oder das Herpes-simplex-Virus (HSV) sowie ein niedriger sozioökonomischer Status (Haag et al. 2014, S. 63).

Als Primärprävention ist die Impfung gegen bestimmte HPV-Subtypen seit einigen Jahren etabliert. Sie ist die bisher effektivste Methode in der primären Prävention des ZKs. Bisher konnte ein hoher Schutz vor HPV-Subtypen 16- und 18 -assoziierten ZK und CIN durch die Impfstoffe Gardasil (Merck & Co.) und Cervarix (GlaxoSmithKline) nachgewiesen werden. Gemäß European Medicines Agency (EMA) ist Gardasil für beide Geschlechter erprobt und zugelassen; Cervarix ist zum aktuellen Zeitpunkt ausschließlich bei Frauen etabliert (Kolben et al. 2016). Ein neuer Impfstoff, Gardasil-9, hat ein breiteres Wirkspektrum und ist nachweislich präventiv gegen die neun HPV-Subtypen 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 und 58. Für Gardasil-9 konnte ein 96,7 %-iger Schutz gegen das ZK, sowie das Vaginalkarzinom und dessen Vorstufe, der vulvären intraepithelialen Neoplasie, gezeigt werden (Kolben et al. 2016). Die Ständige Impfkommission des RKIs (STIKO) empfiehlt zwei Grundimmunisierungen bei Mädchen im Alter von 9-14 Jahren. Eine Nachholimpfung sollte zwischen dem 15- und 17. Lebensjahr erfolgen ("Epidemiologisches Bulletin - Aktuelle Daten und Informationen zu Infektionskrankheiten und public health" 2017).

### **1.3 Pathologie**

Am Gebärmutterhals grenzen das mehrschichtig unverhornte Plattenepithel der Portio und das Zylinderepithel des endozervikalen Kanals an der sogenannten

Transformationszone (TZ) aneinander. Dieser histologische Übergang ist die Prädilektionsstelle für Neoplasien der Zervix. Hier treten 90% der ZK auf (Böcker et al. 2012, S. 777). Während der Geschlechtsreife liegt die TZ an der Portiooberfläche. Postmenopausal wandert sie unter Hormoneinfluss in den Zervikalkanal. Die Verlagerung der TZ erklärt die altersabhängig unterschiedliche Lokalisation des ZKs (Kiechle 2011, S. 439). Bei jüngeren Frauen liegt das ZK am häufigsten an der Portiooberfläche, bei älteren Patientinnen endozervikal (Haag et al. 2014, S. 64). Die Vorläuferläsion des ZKs, die CIN, hat das Stroma definitionsgemäß noch nicht infiltriert und verläuft in der Regel klinisch asymptomatisch. Sie ist in rund zwei Drittel der Fälle komplett oder teilweise auf der Portio lokalisiert und wird kolposkopisch diagnostiziert. Bei Patientinnen im höheren Lebensalter kommt es aufgrund der postmenopausalen Retraktion der TZ zu erschwerten Bedingungen der Früherkennung (Böcker et al. 2012, S. 777).

Die CIN ist charakterisiert durch zelluläre Atypien und eine gestörte Architektur des Zellverbandes. Es treten erhöhte Mitoseaktivität, verschobene Kern-Plasma-Relationen, Hyperchromasie, Polaritätsverlust und vermehrte Zelldichte auf. Die Zellarchitektur ist durch die Proliferation basaloider Zellen und eine gestörte Ausreifung epitheloider Zellen gekennzeichnet (Weyerstahl und Stauber 2013, S. 235). Je nach Ausweitung der Zellatypien im Epithel (in Drittel eingeteilt) wird die CIN in drei verschiedene Schweregrade unterteilt, wobei die Kategorie CIN 3 einem Cis entspricht (Böcker et al. 2012, S. 779 f.) (siehe auch Tabelle 1).

Tabelle 1: CIN-Klassifikation

<b>Grad der CIN</b>	<b>Beschreibung der Histomorphologie</b>
<b>CIN 1</b>	Atypien zeigen sich im unteren Epitheldrittel, Ordnung der Zellschichtung teilweise aufgehoben, Persistenz über Jahre hinweg möglich
<b>CIN 2</b>	Ausgeprägtere Atypien in den beiden unteren Epitheldritteln, direkter Übergang in ein ZK möglich
<b>CIN 3 (entspricht einem Cis)</b>	Gestörter Aufbau und hochgradige Atypien in allen Schichten des Epithels

Tabelle modifiziert nach (Kiechle 2011, S. 439)

Beim ZK wird die Basalmenbran überschritten (Böcker et al. 2012, S. 780). Es treten das PEK (80% der Fälle), das ADK (15%) und Mischtumoren oder Karzinome des Gartner-Ganges (5%) auf (Haag et al. 2014, S. 63).

## **1.4 TNM- und FIGO-Klassifikation und prognostische Faktoren**

Das Zervixkarzinom kann nach den Kriterien der Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO) eingeteilt werden (Tabelle 10 s. Anhang) Die FIGO-Einteilung beruht auf den Befunden der klinischen Diagnostik, wie z. B. in der Kolposkopie und palpatorischen Untersuchung. Sie entspricht den Definitionen der histopathologisch basierten TNM-Klassifikation (Beckmann et al. 2005). Die TNM-Einteilung kategorisiert Tumorgröße (tumor), Vorhandensein von befallenen Lymphknoten (lymph node) und Metastasen (metastasis). Die Beurteilung positiver LK in der TNM-Klassifikation findet bei der FIGO- Einteilung keine Berücksichtigung (Tabelle 10-12 s. Anhang). Die Staginguntersuchungen beinhalten die Kolposkopie, die transvaginale und rektale Palpation, die transvaginale Sonographie und eine Bildgebung mittels Magnetresonanztomographie (MRT) zur Größenbestimmung der Tumorausdehnung (Kiechle 2011, S. 442). Ein ZK im Stadium FIGO I ist auf den Uterus begrenzt. Bei Ausdehnung des ZKs über den Uterus hinaus ohne Infiltration der Beckenwand oder des unteren Vaginadrittels liegt ein Stadium FIGO II vor. Ein Befall des unteren Vaginadrittels, der Beckenwand, eine begleitende Hydronephrose, und/oder eine „stumme“ Niere entspricht einem FIGO-Stadium III. Bei Ausdehnung über das kleine Becken hinaus; Blasen- und/ oder Rektuminfiltration oder Fernmetastasierung liegt ein FIGO-Stadium IV vor (Kiechle 2011, S. 440) (siehe auch Tabelle 10 für detaillierte Einteilung).

### **1.4.1 Prognostische Faktoren**

Die FIGO-Klassifikation ist ein wichtiger prognostischer Faktor. Tabelle 3 zeigt die errechneten Daten bezüglich des relativen 5- und 10-Jahres-Überlebens in Abhängigkeit von dem FIGO-Stadium aus einer Datenerhebung des Krebsregisters Bayern von 1998 bis 2011. Gemittelt über alle Stadien beträgt die 5-JÜR bei dem ZK 68% ("Robert-



Koch-Institut, Zentrum für Krebsregisterdaten " 2015). Im Rahmen einer Rezidivkrankung beträgt das mittlere Überleben 7-17 Monate (Elit et al. 2010).

Die Prognose des ZKs wird durch verschiedene Faktoren limitiert. Als etabliert gelten hierbei das Tumorstadium nach FIGO, das Vorliegen pelviner bzw. paraaortaler LK-Metastasen, positive Resektionsränder und die Tumorgröße in Zentimeter (cm). Weitere Risikofaktoren wie der histologische Tumortyp, die Lymphgefäßinfiltration und die Invasionstiefe des Tumors gelten nur in Kombination mit zwei weiteren Prognosefaktoren als relevant für die Therapieentscheidung ("S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom" 2014) (S. 84 f.) (im Folgenden mit S3-LL 2014 abgekürzt). Das Tumorstadium nach FIGO konnte in verschiedenen Studien als signifikant negativ prognostischer Faktor hinsichtlich des (rezidivfreien) Überlebens dargestellt werden (Ishikawa et al. 1999), (Tsai et al. 1999), (Kyung et al. 2015). Patientinnen mit einem ZK im Frühstadium leben signifikant länger als Patientinnen mit einem fortgeschrittenen Befund (Baalbergen et al. 2004). Auch das Auftreten von LK-Metastasen korreliert mit dem Tumorstadium (s. Abbildung 3) (Westphalen 2011).

Der LK-Status ist ein weiterer wichtiger, unabhängiger Prognosefaktor (Tsai et al. 1999), (Baalbergen et al. 2004), (Gouy et al. 2013), (Ho et al. 2004). In verschiedenen Studien zeigte sich eine signifikante Korrelation lymphonodulärer Metastasen mit einer Rezidiv-Neigung (Matthews et al. 1993), (Costa et al. 1995), (Sevin et al. 1995), (Nakanishi et al. 2000). Eine LK-Metastasierung verringert zudem signifikant die Überlebenschance (s. Abbildung 4) (Takeda et al. 2002), (Kyung et al. 2015), (Nakanishi et al. 2000). Benedet et al. konnten in ihrer Analyse 1998 für ZK-Patientinnen mit LK-negativem Status im Vergleich zu Patientinnen mit LK-positivem Befund eine signifikant höhere 5-JÜR nachweisen (Benedet et al. 1998). Es zeigte sich hierbei, dass Anzahl und Lokalisation der LK-Metastasen die Prognose signifikant beeinflussen (Benedet et al. 1998). Bei operativ therapierten Patientinnen stellen die Resektionsränder einen weiteren prognostischen Faktor dar. Die Rezidivrate bei Patientinnen mit positiven Resektionsrändern ist im Vergleich zu R0-Situation signifikant erhöht (Tay und Tan 1998). Die Tumorgröße beim ZK in cm ist ein weiterer unabhängiger prädiktiver Faktor hinsichtlich des Überlebens und der Rezidivwahrscheinlichkeit (Nakanishi et al. 2000), (Ishikawa et al. 1999). In der Untersuchung von Kyung et al. (s. Abbildung 4) aus 2015 konnte für eine Tumorgröße >6 cm ein signifikant niedrigeres Überleben, als für eine Tumorgröße von <4 cm

gezeigt werden (s. Abbildung 5) (Kyung et al. 2015). Die Tumorgröße in cm beeinflusst sowohl in Früh-, als auch in Spätstadien den Krankheitsverlauf. (Ishikawa et al. 1999), (Werner-Wasik et al. 1995).

Roman et al. (1988) konnten zudem eine signifikante Korrelation von Tumorgröße und LK-Metastasierung nachweisen.

Auch die Tumorhistologie spielt eine entscheidende Rolle in der Prognose des ZKs. Das ADK im Vergleich zum PEK zeigt in diversen Studien ein signifikant schlechteres Outcome hinsichtlich Rezidiven und Überleben (Jung et al. 2017), (Bulk et al. 2003), (Nakanishi et al. 2000). Das ADK ist mit einem schlechteren disease-free-survival (DFS) und OS im Vergleich zum PEK assoziiert (Jung et al. 2017). In ihrer Studie zeigten Nakanishi et al. 2000 eine signifikant niedrigere 5-JÜR sowie ein signifikant niedrigeres DFS für das ADK im Vergleich zum PEK (Nakanishi et al. 2000). Vergleichbare Ergebnisse erzielten u.a. Irie et al. 2000 in ihrer Untersuchung. Auch das Risiko einer lymphonodulären Beteiligung (ist bei dem ADK signifikant ungünstiger (Irie et al. 2000), (Ayhan et al. 2004). Für das neuroendokrine, kleinzellige Karzinom im Vergleich zum PEK konnten ein signifikant niedrigeres progression-free-survival (PFS) und overall-survival (OS) nachgewiesen werden (SW Lee et al. 2010). Die Lokalisation des ZKs (endozervikal vs. ektozervikal) ist ebenfalls prognosebestimmend (s. auch 1.1) (Böcker et al. 2012, S. 777).

Roman et al. (1998) konnten in ihrer Studie die signifikante Korrelation von lymphovaskulärer Beteiligung und dem Vorkommen lymphatischer Metastasen nachweisen

(Roman et al. 1998). Ishikawa et al. konnten die lymphovaskuläre Invasion als negativ prognostischen Faktor hinsichtlich des (rezidivfreien) Überlebens darstellen (Ishikawa et al. 1999). Eine lymphovaskuläre Invasion ist somit ein wichtiger prognostischer Faktor (Roman et al. 1998), (Sehouli und Lichtenegger 2006), (Zaino et al. 1992), (Obermair et al. 1998), sodass die strenge Nachsorge von ZK-Patientinnen FIGO IA1, die primär konservativ behandelt wurden, empfohlen wird (Liang et al. 2015).

Die Tumorinvasionstiefe in mm konnte u.a. von Wong et al. als weiterer unabhängiger Faktor hinsichtlich der Rezidivwahrscheinlichkeit dargestellt werden. Insbesondere in Kombination mit positiven Resektionsrändern zeigt sich eine signifikant erhöhte Rezidivwahrscheinlichkeit (Wong et al. 2016). Patientenbezogene Faktoren, die die Prognose negativ beeinflussen, sind u.a. das Vorliegen positiver Pap-Abstrich-Befunde

in der Vergangenheit (Macleod et al. 1994), sowie ein schlechter metabolischer Ausgangszustand wie z. B. bei Diabetes (S Chen et al. 2017) oder das simultane Vorliegen von Anämie und Lymphopenie unter R(C)T (Cho et al. 2017).

Tabelle 2: 5-JÜR und 10-JÜR in Abhängigkeit von dem FIGO-Stadium

<b>FIGO-Stadium</b>	<b>0</b>	<b>I</b>	<b>II</b>	<b>III</b>	<b>IV</b>
<b>Relative 5-JÜR in %</b>	100	95	75	58	21
<b>Relative 10-JÜR in %</b>	100	93	71	51	16

Tabelle modifiziert aus: S3-LL 2014, ZK nach Daten des Krebsregisters Bayern (n=14606) 1998-2011 (Entsprechungen nach TNM siehe Tabelle 12)

## 1.5 Symptome und Diagnostik

Die Frühstadien des ZKs werden oft durch die gynäkologische (Vorsorge-) Untersuchung diagnostiziert und sind in der Regel asymptomatisch. Bei fortgeschrittenen Stadien können Kohabitations- und/ oder azyklische Schmierblutungen sowie fötider Ausfluss, sowie Schmerzen und Funktionsausfälle an den Nachbarorganen Rektum, Blase und Ureteren auftreten. Durch Tumorausbreitung im kleinen Becken können Lymphödeme und Thrombosen der unteren Extremität entstehen (Haag et al. 2014, S. 64), (Schmidt-Matthiesen et al. 2005, S. 391 ff.). Zusätzlich können sich Fisteln, z. B. vesikovaginal oder rektovaginal, auftreten (Sehouli und Lichtenegger 2006).

Der diagnostische Algorithmus ist in den S3-Leitlinien des ZKs (S3-LL) vorgegeben (S3-LL 2014, S. 68 ff.). Die gynäkologische Untersuchung sollte bei makroskopisch nicht beurteilbarem Tumor durch eine Kolposkopie erweitert werden, die die gezielte Biopsie inklusive der zytologischen Diagnostik enthalten sollte. Der histologische Befund liefert wichtige Anhaltspunkte für die Prognose der Patientin (S3-LL 2014, S. 68) (siehe auch 1.2). Seit 2014 erfolgt die Beurteilung des zytologischen Abstrichs nach

Papanicolaou (s. Tabelle 13 im Anhang für die Klassifikation) gemäß der Münchener Nomenklatur III (Griesser 2013), ("Münchener Nomenklatur III- für die gynäkologische Zytodiagnostik der Zervix" 2013) (Tabelle 14 im Anhang). Für das weitere Procedere ist der Zytologie-Befund unter Berücksichtigung der Klinik (Tabelle 14 im Anhang) entscheidend (Griesser 2013), ("Münchener Nomenklatur III- für die gynäkologische Zytodiagnostik der Zervix" 2013). Eine diagnostische Konisation ist nur bis FIGO IB1 empfohlen (S3-LL 2014, S.68). Die bildgebende Diagnostik sollte obligat eine gynäkologische Ultraschall-Untersuchung und eine Ultraschall-Untersuchung der Nieren beinhalten. Eine Magnetresonanztomographie (MRT) des Beckens ist im Stadium IB1 bis IV indiziert. Eine Computertomographie (CT) des Beckens ist empfohlen, falls eine MRT nicht durchgeführt werden kann. Eine CT des Thorax und Abdomens ist ab Stadium IB2 indiziert. Eine Rektoskopie oder Zystoskopie ist bei fortgeschrittener Erkrankung in Ausnahmefällen indiziert. Das operative Staging mittels Laparoskopie oder Laparotomie sollte ab Stadium IA1 (ohne Risikofaktoren) bis Stadium IIB durchgeführt werden. Ziel dieses umfassenden diagnostischen Algorithmus ist die genaue Definition des Tumorstadiums (S3-LL 2014, S. 6).

## **1.6 Therapie**

### **1.6.1 Primärtherapie**

Die primäre Therapie des ZKs erfolgt stadienabhängig operativ oder durch eine primäre Radiochemotherapie.

In Deutschland wird die OP in der Regel in den Stadien FIGO IA-IIA durchgeführt. Bei Vorliegen von Risikofaktoren (z. B. Lymphangiosis (L1), Tumor >4cm; s. S3-LL 2014, S.86 f. für weitere Details) werden ein operatives Staging oder die interventionelle Abklärung empfohlen. Hiernach wird entschieden, ob primär eine radikale Hysterektomie (HE) oder eine R(C)T indiziert ist. Im Stadium IIB, III, bei befallenen Lymphknoten und/ oder Inoperabilität sollte die primäre R(C)T durchgeführt werden. Für das Stadium IV gibt die S3-LL keine generelle Empfehlung; hier sollte individuell die Festlegung der Therapiestrategie erfolgen. Es wird im Stadium IVA die R(C)T präferiert, die primäre Exenteration wird als Option genannt (S3-LL 2014, S.108). Im Stadium IVB ist die palliative Systemtherapie angezeigt; OP oder R(C)T sollten ausschließlich symptomorientiert erfolgen (S3-LL 2014, S.108). Im Folgenden werden

jene Therapiestrategien, die das Patientinnenkollektiv dieser Arbeit betreffen, detailliert erläutert bzw.-gegenübergestellt:

- Operative Therapie
- Neoadjuvante R(C)T vor der OP
- Adjuvante R(C)T nach der OP
- Alleinige RT vs. konkomitante RCT

#### 1.6.1.1 Die operative Therapie

Operationstechniken beim ZK sind die Konisation, die einfache oder totale Trachelektomie (TE) und die totale oder radikale HE. Die radikale Hysterektomie (HE) wird nach Piver, Rutledge und Smith anhand der operativen Ausdehnung klassifiziert (Tabelle 15, s. Anhang). Die Auswahl der OP-Technik und des OP-Ausmaßes soll Aspekte wie den Fertilitätserhalt berücksichtigen. Eine zusätzliche Adnexektomie soll bei allen postmenopausalen Patientinnen ab Stadium IB1 und bei prämenopausalen Patientinnen mit einem ADK (höheres Risiko für Ovarialmetastasen als beim PEK) der FIGO-Stadien IB2-IIB durchgeführt werden (S3-LL 2014, S.104), (Shimada et al. 2006), (Yamamoto et al. 2001). Prämenopausale Patientinnen sollten nach Möglichkeit eine Ovariopexie zum Erhalt der intrinsischen Ovarfunktion erhalten, falls eine adjuvante R(C)T geplant ist (S3-LL 2014, S.104).

Die Lymphonodektomie (LNE) kann mit verschiedenen Verfahren durchgeführt werden. Die Sentinel-Lymphonodektomie (SLNE) wird zur Festlegung des Tumorstadiums durchgeführt. Hierbei gilt die alleinige SLNE nicht als Standardverfahren, kann aber bei frühen Stadien des ZKs ohne Risikofaktoren angewendet werden (S3-LL 2014, S.93). Ein selektives Lymphknotenstaging mit der Entnahme einer ausreichenden Anzahl an Lymphknoten- ohne Sentinel-Verfahren- kann zum Staging durchgeführt werden. Bei der radikalen Lymphonodektomie werden alle Lymphknoten eines Abflussgebietes entfernt. Diese Methode hat diagnostische und therapeutische Relevanz. Bei pelvinem LK-Befall soll zusätzlich eine paraaortale LNE erfolgen (S3-LL 2014, S.94). Beim Lymphknotendebulking werden nur makroskopisch befallene Lymphknoten- z. B. vor R(C)T- entfernt (S3-LL 2014, S. 94).

### 1.6.1.2 Neoadjuvante R(C)T vor der OP

Nach neoadjuvanter R(C)T wurden in mehreren Studien gute Ansprechraten erreicht (Salihi et al. 2017), (Gadducci et al. 2017), (Koensgen et al. 2017), (Mariagrazia et al. 2005). Bislang konnte hinsichtlich overall-survival (OS) und disease-free-survival (DFS) kein eindeutiger Vorteil der neoadjuvanter R(C)T gegenüber einer primären R(C)T oder einer primären OP nachgewiesen werden (de Azevedo et al. 2017). Aufgrund hoher Raten postoperativer Komplikationen nach neoadjuvanter R(C)T sollte dieses Therapiekonzept nach S3-LL nur im Rahmen von Studien angewandt werden (S3-LL 2014, S.125 ff.) (Ferrandina et al. 2007), (Mancuso et al. 2000). Eine Umfrage an gynäkologischen Kliniken in Deutschland zeigte, dass im Stadium IIB die neoadjuvante R(C)T in 21% der Kliniken angewendet wird (Mangler 2013). Dies spiegelt möglicherweise die- auch laut S3- LL- „unklare Datenlage“ wider (S3-LL 2014, S. 125).

### 1.6.1.3 Adjuvante R(C)T nach OP

Die Kombination aus OP und adjuvanter R(C)T ist mit hohen Raten von Langzeitmorbidität vergesellschaftet. Durch entsprechende Maßnahmen (z. B. operatives LK-Staging zur Therapieentscheidung) sollen zunächst Patientinnen identifiziert werden, für die eine alleinige OP oder R(C)T die geeignete Therapiestrategie sind (S3-LL 2014, S. 123). Nach einer OP soll bei Vorliegen folgender, definierter Risikofaktoren die adjuvante R(C)T eingesetzt werden (S3-LL 2014, S.97):

- Pelvine Lymphknotenmetastasen (pN1-Status)
- R1-Status
- Vorliegen von  $\geq 3$  Risikofaktoren gleichzeitig (Lymphangiosis, Hämangiosis, tiefe Stromainvasion, Tumorgröße  $>4$  cm, Grading G3)
- Paraaortale Lymphknotenmetastasen (pM1-Status).
- Fernmetastasen (systemische CHT, R(C)T nur bei Blutungen)

### 1.6.1.4 Alleinige RT vs. konkomitante RCT

Bei Patientinnen mit ZK soll eine primäre RT bei FIGO-Stadium  $\geq$ IB2 mit einer Cisplatin-haltigen Chemotherapie kombiniert werden (S3-LL 2014, S. 122). Die

Kombination mit der Chemotherapie verbessert das OS absolut um 10% auf Kosten einer relevanten Erhöhung der hämatologischen und gastrointestinalen Nebenwirkungsraten (Green et al. 2005). Bei Indikation zur adjuvanten RT nach OP soll in der Regel die konkomitante Applikation einer Cisplatin-haltigen Chemotherapie erfolgen (S3-LL 2014, S. 123). Hier liegt der Nachweis für eine Verbesserung des OS und des PFS prinzipiell vor, allerdings nur bei relevanten Schwächen der entsprechenden Studien (S3-LL 2014, S.124), (Rosa et al. 2012).

## **1.6.2 Techniken der RT**

### 1.6.2.1 Brachytherapie

Die Brachytherapie (BT) soll im Rahmen der primären R(C)T des ZKs eingesetzt werden (S3-LL 2014, S.121). Die BT kann im Rahmen der adjuvanten R(C)T bei R1-Status im Bereich der Absetzung am Scheidenstumpf oder Vaginalbefall diskutiert werden (S3-LL 2014, S.126). Die BT ermöglicht in der primären R(C)T eine verbesserte Schonung der organs at risk (OAR), optimiert die Dosisverteilung und verbessert signifikant das Überleben im Vergleich zur alleinigen Teletherapie (TT) (Logsdon und Eifel 1999), (Lanciano et al. 1991a), (Lanciano et al. 1991b), (Halperin et al. 2013), (Hanks et al. 1983), (Montana et al. 1985), (Montana et al. 1991), (Banerjee und Kamrava 2014). In der Therapie des ZKs wird vorrangig die high dose rate- (HDR-) Brachytherapie verwendet. Eine Iridium-192-Quelle an der Spitze eines Kabels kann ferngesteuert in mehrere Bestrahlungspositionen im Bereich des Applikators gefahren werden und verweilt dort jeweils für definierte Bestrahlungszeiten (Banerjee und Kamrava 2014). Die häufig verwendete intrakavitäre BT erfolgt mittels eines vaginal platzierten Applikators, der die RT der oberen Vagina, der Zervix, sowie des Uterus ermöglicht. Die interstitielle BT erfolgt mittels transperinealer oder transvaginal eingebrachter Katheter, wenn die intrakavitäre BT nicht durchführbar ist. Indikationen für die interstitielle BT sind tiefe Vaginalinfiltration, große Tumormasse und weit laterale Tumorausdehnung (Banerjee und Kamrava 2014).

### 1.6.2.2 Teletherapie

Eine perkutane Bestrahlung kann mittels verschiedener Techniken durchgeführt werden. Im Folgenden werden die konventionelle 3D-konformale Strahlentherapie (3D-RT), die

intensity-modulated radiotherapy (IMRT) und die volumetric intensity modulated arc therapy (VMAT) im Einzelnen erläutert.

Die **3D-RT** wird mit Hilfe eines CT-Datensatzes geplant. Die Parameter wie Einstrahlrichtungen und entsprechende Feldformen werden festgelegt. Die Feldformen können durch den Einsatz von Blöcken oder multi-leaf-Collimatoren (MLCs) angepasst werden. Anhand dessen wird die Dosisverteilung berechnet und die Bestrahlungsparameter werden wiederholt modifiziert, bis die Zielvolumenabdeckung adäquat ist bei bestmöglicher Schonung der OAR (Halperin et al. 2013).

Bei der **IMRT** werden Bestrahlungsfelder mit angepasster Intensität in einzelnen Teilbereichen des jeweiligen Feldes verwendet. Die technische Umsetzung erfolgt durch bewegte MLCs während der Bestrahlung (Richter 1998). Mit der sogenannten „step-and-shoot“-Technik wird für jedes Teilfeld durchentsprechende Konfiguration der MLCs eine individuelle Fluenzverteilung generiert. Nach Bestrahlung eines Teilfeldes wird der Strahl abgeschaltet und die MLCs werden für das nächste Segment in Position gebracht (Heeger 2013). Die „sliding window“-Technik erfolgt mit einer kontinuierlichen MLC-Bewegung über den gesamten Zeitraum der Bestrahlung (Heeger 2013).

Die **VMAT** ist eine spezielle Form der IMRT. Die Gantry rotiert bei der VMAT bei der Bestrahlung um den Patienten (Heeger 2013). Es erfolgt die kontinuierliche Anpassung der Rotationsgeschwindigkeit der Gantry, der MLC-Konfiguration und der Dosisrate (Otto 2008) , (Teoh et al. 2011). In Abbildung 3 und 4 ist exemplarisch die Dosisverteilung bei 3D-RT und VMAT bei einer Patientin mit adjuvanter R(C)T beim ZK nach Bestrahlungsplanung (s. 2.3.1 für Details) in der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie der Universitätsmedizin Göttingen (UMG) repräsentativ auf einem Transversalschnitt abgebildet. Diese zeigen, dass mit VMAT (und IMRT; keine Abbildung, s. Teoh et al. 2011; Halperin et al. 2013 S. 221) im Vergleich zur 3D-RT eine bessere Anpassung der Dosisverteilung an das Zielvolumen („Konformität“) - speziell bei komplexeren und irregulären Formen der Volumina- und eine verbesserte Schonung der OAR, erreicht werden kann (Teoh et al. 2011; Halperin et al. 2013 S. 221). Eine wichtige Rolle spielen hierbei die steilen Dosisgradienten, die außerhalb des Planungszielvolumens („planning target volume“, PTV) erreicht werden (Teoh et al. 2011).



### 1.6.3 Akut- und Spättoxizitäten der R(C)T

#### 1.6.3.1 Akuttoxizitäten

Als Akuttoxizitäten nach den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Kriterien gelten Nebenwirkungen, die innerhalb der ersten 90 Tage nach Abschluss der onkologischen Therapie auftreten (Sinn et al. 2007), ("Organspezifische Tumordokumentation" 2007). Im Rahmen der CTCAE-Kriterien werden die „instrumental“- „activities of daily living“ (ADL) und die „self-care“- ADL unterschieden. „Instrumental“- ADL beschreiben Tätigkeiten und Organisation des Alltags wie die Nahrungszubereitung oder das Einkaufen, „self-care“- ADL beinhalten die Benutzung der Toilette, die Nahrungsaufnahme und das Anziehen ("CTCAE-Score " 2010).

Der CTCAE- Score, Version 4.0, klassifiziert die Schwere der einzelnen Akutnebenwirkungen organ- oder systemspezifisch in fünf Schweregrade. Grad 1 entspricht einer milden, nicht behandlungsbedürftigen Symptomatik. Ein Grad 2 beschreibt Beschwerden, die non-invasiv behandelt werden können. Die altersentsprechenden „instrumental“- ADL sind eingeschränkt. Ein Grad 3 ist ein schwerwiegendes Ereignis mit Indikation zur Hospitalisierung oder zur Verlängerung eines Krankenhausaufenthaltes Ein Grad 3 liegt vor, wenn die „self-care“- ADL eingeschränkt sind Wenn lebensbedrohliche Nebenwirkungen auftreten und eine Behandlung akut erfolgen muss, ist ein Grad 4 erreicht. Der therapiebedingte Tod entspricht einem Grad 5 ("CTCAE-Score " 2010).

Bezüglich der hämatologischen Akuttoxizitäten (HAT) sind für den Hämoglobin- (Hb)- Wert folgende Intervalle im CTCAE-Score definiert: LLN (Lower Limit of Normal, niedrigster Normwert des jeweiligen Referenzbereiches) bis 10g/dl (=Grad 1), 10g/dl bis 8g/dl (=Grad 2), <8g/dl oder Notwendigkeit einer Transfusion (=Grad 3) und lebensbedrohlicher Zustand mit dringendem Handlungsbedarf (=Grad 4). Die Klassifikation der Thrombozyten umfasst die Bereiche LLN bis  $75 \cdot 10^9/l$  (= Grad 1),  $75-50 \cdot 10^9/l$  (= Grad 2),  $50-25 \cdot 10^9/l$  (=Grad 3) und  $<25 \cdot 10^9/l$  (= Grad 4).

Für die Quantifizierung der Leukozyten gilt folgende Graduierung:  $LLN-3000 \cdot 10^9/l$  (= Grad 1),  $3000-2000 \cdot 10^9/l$  (=Grad 2),  $2000-1000 \cdot 10^9/l$  (= Grad 3) und  $<2000 \cdot 10^9/l$  (= Grad 4).

Nebenwirkungen am Dünndarm können anhand der Ausprägung der Diarrhoen quantifiziert werden. Eine Stuhlfrequenz von weniger als 4x/ Tag beschreibt einen Grad 1 nach CTCAE. Bei 4-6x flüssigem Stuhlgang pro Tag liegen Diarrhoen zweiten Grades vor. Bei Notwendigkeit zur stationären Aufnahme, einer Stuhlfrequenz  $\geq 7$  pro Tag, Inkontinenz oder Einschränkung der ADL im Rahmen der Beschwerden liegt eine drittgradige Enteritis vor. Ein lebensbedrohlicher Zustand mit akutem Therapiebedarf wird als Grad 4 klassifiziert ("CTCAE-Score " 2010).

Akuttoxizitäten am Enddarm können sich als Proktitis äußern. Die Proktitis Grad 1 entspricht einem rektalen Diskomfort ohne weiteren Behandlungsbedarf. Sofern die Patientin durch die Symptomatik in der Ausführung der „instrumental“- ADL beeinflusst ist, Schleim-oder Blutabgänge auftreten und eine medizinische Intervention notwendig ist, entsprechen die Beschwerden einem Grad 2. Ist der Stuhldrang stark erhöht, besteht Inkontinenz oder ist die „self care“- ADL durch die Proktitis beeinträchtigt, so liegt nach CTCAE ein Grad 3 vor. Bei lebensbedrohlichen Komplikationen mit Interventionsbedarf wird ein Grad 4 klassifiziert ("CTCAE-Score " 2010).

Die nicht-infektiöse Grad-1-Zystitis ist charakterisiert durch eine mikroskopische Hämaturie, eine geringfügige Erhöhung von Harndrang und –frequenz, oder ein Auftreten von Dysurie, Nykturie und Inkontinenz. Bei moderater Ausprägung der o.g. Beschwerden, sowie bei Bedarf einer Katheterisierung oder Blasenspülung entspricht die Zystitis einem Grad 2 nach CTCAE. Als Grad 3 werden Zystitiden mit starker Hämaturie, Transfusionspflichtigkeit, dem Bedarf an intravenöser Medikation oder stationärer Behandlung beschrieben. Sollten die Komplikationen lebensbedrohlich sein und die akute chirurgische Intervention erfordern, liegt eine Grad-4-Zystitis vor ("CTCAE-Score " 2010).

Dermatologische Symptome werden nach verschiedenen Aspekten (Schmerz, Rötung, Hyper-/ Hypohidrosis, Hyper-/ Hypopigmentierung u.v.m.) graduiert. Bezüglich der Hyperpigmentierung werden zwei Schweregrade unterschieden. Eine Grad-1-Hyperpigmentierung entspricht einer Hyperpigmentierung einer Fläche der KOF, die ohne psychosoziale Folgen bleibt. Bei einem Grad 2 liegt einer Hyperpigmentierung von mehr als 10% der KOF vor, die zu psychosozialen Folgen führt. Die Haut-Atrophie wird in drei Schweregrade unterteilt. Bei einem Grad 1 liegt eine Atrophie von weniger als 10 % der KOF vor, die mit Teleangiektasien und/ oder Farbänderungen assoziiert

sein kann. Ein Grad 2 entspricht einer Atrophie von 10-30 % der KOF und ist mit einer Bindegewebsschwäche und gegebenenfalls Striae distensae assoziiert. Bei einer Grad-3-Atrophie ist mehr als 30 % der KOF betroffen; Ulzerationen können auftreten ("CTCAE-Score " 2010).

#### 1.6.3.2 Spättoxizitäten

Spättoxizitäten manifestieren sich per definitionem später als 90 Tage nach Abschluss der Therapie (Sinn et al. 2007), ("Organspezifische Tumordokumentation" 2007), (Perez et al. 1984). Der durch das National Cancer Institute (NCI) 1992 eingeführte LENT-SOMA-Score (Late Effects on Normal Tissue - Subjective Objective Management Analysis), (Rubin et al. 1995), (Seegenschmiedt et al. 2000), ("LENT SOMA scales for all anatomic sites" 1995), (im Folgenden als LENT SOMA abgekürzt) dient der Erfassung und Klassifikation von Langzeitfolgen der onkologischen Therapie. Der Patient kann die Frequenz seiner subjektiv empfundenen Beschwerden als okkasionell (monatlich), intermittierend (wöchentlich), persistierend (täglich) oder refraktär (konstant) angeben. Objektiv-klinische Befunde umfassen die körperliche Untersuchung, Befunde der Bildgebung und Labordiagnostik (Seegenschmiedt et al. 2000). Die Kategorie „Management“ erfasst, welche Therapien und Eingriffe durchgeführt wurden, um eine Nebenwirkung gezielt zu behandeln (Rubin et al. 1995). Mit der Kategorie „Analysis“ werden analytische Messverfahren aufgezeigt, die etwaige Spätfolgen quantifizieren. Die Spätfolgen werden in fünf Schweregrade (Grad 1= gering, Grad 2=mäßig, Grad 3=schwer, Grad 4=lebensbedrohlich, Grad 5=organspezifische Nebenwirkungen mit Organ-/Funktionsverlust oder Todesfolge) eingeteilt (Seegenschmiedt et al. 2000), ([LENT SOMA](#)).

Nach [LENT SOMA](#) werden Toxizitäten am Dünndarm bezüglich der Stuhlfrequenz und -konsistenz, der Schmerzsymptomatik, des Gewichtsverlustes und des Blutabganges klassifiziert. Grad 1 beschreibt eine normale Stuhlfrequenz (2-4 Stühle pro Tag), eine milde Schmerzsymptomatik, lediglich okkult nachweisbaren Blut im Stuhl und feste Stuhlbeschaffenheit bei max. 5- 10% Gewichtsverlust des Ausgangswertes. Eine Grad-2-Enteritis zeichnet sich durch lockere Stühle in erhöhter Frequenz (5- 8 Stühle pro Tag), mäßigen Schmerz und intermittierend auftretende Blutungen aus. Nicht-opioide Schmerzmittel und Antidiarrhoika werden regelmäßig eingenommen, es besteht ein Gewichtsverlust von 10-20%.

Persistierende starke Schmerzen bei schleimig bis wässrigen Durchfällen in einer Frequenz von mehr als acht pro Tag und transfusionspflichtige Blutungen definieren einen Grad 3. Es werden regelmäßig opioide Schmerzmittel und antidiarrhoische Medikamente in der Behandlung eingesetzt; es besteht ein Gewichtsverlust von 20-30%. Eine Grad-4-Enteritis liegt vor bei unkontrollierbaren Diarrhoen, Fistelbildungen, kompletter Obstruktion und/oder kritischen Blutverlust, sowie einem Gewichtsverlust > 30%. Die Notwendigkeit einer chirurgischen Intervention entspricht ebenfalls einem Grad 4 ([LENT SOMA](#)).

Die Spätnebenwirkungen am Rektum werden u.a. anhand des Tenesmus, der Stuhlfrequenz, der Schmerzsymptomatik, eines Blut-und/oder Schleimabgangs und des Vorhandenseins einer Striktur beurteilt. Eine Grad-1-Proktitis ist charakterisiert durch gelegentliches Auftreten von Schleim-und Blutabgängen. Die Blutungen sind bei diesem Schweregrad nicht makroskopisch nachweisbar. Bei einer normalen Stuhlfrequenz von 2-4 Stühlen pro Tag und einer geringen Schmerzsymptomatik werden gelegentlich nicht-opioide Schmerzmittel und maximal zwei Antidiarrhoika pro Woche eingesetzt. Bei Grad-2-Proktitiden treten Schmerzsymptomatik und makroskopisch sichtbare Blutabgänge auf. Antidiarrhoika werden mehr als zweimal pro Woche eingenommen. Eine Striktur Grad 2 entspricht einer Verengung des Rektums auf bis zu 1/3- 2/3 des normalen Diameters. Eine Proktitis dritten Grades bedarf einer regelmäßigen Medikation durch opioide Schmerzmittel bei intensiven und persistierenden Schmerzen. Blutabgänge sind täglich und Stühle treten mehr als achtmal täglich auf. Das Rektum kann auf weniger als ein Drittel des ursprünglichen Durchmessers stenotisch sein. Ein Grad 4 ist definiert durch das Auftreten unkontrollierter Stuhlabgänge, starker Blutungen, einer kompletten Stenotisierung oder Fistelung des Rektums oder bei der Indikation zur operativen Therapie ([LENT SOMA](#)).

Im Rahmen der Spätnebenwirkungen an Ureter und Harnblase ist Grad 1 definiert als gelegentliches Auftreten von Dysurie, die medikamentös nicht behandelt werden muss und keine makroskopische Hämaturie aufweist. Eine Inkontinenz tritt in diesem Stadium gelegentlich auf. Bei Grad 2 sind die intermittierend auftretenden Schmerzen beim Wasserlassen tolerabel. Eine makroskopische Hämaturie kann intermittierend auftreten, gelegentlich ist der Einsatz von Medikamenten notwendig. Bei Grad -3-Spätfolgen tritt starke Dysurie auf. Die persistierende Symptomatik bedarf einer Therapie. Die Miktionsfrequenz ist stark erhöht (alle 1-2 Stunden) und eine Hämaturie persistiert. Bei starken Schmerzen, stündlichem Harndrang und gegebenenfalls

endoskopisch nachgewiesener Perforation oder Fistelbildung wird nach LENT-SOMA ein Grad 4 klassifiziert. Eine chirurgische Interventionsindikation entspricht ebenfalls einem Grad 4. Bei einer Ureterobstruktion liegt ein Grad 1 bei Stenosierung ohne Hydronephrose vor. Bei Stenosierung mit Hydronephrose liegt ein Grad 2 vor. Die unilaterale Ureterobstruktion entspricht einem Grad 3; die bilaterale Verlegung einem Grad 4 nach [LENT SOMA](#). Das Lymphödem wird in aufsteigender Wertung eingeteilt in die Grade 1-4 „vorhanden/asymptomatisch“, „symptomatisch“, „mit sekundärer Dysfunktion“ und „Funktionsverlust“ ([LENT SOMA](#)). Veränderungen der Haut werden nach verschiedenen Aspekten (Schmerz, Pigmentveränderungen, Atrophie, Ulzeration, Fibrose u.v.m.) graduiert. Pigmentveränderungen werden in die Grade „1“ (leichte, transiente Pigmentveränderung) und „2“ (markante, permanente Pigmentveränderung) unterteilt. Ulzerationen und Nekrosen werden in die Grade „1“ (epidermale Läsion), „2“ (bis in die Dermis reichende Läsion), „3“ (subkutane Läsion) und „4“ (Läsion legt Knochen frei) eingeteilt. Teleangiektasien sind in die drei Schwereregrade „geringe Ausprägung“, „moderate Ausprägung von < 50% der Teleangiektasien“ und „ausgeprägter Befund von > 50 % der Teleangiektasien“ unterteilt. Bei der Fibrosierung/ Narbenbildung werden die vier Schweregrade „asymptomatisch“, „symptomatisch“, „mit sekundärer Dysfunktion“ und „komplette Dysfunktion“ unterschieden. Die Atrophie der Haut wird in die Schweregrade „asymptomatisch“, „symptomatisch mit < 10% der KOF“, „mit sekundärer Dysfunktion, 10-30% der KOF“ und „komplette Dysfunktion, > 30% der KOF“ unterteilt.

## 1.7 Zielsetzung der Dissertation

Die R(C)T des ZKs wurde bis 2009 in der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie der Universitätsmedizin Göttingen (UMG) mittels konventioneller 3D-RT durchgeführt. Seit 2009 wurde diese Technik weitgehend durch IMRT und VMAT abgelöst. Anhand der retrospektiven Analyse der klinischen Daten der Patientinnen wird in dieser Untersuchung geprüft, ob durch die neueren RT-Techniken,- mit besserer Kongruenz der Dosisverteilung und des Zielvolumens („Konformität“), sowie verbesserter Aussparung der OAR- auf klinischer Ebene eine Verbesserung des Therapieerfolgs oder eine Reduktion der Nebenwirkungsraten erreicht werden kann. Zusätzlich wird geprüft, ob weitere patientenspezifische oder therapieassoziierte Faktoren die Nebenwirkungsraten beeinflussen.

## **2 Methodik und Patientenkollektiv der vorliegenden Studie**

### **2.1 Patientinnen-Kollektiv, Einschlusskriterien und prätherapeutische Diagnostik**

Eingeschlossen in die Beobachtungen wurden Patientinnen mit einem ZK der Stadien I-IVA, die in kurativer Intention entweder definitiv, neoadjuvant oder adjuvant radiotherapiert oder radiochemotherapiert wurden. Ausschlusskriterien waren paraaortale LK-Metastasierung, Fernmetastasen, andere simultan vorliegende Malignome und vorherige Bestrahlungen im Becken- oder Abdominalbereich. Die prätherapeutische Diagnostik umfasste eine gynäkologische Untersuchung mit Tumorbiopsie, eine Abdomen-Sonographie, eine Röntgen-Aufnahme des Thorax oder eine CT-Untersuchung von Brust und Abdomen. Eine MRT-Aufnahme des Beckens zur Erfassung der lokalen Tumorexansion wurde ebenfalls durchgeführt. Bei Verdacht auf Beteiligung des Rektums und/ oder der Blase wurde die Rektos- bzw. Zystoskopie durchgeführt. S. Abschnitt 1.7 für die aktuellen Empfehlungen der S3-LL zur Diagnostik.

Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Universitätsmedizin Göttingen genehmigt (Antragsnummer 8/5/14An). Anhand der Auswertung der Patientenakten wurden insgesamt 113 Patientinnen mit ZK erfasst, die zwischen November 1995 und Juni 2014 in der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie der UMG behandelt wurden. Bei 8 Patientinnen war die R(C)T mit IMRT durchgeführt worden; aufgrund der geringen Anzahl wurden diese nicht mit in die Auswertung einbezogen. Die restlichen 105 Patienten (Behandlung mit 3D-RT oder VMAT) wurden in die Auswertung einbezogen.

### **2.2 RCHT**

#### **2.2.1 Planung und Durchführung der RT**

Die TT erfolgte mithilfe eines Linearbeschleunigers mit einer Photonenergie von 6 bzw. 20 Megaelektronenvolt (MeV). Die Patientinnen wurden entweder in Rücken- oder

Bauchlage bestrahlt. Bei TT in Bauchlage wurde ein Bauchbrett verwendet. Die Position wurde bei jeder Patientin individuell durch den behandelnden Strahlentherapeuten festgelegt. Die Patientinnen wurden angehalten, zur bei Bestrahlung eine moderat gefüllte Harnblase zu haben. Jede Patientin erhielt ein CT des Beckens, anhand dessen für jede CT-Schicht das individuelle clinical target volume (CTV) festgelegt wurde (Abbildung 3 und 4). Die Therapieplanung für 3D-RT und VMAT basierte auf dem ICRU-Report (Gregoire und Mackie 2011), (ICRU 1993, 2010).

Folgende organbezogenen Dosisbeschränkungen wurden bei der RT festgelegt: Dünndarm  $\geq 50$  Gy in  $\leq 10$  cm<sup>3</sup> Volumen und  $\geq 40$  Gy in  $\leq 100$  cm<sup>3</sup> Volumen; Rektum  $\geq 65$  Gy in  $\leq 17\%$  Volumen und  $\geq 40$  Gy in  $\leq 50\%$  Volumen; Harnblase  $\geq 65$  Gy in  $\leq 25\%$  Volumen und  $\geq 40$  Gy in  $\leq 50\%$  Volumen. In der definitiven und neoadjuvanten R(C)T umfasste das CTV den Primärtumor, den Uterus samt Zervix, die Parametrien, die Ovarien, sowie die LK der externen und internen iliakalen, der Obturator- und der präsakralen Lymphregionen. Bei Vaginalbefall wurden die infiltrierten Bereiche mit einem ausreichenden Sicherheitssaum in das CTV einbezogen. Bei Infiltration des sakrouterinen Ligaments wurde das gesamte Mesorektum in das CTV eingeschlossen (Lim et al. 2011). In der adjuvanten R(C)T umfasste das CTV die obere Vagina samt paravaginalem Gewebe, die Parametrien, sowie die LK der externen und internen iliakalen und der präsakralen Lymphregion (Small et al. 2008). Bei allen Patientinnen wurde das planning target volume (PTV) mit einem 10 mm Abstand zur Grenze des CTV definiert. Die 3D-RT erfolgte in Vier-Felder-Box-Technik (anterior/ posterior und rechts/ links lateral) bei täglichen Dosen von 1,8 Gy an 5 Tagen pro Woche. Die definitive RT wurde in 2-Feld-Technik (anterior/ posterior und posterior/ anterior) mit zentraler Abschirmung (central shielding) als Boost-Therapie durchgeführt (Tamaki et al. 2015). Die VMAT erfolgte mit RapidArc® (Varian Medical Systems, Palo Alto, USA) unter gegensätzlicher Rotation zwei ganzer Bögen. ( $181^\circ$  bis  $179^\circ$  und  $179^\circ$  bis  $181^\circ$ ). Die Strahlungspläne wurden hierbei mithilfe des Planungssystems Eclipse (Version 11.0.31, Varian Medical Systems, Palo Alto, USA) erstellt.

Mithilfe eines on-board-imagers wurden unter Bestrahlung die exakte Positionierung der Patientinnen überprüft. Die RT wurde mit Dosisraten von 0 Monitor units (MU)/ min bis 600 MU/ min appliziert. Abbildung 3 und 4 zeigen einen individuellen Vergleich der Dosisverteilung bei 3D-RT- und VMAT-Planung. Abbildung 5 stellt das Dosis-Volumen-Histogramm von 3D-RT und VMAT dar. Eine HDR-BT wurde im Anschluss

an die definitive R(C)T durchgeführt bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem ZK FIGO IB2 bis IVA. Vorab wurde ein Restaging-MRT nach TT durchgeführt. Individuell wurde durch den behandelnden Strahlentherapeuten anhand der Anatomie und der verbliebenen Tumorgröße entschieden, ob die BT intrakavitär oder kombiniert intrakavitär/ interstitiell (s. 1.6.2.1) durchgeführt werden sollte. Die BT wurde hierbei wöchentlich mit einer Einzeldosis von 6 Gy und einer Gesamtdosis von 24 Gy verabreicht.

Im Rahmen der adjuvanten R(C)T, bei positiven Resektionsrändern oder bei Vaginalbefall wurde die BT mit einer Gesamtdosis von 10 Gy in 2 Sitzungen á 5 Gy innerhalb einer Woche appliziert.

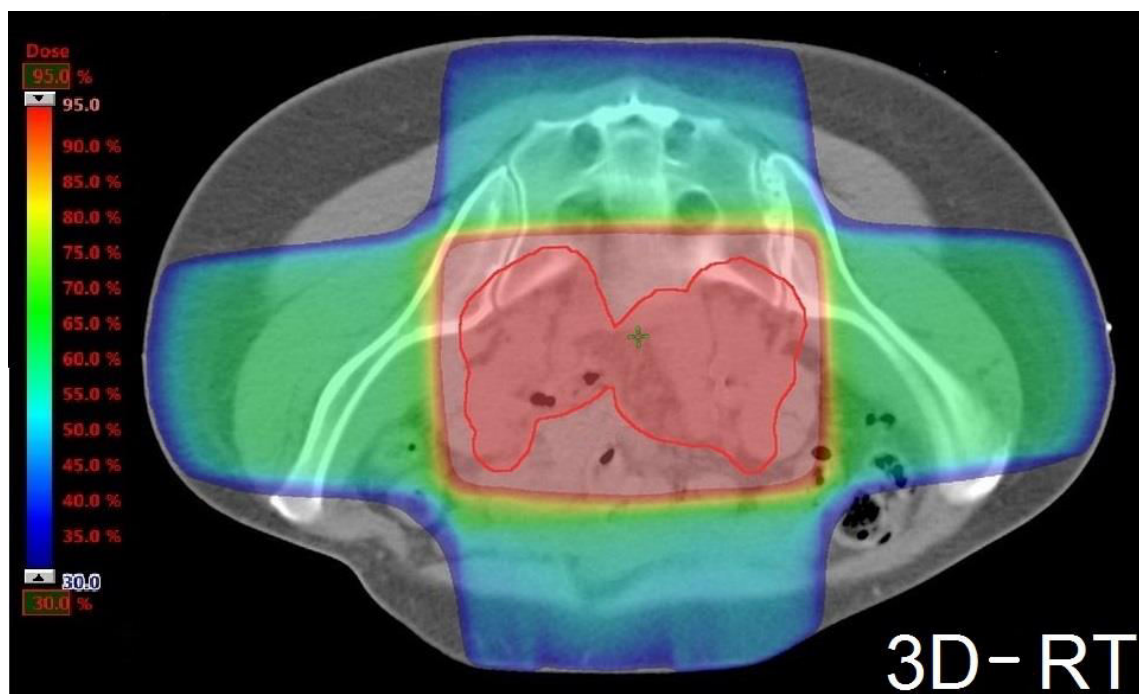


Abbildung 3: Dosisverteilung bei Planung einer 3D-RT-Bestrahlung im Beckenbereich mittels CT-Schnittbild

Dosisverteilung im colourwash (30-95%) dargestellt, PTV rot markiert



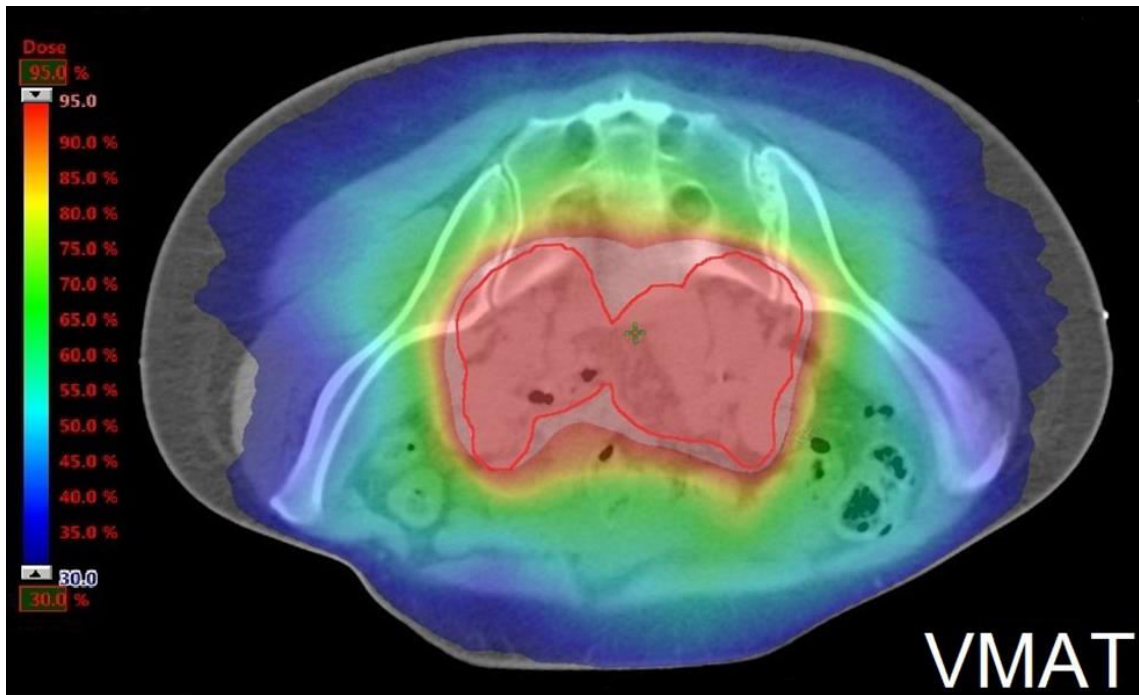


Abbildung 4: Dosisverteilung bei Planung einer VMAT-Bestrahlung im Beckenbereich mittels CT-Schnittbild

Dosisverteilung (30-95%) im colourwash dargestellt, PTV rot markiert

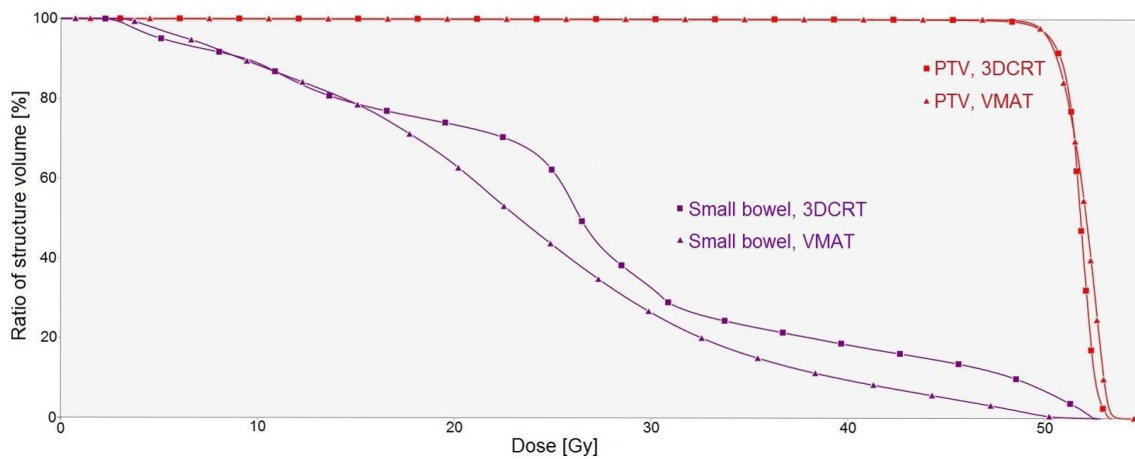


Abbildung 5: Dosis-Volumen-Histogramm 3D-RT vs. VMAT

Intraindividuellem Vergleich des Dosis-Volumen-Histogramms (DVH) bei 3D-RT- und VMAT-Planung. Die DVH sind dargestellt für das PTV und den Dünndarm.

### **2.2.2 Durchführung der CHT**

Falls indiziert (s. 1.9.2.3 für Erläuterungen), wurde die CHT konkomitant zur RT verabreicht. Bei adäquater renaler Funktion (entsprechend einer GFR > 70ml/min) wurde CP in wöchentlichen Gaben von 40mg/m<sup>2</sup> KOF gegeben. Bei 6 Zyklen ergab sich eine Gesamtdosis von 240mg/m<sup>2</sup> KOF. Bei unzureichender Nierenfunktion wurde ein alternatives Chemotherapeutikum verabreicht oder auf die CHT verzichtet.

## **2.3 Nachsorge, Dokumentation der Akut- und Spättoxizitäten und Endprodukte der Studie**

Unter der R(C)T wurden die Patientinnen mindestens einmal pro Woche visitiert. Die Visite umfasst die Erfassung der aktuellen Beschwerdesymptomatik, eine Inspektion der Beckenregion mit ggf. klinischer Untersuchung sowie Laborkontrollen. Nach R(C)T erfolgte die Visite zweiwöchentlich bis zur Symptomkontrolle. Hierbei wurden die Akutnebenwirkungen anhand des CTCAE- Scores (s. 1.6.3.1) dokumentiert. Als akute Organtoxizität (AOT) wird der höchste Grad der Toxizität bei einem Patienten, der im Bereich der Haut, des GITs oder des UGTs aufgetreten ist, definiert.

Bei definitiver R(C)T wurden die Patientinnen symptomunabhängig in der sechsten Woche nach Behandlungsende untersucht. Nach Abschluss einer definitiven R(C)T wurde vierteljährlich eine Kontrolluntersuchung in der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie durchgeführt. Nach Beurteilung des zuständigen Facharztes konnten die Intervalle verlängert werden. Die strahlentherapeutische Nachsorge war für einen Zeitraum von 5 Jahren vorgesehen und erfolgte auch in Zusammenarbeit mit den zuweisenden Gynäkologen. Spätfolgen an Haut, Vagina, Enddarm (i.S. einer Proktitis), Dünndarm und UGT sind nach der LENT-SOMA- Klassifikation (s. 1.6.3.2) beurteilt worden. Als Spät-Organtoxizität (SOT) wurde der höchste Grad der Toxizität in den eben genannten Organen einer Patientin definiert.

Als weiterer Endpunkt wurde das Gesamtüberleben (overall survival, OS) erfasst. Hier wurde der Tod der Patientin- unabhängig von der Ursache - als Ereignis gewertet. Zusätzlich wurde das progressionsfreie Überleben (progression free survival, PFS) erfasst; Ereignisse waren hier das lokoregionäre Tumorrezidiv, das Auftreten von Fernmetastasen und der ZK-bedingte Tod der Patientin. Bei der lokoregionären Tumorkontrolle (locoregional control, LC) wurde das Auftreten eines zentralen Rezidivs im Bereich der Zervix oder im Bereich des Beckens als Ereignis gewertet.

## 2.4 Statistik

Für den Vergleich der Patienten-Charakteristika und Toxizitäten zwischen 3D-RT- und VMAT-Kohorte wurden der Chi-Quadrat-Test (dichotome Variablen), der Kendall's tau-Test (ordinale Variablen) und der Wilcoxon-Mann-Whitney-Test (kontinuierliche Variablen) angewandt. Ein p-Wert  $< 0,05$  wurde als Signifikanzniveau definiert. Ein multivariates Modell wurde bei signifikanten Unterschieden bezüglich der Toxizität in univariater Analyse etabliert. Für die multivariate Analyse der Toxizitäten wurde in zwei Schritten vorgegangen. Zunächst wurden die Variablen wie folgt dichotomisiert: RT-Technik (3D-RT oder VMAT), Alter ( $\geq$  Median,  $<$  Median), body-mass-index (BMI) ( $\geq$  Median,  $<$  Median), Gesamtdosis der RT ( $> 50,4$  Gy,  $\leq 50,4$  Gy), BT (erhalten, nicht erhalten), CHT (erhalten, nicht erhalten), HE vor R(C)T (ja, nein), Schweregrad der Akuttoxizitäten ( $\geq$  Grad 2,  $<$  Grad 2). Von diesen Parametern wurden jene für das multivariate Modell ausgewählt, die eine Tendenz zur Beeinflussung der Toxizitätsraten aufwiesen ( $p < 0,2$ ). Mit einem Cut-off von  $p < 0,05$  wurden anhand der ordinalen Regressionsanalyse die Variablen auf unabhängige Assoziationen überprüft (Scott et al. 1997). Die Überlebenszeit berechnete sich ab Beginn der R(C)T. Die Endpunkte waren das OS, das PFS und die LC. Zum Vergleich der beiden Kohorten wurde der log-rank-Test mit einem cut-off von  $p < 0,05$  verwendet. Zur Durchführung des Kendall-tau-Tests, des Wilcoxon-Mann-Whitney-Tests und der ordinalen Regressionsanalyse wurde SPSS v12.0 (IBM, Chicago, IL) verwendet. Der Chi-Quadrat-Test und der log-rank-Test wurden mit STATISTICA v.10.0.1011.0 (StatSoft Inc.) ausgewertet.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Patientinnen- Kollektiv

Die R(C)T wurde bei 30 Patientinnen (28,6%) mit VMAT und bei 75 Patientinnen (71,4%) mit 3D-RT durchgeführt (s. Tabelle 3 für die Verteilung in 3D-RT- und VMAT-Kohorte).

Tabelle 3: Patientinnenkollektiv

	<b>3D-RT</b>	<b>VMAT</b>	<b>p</b>
<b>Alter [Jahre]†</b>	55,2 (25-88)	56,3 (32-87)	0,9
<b>BMI in kg/m<sup>2</sup>†</b>	25,8 (15,7-45,9)	26,7 (19,8-40,5)	0,5
<b>FIGO-Stadium*</b>			
<b>I</b>	22 (29,4%)	7 (23,3%)	
<b>II</b>	25 (33,3%)	12 (40,0%)	
<b>III</b>	25 (33,3%)	5 (16,7%)	
<b>IV</b>	3 (4,0%)	6 (20,0%)	
<b>Histologischer Typus*</b>			
<b>PEK</b>	62 (82,7%)	26 (86,7%)	0,8
<b>Nicht- PEK</b>	13 (17,3%)	4 (13,3%)	
<b>ADK</b>	11 (14,7%)	3 (10,0%)	
<b>ADSK °</b>	1 (1,3%)	1 (3,3%)	
<b>Undifferenziert</b>	1 (1,3%)	0 (0,0%)	
<b>Grading*</b>			
<b>klassifiziert</b>	74 (98,7%)	26 (86,7%)	
<b>G 1</b>	2 (2,7%)	1 (3,9%)	0,7
<b>G 2</b>	56 (75,7%)	18 (69,2%)	
<b>G 3</b>	16 (21,6%)	7 (26,9%)	

\* Anzahl der Patientinnen, Zahlen in Klammern entsprechen dem jeweiligen Prozentsatz

† Mittelwert angegeben, Zahlen in Klammern entsprechen der Variationsbreite

° Adenosquamöses Karzinom

Die mediane FU-Zeit betrug 29,3 Monate (5,2- 65,3) für die VMAT-Kohorte und 56,1 Monate (5,0-287,2) für die 3D-RT-Kohorte. Das Alter der Patientinnen betrug zwischen 25 und 88 Jahren. Im Gesamtkollektiv waren mit ähnlicher Häufigkeit Patientinnen mit FIGO-Stadium I (n=29, 27,6%), II (n=37, 35,2%) und III (n=30, 28,6%) vertreten. Patientinnen mit Stadium IV waren insgesamt seltener vertreten (n=9, 8,6%). Ein PEK lag bei insgesamt 88 Patientinnen (83,8%) vor. Die Gruppen der Patientinnen, welche mit 3D-RT bzw. VMAT behandelt wurden, waren ausgeglichen hinsichtlich des Alters, des BMIs, des FIGO-Stadiums, des histologischen Typus und des Gradings.

### 3.2 Therapie-Parameter

Tabelle 4 zeigt die Verteilung der Therapie-Parameter. Eine definitive R(C)T erhielten insgesamt 53 (50,5%) der Patientinnen, eine adjuvante R(C)T erhielten 31 (29,5%) der Patientinnen und eine neoadjuvante R(C)T erhielten 21 (20,0%) Patientinnen (s. Tabelle 5 für die Verteilung in 3D-RT- und VMAT-Kohorte). Bei definitiver R(C)T erhielten 42 der 53 Patientinnen (79,2%) eine BT. Die Gründe für eine Unterlassung der BT waren hier eine Ablehnung durch die Patientinnen (n=4), eine Nichtdurchführbarkeit aus technischen Gründen (n=6) oder eine Verschlechterung des Allgemeinzustands der Patientin während der vorausgegangenen TT (n=1). Bei adjuvanter R(C)T wurde bei 4 (13%) der Patientinnen eine BT des Vaginalstumpfs durchgeführt.

Eine komkomitante CHT wurde bei 80 (76,2%) der Patientinnen appliziert. Insgesamt erhielten 68 (85%) der Patientinnen die angestrebte Gesamtdosis der CHT. Die Patientinnen erhielten CP (n=74, 92,5%), Mitomycin C (n=4, 3,8%) oder 5-Fluorouracil und Mitomycin C (n=1, 1,0%).

Bei adjuvanter oder neoadjuvanter R(C)T wurde bei 44 (84,6%) der Patientinnen eine abdominelle HE durchgeführt; bei 4 Patientinnen (7,7%) eine totale mesometriale Resektion (TMMR) und bei 4 Patientinnen (7,7%) eine laparoskopische HE. Der Median entnommener LK betrug bei Patientinnen mit adjuvanter R(C)T 34 (14-60) und bei neoadjuvanter R(C)T 40 (16-57). Bei 25 (48,1%) der Patientinnen wurde eine paraaortale LNE durchgeführt.

Tabelle 4: Therapie-Parameter

<b>Therapie-Parameter</b>	<b>3D-RT</b>	<b>VMAT</b>
<b>Definitive R(C)T*</b>	39 (52,0%)	14 (46,7%)
<b>BT*</b>	32 (82,1%)	10 (71,4%)
<b>RT-Gesamtdosis [Gy]†</b>	70,1 (59,4-84,4)	69,7 (59,0-78,4)
<b>Adjuvante R(C)T*</b>	25 (33,3%)	6 (20%)
<b>BT*</b>	4 (16,0%)	0 (0,0%)
<b>RT-Gesamtdosis [Gy]†</b>	51,1 (48,6-60,4)	50,4 (alle Patientinnen)
<b>Neoadjuvante R(C)T</b>	11 (14,7%)	10 (33,3%)
<b>RT-Gesamtdosis [Gy]†</b>	46,0(45,0-50,4)	45,5 (45-50,4)
<b>CHT*</b>		
<b>Erhalten</b>	56 (74,7%)	24 (80,0%)
<b>Totaldosis erhalten</b>	45 (80,4%)	23 (95,8%)
<b>CP erhalten</b>	55 (98,2%)	19 (79,2%)

\* Anzahl der Patientinnen, Zahlen in Klammern entsprechen dem jeweiligen Prozentsatz

† Durchschnitt angegeben, Zahlen in Klammern entsprechen dem Intervall

### 3.3 Outcome

Hinsichtlich des OS, des PFS und der LC zeigte sich kein signifikanter Unterschied nach R(C)T mit VMAT bzw. 3D-RT. Bei definitiver R(C)T zeigte sich ein 2-JÜR von 61% für die VMAT- und die 3D-RT-Kohorte ( $p=0,9$ ) (Abbildung 5). Das 2-Jahres-PFS war 74% für die VMAT-Kohorte und 80 % für die 3D-RT-Kohorte ( $p=0,5$ ). Die 2-Jahres-LC betrug 74% in der VMAT-Kohorte und 85% in der 3D-RT-Kohorte ( $p=0,6$ ).

Nach neoadjuvanter R(C)T zeigte sich eine 2-JÜR von 90% in der VMAT-Kohorte und 82 % in der 3D-RT-Kohorte ( $p=0,7$ ) (Abbildung 6). Das 2-Jahres-PFS war 86% in der VMAT-Kohorte und 100% in der 3D-RT-Kohorte ( $p=0,4$ ). Beide Kohorten hatten 2-Jahres-LC von 100% ( $p=0,3$ ). Bei adjuvanter R(C)T war die 2-JÜR der VMAT-Kohorte 100 %, bei der 3D-RT- Kohorte 96 % ( $p=0,6$ ) (Abbildung 7). Das 2-Jahres-PFS betrug 100% in der VMAT-Kohorte und 88% in der 3D-RT-Kohorte. ( $p=0,5$ ). Die 2-Jahres-LC war 100% in der VMAT-Kohorte und 96% in der 3D-RT-Kohorte ( $p=0,6$ ).

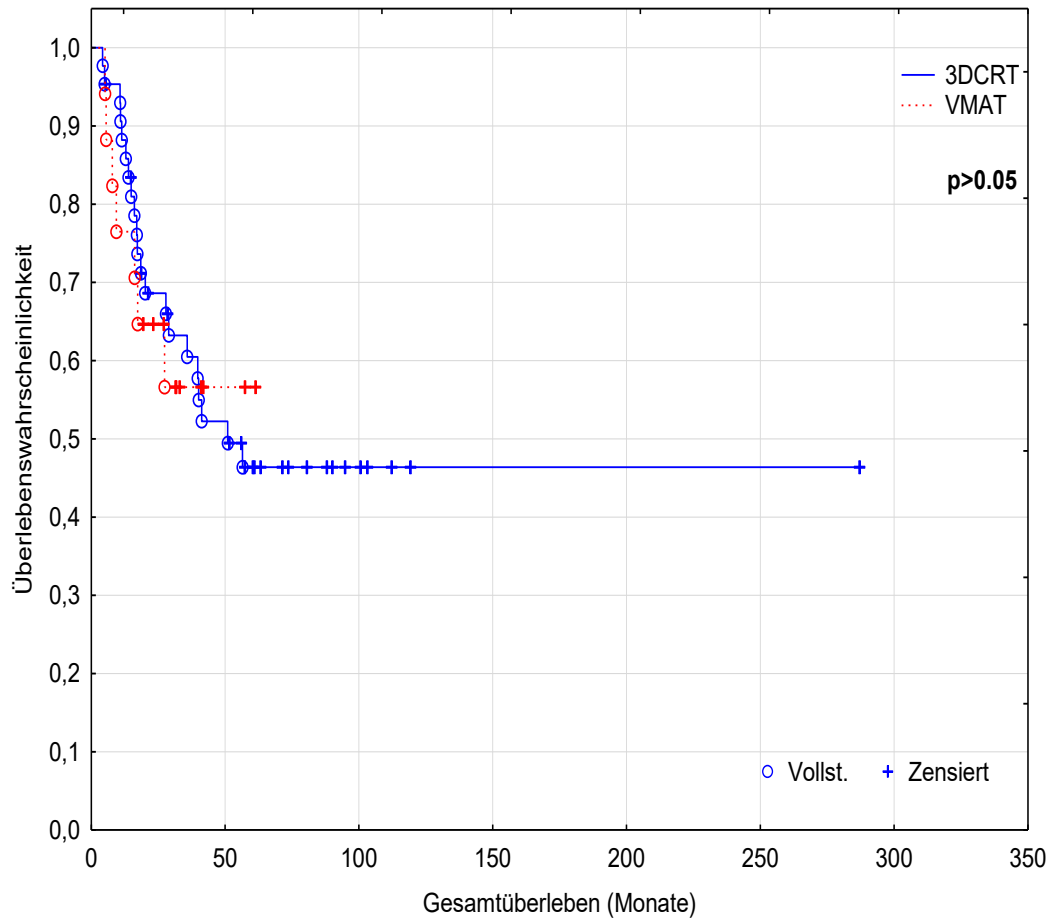


Abbildung 6: Gesamtüberleben nach definitiver R(C)T, Vergleich 3D-RT und VMAT

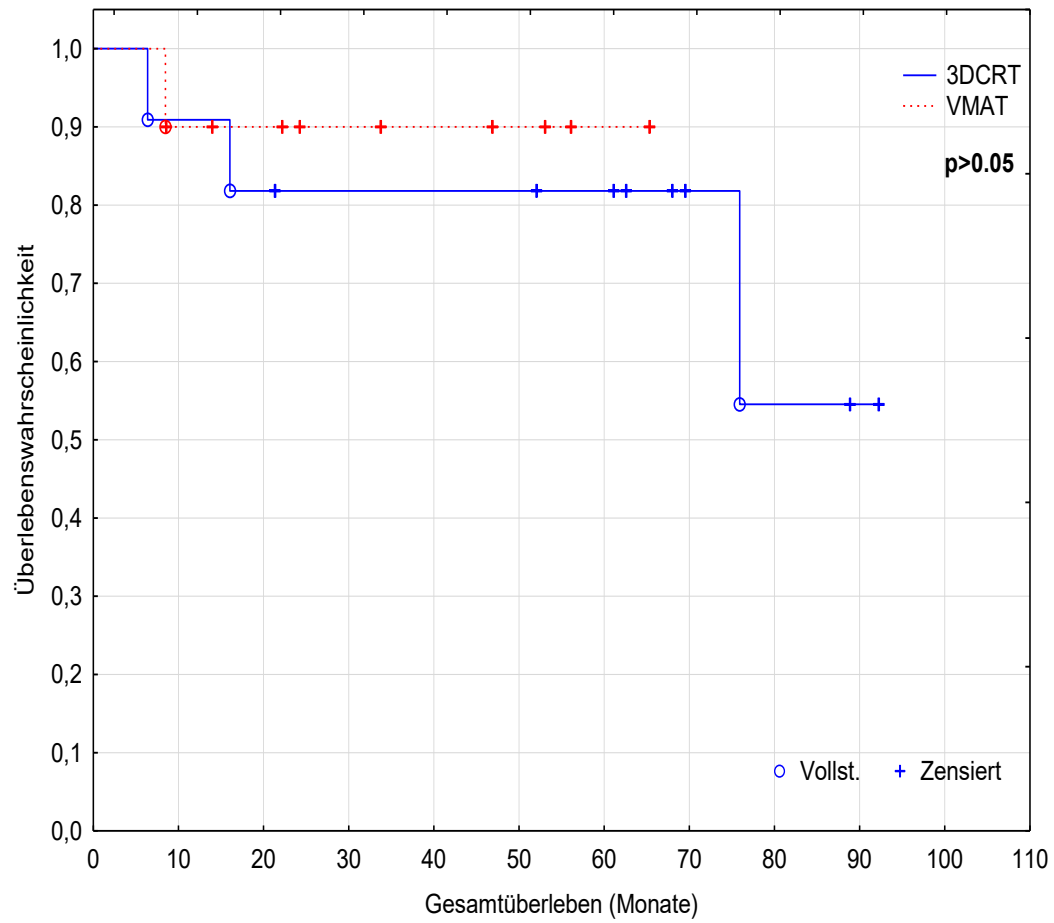


Abbildung 7: Gesamtüberleben nach neoadjuvanter R(C)T, Vergleich 3D-RT und VMAT



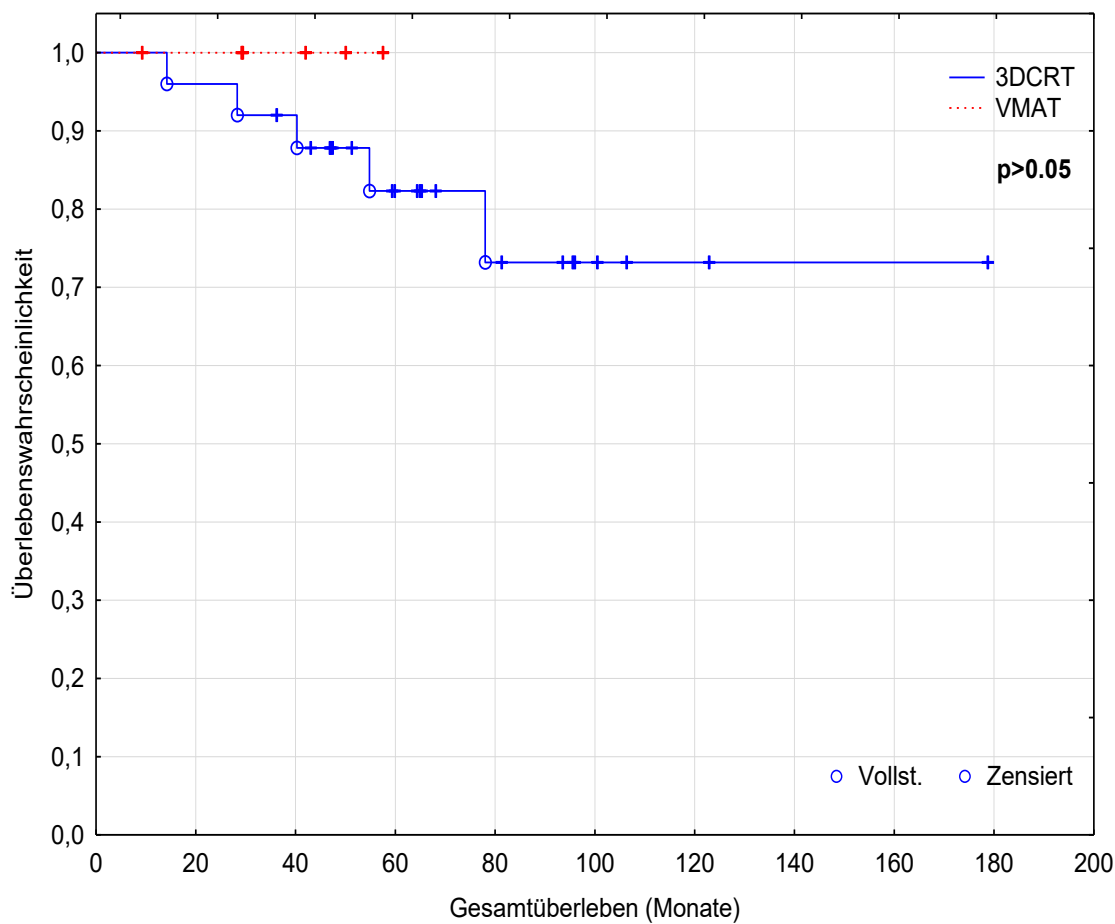


Abbildung 8: Gesamtüberleben nach adjuvanter R(C)T, Vergleich 3D-RT und VMAT

### 3.4 Toxizitäten und univariater Vergleich zwischen 3D-RT und VMAT-Kohorte

#### 3.4.1 Akuttoxizitäten

Tabelle 5 zeigt die Verteilung der Akuttoxizitäten in beiden Kohorten. Leichtgradige Hautveränderungen (Grad 0-1) im Rahmen der Therapie traten in der 3D-RT-Kohorte bei 76,0%; in der VMAT-Kohorte bei 76,7% ( $p=0,6$ ) auf; ein signifikanter Unterschied wurde diesbezüglich nicht abgebildet. Proktitische Nebenwirkungen Grad 3 zeigten sich in der 3D-RT-Gruppe bei 1,3%; in der VMAT-Gruppe bei 3,4% ( $p=0,08$ ) Grad-3-Toxizitäten traten bei 1,3% in der 3D-RT-Kohorte und bei 3,3% der VMAT-Kohorte auf ( $p=0,6$ ). Sowohl in der 3D-RT-, als auch in der VMAT-Gruppe waren Grad-2 und -3-Nebenwirkungen des GITs häufiger als Grad-1-Nebenwirkungen. Es zeigte sich auch bezüglich der enteritischen Beschwerden kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden untersuchten Kohorten.

Tabelle 5: Akuttoxizitäten

<b>Toxizitätsgrad</b>	<b>3D-RT</b>	<b>VMAT</b>	<b>p</b>
<b>Haut*</b>			
<b>0</b>	15 (20,0%)	4 (13,4%)	0,6†
<b>1</b>	42 (56,0%)	19 (63,3%)	
<b>2</b>	17 (22,7%)	6 (20,0%)	
<b>3</b>	1 (1,3%)	1 (3,3%)	
<b>Proktitis*</b>			
<b>0</b>	22 (29,4%)	3 (10,0%)	0,08†
<b>1</b>	25 (33,3%)	13 (43,3%)	
<b>2</b>	27 (36,0%)	13 (43,3%)	
<b>3</b>	1 (1,3%)	1 (3,4%)	
<b>Dünndarm-Toxizität*</b>			
<b>0</b>	30 (40,0%)	12 (40,0%)	0,6†
<b>1</b>	19 (25,4%)	5 (16,7%)	
<b>2</b>	25 (33,3%)	12 (40,0%)	
<b>3</b>	1 (1,3%)	1 (3,3%)	
<b>UGT-Toxizität*</b>			
<b>0</b>	45 (60,0%)	11 (36,7%)	0,03†
<b>1</b>	24 (32,0%)	14 (46,7%)	
<b>2</b>	5 (6,7%)	4 (13,3%)	
<b>3</b>	1 (1,3%)	1 (3,3%)	
<b>AOT*</b>			
<b>0</b>	1 (1,3%)	0 (0,0%)	0,18†
<b>1</b>	27 (36,0%)	8 (26,7%)	
<b>2</b>	44 (58,7%)	19 (63,3%)	
<b>3</b>	3 (4,0%)	3 (10,0%)	

\* Anzahl der Patientinnen, Zahlen in Klammern entsprechen dem jeweiligen Prozentsatz

† Univariater Vergleich, Kendalls tau-Test

In der Gruppe 3D-RT radiotherapierter Frauen zeigten 40% urogenitale Beschwerden Grad 1 und höher. Mit VMAT bestrahlte Patientinnen wiesen in 63,3 % der Fälle Nebenwirkungen am UGT  $\geq$  Grad 1, und somit eine signifikant ( $p=0,03$ ) erhöhte urogenitale Toxizität, auf.

#### 3.4.1.1 Hämatologische Akuttoxizität

Nach 3D-RT zeigte sich bei insgesamt 87,8 % der Patientinnen eine HAT. In der VMAT-Gruppe trat insgesamt in 93,3 % der Fälle eine hämatologische Veränderung auf (Tabelle 6).

Anämien Grad 0 oder 1 traten bei 66,2 % der 3DRT- und bei 66,7 % der VMAT-Patientinnen auf. Anämien Grad 2 bis 3 zeigten sich bei 33,8 % in der 3D-RT-Kohorte und bei 33,3% der VMAT-Gruppe. Bezüglich der Anämie zeigte sich zwischen den beiden untersuchten Gruppen keine Signifikanz ( $p=0,7$ ). Keine oder lediglich geringgradige (Grad 1) Leukopenien traten bei 3D-RT-Patientinnen in 54 %; bei VMAT-Patientinnen in 63,3 % der Fälle auf. 46 % der 3D-RT-Kohorte entwickelten schwere Leukopenien Grad 2 bis 3, während unter den VMAT-Patientinnen 36,7 % vergleichbare Werte zeigten. In der 3D-RT-Gruppe waren in 60,8 % der Fälle keine Thrombopenien zu verzeichnen; in der VMAT-Gruppe waren 60 % diesbezüglich beschwerdefrei. Höhergradige Thrombopenien Grad 3 bis 4 traten insgesamt seltener auf und zeigten sich bei den 3D-RT-Patientinnen in 2,8%; bei den VMAT-Patientinnen in 3,3 % der Fälle. Es zeigte sich im Vergleich 3D-RT vs. VMAT kein signifikanter Unterschied ( $p=0,9$ ).

Tabelle 6: Hämatologische Toxizitäten

<b>Toxizitätsgrad</b>	<b>3D-RT</b>	<b>VMAT</b>	<b>p</b>
<b>Anämie*</b>			
<b>0</b>	18 (24,3%)	6 (20,0%)	0,7†
<b>1</b>	31 (41,9%)	14 (46,7%)	
<b>2</b>	21 (28,4%)	7 (23,3%)	
<b>3</b>	4 (5,4%)	3 (10,0%)	
<b>Leukopenie*</b>			

<b>0</b>	24 (32,4%)	10 (33,3%)	0,7†
<b>1</b>	16 (21,6%)	9 (30,0%)	
<b>2</b>	20 (27,1%)	5 (16,7%)	
<b>3</b>	14 (18,9%)	6 (20,0%)	
<b>Thrombopenie*</b>			
<b>0</b>	45 (60,8%)	18 (60,0%)	0,9†
<b>1</b>	20 (27,0%)	10 (33,4%)	
<b>2</b>	7 (9,4%)	1 (3,3%)	
<b>3</b>	1 (1,4%)	0 (0,0%)	
<b>4</b>	1 (1,4%)	1 (3,3%)	
<b>HAT*</b>			
<b>0</b>	9 (12,2%)	2 (6,7%)	0,5†
<b>1</b>	19 (25,7%)	16 (3,3%)	
<b>2</b>	27 (36,4%)	3 (10,0%)	
<b>3</b>	18 (24,3%)	8 (26,7%)	
<b>4</b>	1 (1,4%)	1 (3,3%)	

### 3.4.2 Spättoxizität

Zur Beurteilung der Spättoxizitäten lagen Daten von 26 der 30 VMAT-Patientinnen (86,7%) und von 64 der 70 3D-RT-Patientinnen (85,3 %) vor (Tabelle 7). In der 3D-RT-Kohorte zeigten 55 Patientinnen (85,9%) keine Spätschäden an der Haut. In der VMAT-Gruppe hatten 22 Patientinnen (84,6 %) keine dermatologischen Spätschäden. Im univariaten Vergleich beider Kohorten zeigte sich hierbei kein signifikanter Unterschied (p=0,9).

In der 3D-RT-Gruppe blieben im Beobachtungszeitraum 42 Patientinnen (65,6%) ohne proktitische Beschwerden, in der VMAT-Kohorte waren es 20 Patientinnen (77,0 %). Ein signifikanter Unterschied konnte hierbei nicht dargestellt werden (p=0,5). Proktitische Beschwerden  $\geq$  Grad 2 zeigten bei 16 Patientinnen (25 %) der 3D-RT- und bei 5 (19,2 %) der VMAT-Patientinnen. In der 3D-RT-Gruppe zeigten 19 der Patientinnen (29,8%) Spättoxizitäten am Dünndarm (4 Patientinnen Grad 1, 7 Patientinnen Grad 2, 4 Patientinnen Grad 3, 4 Patientinnen Grad 4). In der VMAT-

Kohorte nur eine Patientin (3,8 %) enteritische Beschwerden Grad 3. Spättoxizitäten am Dünndarm traten nach VMAT-Bestrahlung signifikant seltener auf ( $p < 0,001$ ).

Nach 3D-RT waren hinsichtlich der Gesamttoxizität 29,7 % im Langzeitverlauf beschwerdefrei. Unter den mit VMAT radiotherapierten Patientinnen blieben 57,7 % ohne Langzeitfolgen nach R(C)T ( $p=0,04$ ). Langzeitschäden traten somit nach VMT-Bestrahlung signifikant seltener auf. Tabelle 16 (im Anhang) zeigt die klinische Manifestation und Schweregradeinteilung der Spättoxizitäten einzelner Organsysteme.

Tabelle 7: Spättoxizitäten

Toxizitätsgrad	3D-RT	VMAT	p
<b>Haut*</b>			
0	55 (85,9%)	22 (84,6%)	0,9†
1	8 (12,5%)	4 (15,4%)	
2	1 (1,6%)	0 (0,0%)	
<b>Proktitis*</b>			
0	42 (65,6%)	20 (77,0%)	0,5†
1	6 (9,4%)	1 (3,8%)	
2	8 (12,5%)	1 (3,8%)	
3	7 (10,9%)	1 (3,8%)	
4	1 (1,6%)	3 (11,6%)	
<b>Dünndarm-Toxizität*</b>			
0	45 (70,2%)	25 (96,2%)	<0,001†
1	4 (6,3%)	0 (0,0%)	
2	7 (10,9%)	0 (0,0%)	
3	4 (6,3%)	1 (3,8%)	
4	4 (6,3%)	0 (0,0%)	
<b>UGT-Toxizität*</b>			
0	30 (46,9%)	18 (69,2%)	0,1†
1	17 (26,6%)	3 (11,5%)	

2	8 (12,5%)	3 (11,5%)	
3	7 (10,9%)	0 (0,0%)	
4	2 (3,1%)	2 (7,8%)	
<b>Gesamttoxizität*</b>			
0	19 (29,7%)	15 (57,7%)	0,04†
1	15 (23,4%)	4 (15,5%)	
2	12 (18,8%)	3 (11,5%)	
3	12 (18,8%)	1 (3,8%)	
4	6 (9,3%)	3 (11,5%)	

\* Anzahl der Patientinnen, Zahlen in Klammern entsprechen dem jeweiligen Prozentsatz

† Univariater Vergleich, Kendalls tau-Test

### 3.5 Multivariates Modell: Einfluss der RT-Technik und klinischer Parameter auf Toxizität

In der univariaten Analyse hatte sich bei der Akuttoxizität des UGT, der Spättoxizität des Dünndarms und der Gesamtspättoxizität zwischen 3D-RT-Kohorte und VMAT-Kohorte ein signifikanter Unterschied gezeigt (s. Abschnitte 3.4.1 und 3.4.2). Bei der Vorauswahl für die multivariate Analyse (Tabelle 8) wurden- neben der RT-Technik- jeweils 2 weitere relevante Parameter identifiziert:

- Für die Akuttoxizität des UGT: RT-Dosis, BT durchgeführt/ nicht durchgeführt
- Für die Spättoxizität des Dünndarms: HE vor R(C)T durchgeführt/ nicht durchgeführt, Dünndarmtoxizität < Grad 2/  $\geq$  Grad 2
- Für die Gesamtspättoxizität: Gesamtakuttoxizität (< Grad 2/  $\geq$  Grad 2), BMI ( $\geq$  Median/ < Median).

In der multivariaten Analyse bestand- unabhängig von anderen Variablen- bei RT mit VMAT ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Akuttoxizität des UGT (OR=2,94, CI 1,27-6,67, p=0,01); hingegen bestand bei RT mit VMAT ein reduziertes Risiko für das Auftreten von Spättoxizität des Dünndarms (OR=0,10, CI 0,01-0,78, p=0,03). Das Risiko für das Auftreten von Gesamtspättoxizität war bei einem BMI unter dem Median (OR 2,46, CI 1,09-5,55, p= 0,03) und bei Patienten mit AOT  $\geq$  Grad 2 (OR 4,17, CI

1,69-10,04,  $p < 0,01$ ) erhöht. Während bei univariater Analyse Gesamtspättoxizität bei RT mit VMAT seltener auftrat ( $p = 0,04$ ), zeigte sich multivariat keine signifikante Reduktion des Risikos für das Auftreten von Gesamtspättoxizität ( $OR = 0,46$ ,  $CI 0,18-1,16$ ,  $p = 0,1$ ).

Tabelle 8: Vorauswahl klinischer Parameter für die multivariate Analyse

<b>Parameter</b>	<b>UGT- Akuttoxizität</b>	<b>Dünndarm- Spättoxizität</b>	<b>Gesamtspät- toxizität</b>
<b>RT-Technik*</b> (3D-RT vs. VMAT)	0,03	<0,001	0,04
<b>RT- Gesamtdosis*</b> (>50,4 Gy/ ≤50,4Gy)	0,05	0,70	0,27
<b>BT* (durchgeführt/ nicht durchgeführt)</b>	0,07	0,80	0,76
<b>HE vor R(C)T*</b> (durchgeführt/ nicht durchgeführt)	0,80	0,10	0,37
<b>Dünndarm- Akuttoxizität* (&lt; Grad 2/ ≥ Grad 2)</b>	-	0,11	-
<b>BMI* (≥ Median/ &lt; Median)</b>	0,70	0,31	0,05
<b>AOT* (&lt; Grad 2/ ≥ Grad 2)</b>	-	-	<0,01
<b>Alter* (≥ Median/ &lt; Median)</b>	0,37	0,28	0,42
<b>CHT* (durchgeführt/ nicht durchgeführt)</b>	0,83	0,80	0,32

\* Parameter mit einem  $p < 0,2$  wurden für das multivariate Model berücksichtigt

Tabelle 9: Multivariate Analyse: Einfluss der RT-Technik und klinischer Parameter auf die Toxizität

Parameter	UGT- Akuttoxizität		Dünndarm- Spättoxizität		Gesamtspät- toxizität	
	OR (CI)*	p	OR (CI)*	p	OR (CI)*	p
<b>RT-Technik</b> †						
<b>3D-RT</b>	1,00		1,00		1,00	
<b>VMAT</b>	2,94 (1,27-6,67) 0,01		0,10 (0,01-0,78) 0,03		0,46 (0,18-1,16) 0,1	
<b>RT, Gesamtdosis [Gy]</b> †						
<b>&gt;50,4 Gy</b>	1,00					
<b>≤50,4 Gy</b>	0,58 (0,17-1,93) 0,4					
<b>BT</b> †						
<b>Durchgeführt</b>	1,00					
<b>Nicht durchgeführt</b>	0,67 (0,20-2,25) 0,5					
<b>HE vor R(C)T</b> †						
<b>Durchgeführt</b>			1,00			
<b>Nicht durchgeführt</b>			0,52 (0,18-1,51) 0,2			
<b>Dünndarm- Akuttoxizität</b> †						
<b>&lt; Grad 2</b>			1,00			
<b>≥ Grad 2</b>			2,56 (0,89-7,69) 0,1			
<b>BMI</b> †						



<b>≥ Median</b>			1,00
<b>&lt; Median</b>			2,46 (1,09-5,55) 0,03
<b>Gesamtakuttoxizität†</b>			
<b>&lt; Grad 2</b>			1,00
<b>≥ Grad 2</b>			4,17 (1,69-10,04) <0,01

\* OR (CI): Odds Ratio, Konfidenzintervall

† Eine Vorauswahl der Parameter ist erfolgt, siehe Tabelle 10

## 4 Diskussion

### 4.1 3D-RT vs. VMAT: Outcome

In unserer Studie konnten hinsichtlich des Outcomes (OS, PFS und LC) vergleichbare Ergebnisse für 3D-RT und VMAT dargestellt werden. In der Literatur finden sich zum aktuellen Zeitpunkt keine direkten Vergleiche von OS, PFS und LC zwischen 3D-RT und VMAT in der Therapie des ZKs. Einzelne Studien haben das Outcome nach VMAT in retrospektiven Beobachtungen untersucht und hohe Überlebensraten nach VMAT in der Therapie des ZKs beschrieben (Mazzola et al. 2017), (Vandecasteele et al. 2012a), (Vandecasteele et al. 2012b), (Chakraborty et al. 2014). Vandecasteele et al. zeigten z. B. eine 2-JÜR von 91% nach neoadjuvanter VMAT (Vandecasteele et al. 2012a). Unsere 2-JÜR lag bei äquivalenten 90% nach neoadjuvanter R(C)T mit VMAT. Verschiedene Studien verglichen die Überlebensraten von IMRT und 3D-RT beim ZK und konnten vergleichbare Raten für IMRT und 3D-RT zeigen (Isohashi et al. 2015), (MF Chen et al. 2007), (Folkert et al. 2013), (Liu et al. 2012). Isohashi et al. zeigten beispielsweise eine 3-JÜR von 92%, bzw. 85% für IMRT, bzw. 3D-RT. Auch die LC (95% vs. 82%) und das PFS (92% vs. 70%) zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen IMRT und 3D-RT; jedoch eine Tendenz zum Vorteil der IMRT (Isohashi et al. 2015). Auch für andere Tumoren der Beckenregionen konnten für die RT mit VMAT vergleichbare Überlebensraten im Vergleich zur 3D-RT gezeigt werden. Regnier et al. wiesen in einer retrospektiven Analyse sogar ein signifikant verbessertes OS ( $p=0,032$ ) für die VMAT in der Therapie des Rektumkarzinoms im Vergleich zur 3D-RT nach (Regnier et al. 2017). Stuyck et al. zeigten in ihrer Analyse von 2017 eine signifikant verbesserte Tumorregression nach VMAT im Vergleich zur 3D-RT in der Therapie des Rektumkarzinoms (34% vs. 15%,  $p=0,015$ ) (Stuyck et al. 2017). In ihrer retrospektiven Studie zur Therapie des Analkarzinoms konnten Weber et al. eine Tendenz zur Verbesserung von 2-Jahres-LC und DFS für die VMAT-Kohorte im Vergleich zu 3D-RT-Patientinnen darstellen (Weber et al. 2015). Die engere TV-Eingrenzung unter VMAT könnte zu einer reduzierten LC führen (Folkert et al. 2013). Wie beschrieben, zeigten sich in vorausgegangenen Studien keine Signifikanz im Vergleich der Überlebensraten der neueren und herkömmlichen RT-Techniken. Auch in unserer Studie zeigte sich keine signifikante Erhöhung der Überlebensraten unter VMAT im

Vergleich zur 3D-RT. Es lässt sich hieraus ableiten, dass die engere TV-Eingrenzung unter VMAT die Tumorkontrolle nicht negativ beeinflusst. Die Daten aus den o.g. Studien und unserer Untersuchung zeigen zudem, dass die Reduktion der Therapie-assoziierten Toxizität unter VMAT (s. 4.2 ff.) nicht zu einer signifikanten Erhöhung des Outcomes im Vergleich zur 3D-RT führt. Da die Überlebensraten des ZKs nach 3D-RT (s.o.) bereits hohe Werte zeigen, ist eine Verbesserung durch VMAT per se limitiert.

## 4.2 3D-RT vs. VMAT: Toxizität

Mit der Entwicklung der VMAT scheint das Ziel einer reduzierten Therapie-assoziierten Toxizität erfolgreich verfolgt zu werden. Durch Einsatz der VMAT lassen sich die Aussparung der OARs (Cozzi et al. 2008) und die Dosisverteilung (Runxiao et al. 2016), (Renard-Oldrini et al. 2012), (Teoh et al. 2011) verbessern. Zudem kann durch die VMAT eine niedrigere MU-Zahl (Cozzi et al. 2008), (Deng et al. 2017) erzielt werden.

Cozzi et al. verglichen in ihrer Studie Bestrahlungspläne von VMAT und IMRT in der RT des ZKs. Es konnte gezeigt werden, dass die VMAT im Vergleich zur IMRT eine signifikant bessere Aussparung der OARs erzielt (Cozzi et al. 2008). Anliegende gesunde Strukturen und Gewebe wurden unter der VMAT signifikant schonender bestrahlt als die high-dose-Areale (20 vs. 30 Gy); auch die integrale Dosisreduktion war im Vergleich zu der IMRT reduziert. Bei gleicher Abdeckung des Zielvolumens zeigte die VMAT zudem einen besseren Konformitätsindex als die IMRT ( $CI(90\%) = 1,30 \pm 0,06$  vs.  $1,41 \pm 0,15$ ) und eine gleichmäßigere Dosisverteilung ( $D(5\%)-D(95\%) = 3,5 \pm 0,6$  Gy vs.  $4,3 \pm 0,8$  Gy) ( $D$ =Dosisanteil) (Cozzi et al. 2008). Die bessere Dosisverteilung unter VMAT wurde in mehreren anderen Studien belegt (Runxiao et al. 2016), (Renard-Oldrini et al. 2012), (Teoh et al. 2011), (Cozzi et al. 2008). Als begünstigender Effekt der VMAT scheint des Weiteren die verkürzte Bestrahlungsdauer eine entscheidende Rolle zu spielen (Popescu et al. 2010), (Cozzi et al. 2008), (Deng et al. 2017). Eine erhöhte MU-Zahl wird mit der Risikoerhöhung für Zweitmalignome in Verbindung gebracht (Hall und Wu 2003), (Kry et al. 2005). Die Reduktion der MU unter Einsatz der VMAT (Cozzi et al. 2008), (Deng et al. 2017) im Vergleich zu herkömmlichen Strahlentechniken reduziert somit das Risiko für Zweitmalignome nach R(C)T (Popescu et al. 2010), (Verellen und Vanhavere 1999). Der klinische Vorteil der o.g. strahlentechnischen Vorteile durch die VMAT konnte in verschiedenen Studien demonstriert werden. Dröge et al. zeigten in ihrer Studie bei der RT des

Rektumkarzinoms signifikant reduzierte Akut- und Spätnebenwirkungen unter VMAT im Vergleich zu 3D-RT (Akuttoxizitäten 5 % vs. 20 % ( $p=0,0081$ ); Spätnebenwirkungen 6 % vs. 22 % ( $p=0,0039$ )) (Droege et al. 2015). Auch in der Becken-RT in der Therapie des Prostatakarzinoms konnte unter VMAT eine verbesserte Schonung der OAR, sowie akzeptable Raten an Akuttoxizitäten erzielt werden (Ishii et al. 2015). Vergleichbare Resultate ergab die Studie von Hesselberg et al., in der das klinische Outcome bezüglich der Akuttoxizitäten nach Beckenbestrahlung mit VMAT betrachtet wurde. Auch hier zeigte sich ein günstiges Nebenwirkungsprofil bei optimaler Dosiserfassung unter VMAT-Bestrahlung (Hesselberg et al. 2015). Hegazy et al. zeigten eine im Vergleich zu der 3D-RT reduzierte hämatologische Toxizität unter VMAT (Anämie (Grad 1-2) 97,5% vs. 90 % ( $p=0,03$ ), Leukopenie (Grad 1-3) 90% vs. 70 % ( $p=0,02$ )) (Hegazy et al. 2016). In der Therapie des Endometrium-Karzinoms konnten Macchia et al. eine reduzierte Dosis im Bereich des OAR, sowie eine Verringerung der Akuttoxizitäten unter VMAT nachweisen (GIT-Akuttoxizität VMAT 66,7% vs. 3D-RT 90,0%,  $p=0,028$ ) (Macchia et al. 2014). Verschiedene Studien geben den Hinweis darauf, dass auch in der Therapie des ZKs durch den Einsatz der VMAT therapieassoziierte Toxizitäten reduziert werden können (Vandecasteele et al. 2012a), (Vandecasteele et al. 2012b). Die o. g. strahlentechnischen Vorteile der VMAT und ihre klinischen Korrelate in der Therapie anderer Tumoren legen den Verdacht nahe, dass auch in der Therapie des ZKs unter VMAT eine verminderte Toxizität erzielt werden kann. Durch die enge Abdeckung des Zielvolumens, eine gleichmäßigere Dosisverteilung, reduzierte Strahlendosis in nicht-betroffenen Geweben, verminderte MU-Zahl und reduzierte Bestrahlungsdauer lässt sich in der Theorie eine Schonung der OAR erreichen. Insbesondere eine Reduktion der Strahlungsvolumina von Dünndarm, Rektum und Blase durch die neueren RT-Techniken wie IMRT und VMAT in der Therapie des ZKs konnten nachgewiesen werden (Heron et al. 2003), (Portelance et al. 2001), (van de Bunt et al. 2006), (Roeske et al. 2000), (ZY Chen et al. 2007). Heron et al. zeigten z. B. Reduktionen der Strahlenvolumina von 52 % (Dünndarm), 66% (Rektum) und 36% (Blase) im Vergleich von IMRT zu 3D-RT (Heron et al. 2003). Verschiedene Studien konnten eine Reduktion von Akut- und Spätnebenwirkungen durch den Einsatz von IMRT in der Therapie des ZKs nachweisen (Hasselle et al. 2011), (ZY Chen et al. 2007), (Folkert et al. 2013). Die Annahme, die verbesserten Toxizitätsraten und strahlentechnischen Vorteile der VMAT führten zu einem besseren Outcome aufgrund einer Reduktion von komplikationsbedingten

Therapieunterbrechungen, ließ sich in unseren und anderen Studien (s. 4.1.) nicht bestätigen.

#### 4.2.1 Akuttoxizität des UGTs

In unserer Studie zeigte sich eine erhöhte Gesamtakuttoxizität ( $\geq$  Grad 1) des UGTs unter VMAT-Bestrahlung im Vergleich zur 3D-RT (63,3 % vs. 40 %,  $p= 0,03$ ). Vorausgegangene Studien zeigten, dass im Rahmen der R(C)T des ZKs urogenitale Akut- und Spättoxizitäten seltener als gastrointestinale Nebenwirkungen auftreten ( $p < 0.004$ ) (Roszak et al. 2012), (Kirwan et al. 2003), (Mundt et al. 2002). Auch in unserer Studie zeigten sich akute urogenitale Beschwerden bei 47 % aller Patientinnen im Vergleich zu 60 %, die akute gastrointestinale Toxizitäten aufwiesen, seltener. Sowohl in der RT mit 3D-Technik (Kirwan et al. 2003), als auch mit VMAT (Vandecasteele et al. 2012a) und IMRT (Gandhi et al. 2013) sind UGT-Toxizitäten mit 1,5%, 0% und 0% sehr selten. Im direkten Vergleich von IMRT vs. 3D-RT zeigten Gandhi et al. keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der UGT-Toxizität. Ihre, im Vergleich zu vorherigen 3D-RT-Studien, erhöhten Werte von UGT-Toxizität nach 3D-RT setzten die Autoren in Zusammenhang damit, dass die 3D-RT-Patientinnen ihrer Studie nicht mit der central-shielding-Technik (Tamaki et al. 2015) bestrahlt worden waren (Gandhi et al. 2013). Diese Technik ermöglicht die besondere Schonung von Blase und Rektum und ist in vielen Zentren in der RT des ZKs etabliert (Tamaki et al. 2015). In unserer Studie traten schwere UGT-Schäden  $\geq$  Grad 3 nur bei 3,3% der mit VMAT therapierten Patientinnen auf. In unserer Klinik wurde die Boost-Therapie mit 3D-RT in der central-shielding-Technik durchgeführt. Die erhöhte urogenitale Akuttoxizität unter VMAT-Bestrahlung kann auf die besonders geringe UGT-Toxizität in der 3D-RT-Kohorte durch den Einsatz der central-shielding-Technik zurückgeführt werden.

Durch die Aussparung der OAR durch die VMAT (Cozzi et al. 2008) wird ein relativ großes Volumen an gesundem Gewebe niedriger Bestrahlung ausgesetzt (B Lee et al. 2014), (Teoh et al. 2011), (Popescu et al. 2010). Dieses könnte die Dosis der Bestrahlung auf einzelne Organe, wie z.B. die Blase, erhöhen. Da sich die Erhöhung der akuten UGT-Toxizitäten unter VMAT in unserer Studie insbesondere auf Toxizitäten  $<$  Grad 3 bezog und schwerere urogenitale Beschwerden auch in vorherigen Untersuchungen selten auftraten (Vandecasteele et al. 2012a), (Gandhi et al. 2013), (Kirwan et al. 2003), erscheint die Signifikanz dieses Ergebnisses jedoch in Bezug auf eine große Patientinnen-Population limitiert. Eifel et al. beschrieben in ihrer Studie

einen Trend zu vermehrter urogenitaler Toxizität bei Frauen mit Übergewicht (Eifel et al. 2002). Unsere Untersuchung konnte einen Zusammenhang von einem BMI > Median und erhöhter urogenitaler Akuttoxizität nicht darstellen ( $p= 0,7$ ). Die Beobachtung von Eifel et al., dass auch Frauen mit einem starken Untergewicht (BMI < 22) eine signifikant erhöhte Wahrscheinlichkeit hinsichtlich der Entwicklung von Spättoxizitäten an Dickdarm und UGT haben, deckt sich mit unseren Resultaten, die einen BMI unterhalb des Median als signifikanten Risikofaktor für erhöhte Spättoxizität beschrieben (s. 4.2.2).

#### **4.2.2 Spättoxizität des Dünndarms**

Die vorliegende Analyse zeigte eine signifikante Reduktion chronischer Dünndarmbeschwerden durch VMAT im Vergleich zur 3D-RT in der Therapie des ZKs ( $p < 0,001$ ). Die von uns gezeigte Verringerung chronischer Dünndarmbeschwerden nach VMAT wurde in diversen anderen Studien auch für die IMRT bei ZK beschrieben (LA Chen et al. 2015), (ZY Chen et al. 2007), (Mundt et al. 2002). Die von Cozzi et al. beschriebene Reduktion der Dünndarm-Strahlendosis unter VMAT (Cozzi et al. 2008) spiegelt sich in unserer Studie klinisch anhand der reduzierten Spättoxizität des Dünndarms nach VMAT im Vergleich zur 3D-RT wider. In einer Studie von Emami et al. konnte für die Spättoxizität des Dünndarms eine signifikante Korrelation mit einer Dünndarm-

Strahlendosis  $\geq 50$  Gy gezeigt werden (Emami et al. 1991), weitere Studien zeigten eine signifikante Korrelation mit der Gesamtstrahlendosis (Bohr Mordhorst et al. 2014), (Verma et al. 2014), (Stanic und Mayadev 2013). Diese und die bereits unter 4.1 dargestellten Aspekte durch Schonung der OAR unter VMAT-Bestrahlung und ihrer dosimetrischen Vorteile können als begünstigende Faktoren hinsichtlich der reduzierten Dünndarmtoxizität interpretiert werden. Die Dünndarm-Spättoxizität ist die häufigste Langzeitkomplikation nach R(C)T (Roszak et al. 2012). Da chronische Beschwerden nach R(C)T des ZKs gravierendere Folgen auf die Lebensqualität als Akuttoxizitäten haben (Osann et al. 2014), und gastrointestinale Toxizität die Hauptursache für Therapieunterbrechungen ist (Roszak et al. 2012), kann die hier gezeigte Reduktion der chronischen Dünndarmbeschwerden durch VMAT als eine relevante Verbesserung der Lebensqualität von ZK-Patientinnen interpretiert werden. Eine Verbesserung der Langzeit-Morbidität durch Reduktion der Spättoxizität des GITs durch VMAT ist anzunehmen.

### 4.2.3 Einfluss patienten- und therapieabhängiger Parameter

In der multivariaten Analyse wurde der Einfluss weiterer klinischer und patientenspezifischer Faktoren auf die Toxizität untersucht.

#### 4.2.3.1 Einfluss eines erniedrigten BMIs

In der multivariaten Analyse konnten wir eine signifikante Korrelation zwischen einem BMI < Median und einer erhöhten Gesamtspättoxizität aufzeigen ( $p < 0,05$ ). Bereits in vorausgegangenen Studien konnte ein erniedrigter BMI als signifikanter Risikofaktor hinsichtlich des Outcomes bei ZK (Kizer et al. 2011) und Rektumkarzinom (Wolff et al. 2011c) dargestellt werden. Eifel et al. wiesen in ihrer Studie zum ZK die Korrelation eines BMI  $< 22 \text{ kg/m}^2$  mit dem Auftreten von Spättoxizitäten des Dickdarms und UGTs nach (Eifel et al. 2002). Calle et al. und Garfinkel et al. wiesen in ihren Studien für Frauen mit erhöhtem BMI eine erhöhte Mortalitätsrate für das ZK nach (Calle et al. 2003), (Garfinkel 1985). Diesen Zusammenhang führten Maruthur et al. auf eine geringere Rate an Pap-Screenings bei übergewichtigen Frauen zurück (Maruthur et al. 2009). Howell et al. zeigten in ihrer Studie eine erhöhte „all-cause-mortality“ für Patienten/innen mit Adipositas Grad 2 (Howell et al. 2017). Auch für untergewichtige Patientinnen konnte eine erhöhte „all-cause-mortality“ nachgewiesen werden (Kee et al. 2017).

Der Zusammenhang eines BMIs außerhalb der Norm und dem Outcome könnte durch eine insgesamt schlechtere gesundheitliche Verfassung der unter-/ übergewichtigen Patientinnen erklärt werden. In einer Studie unserer Gruppe konnten diesbezüglich die Zusammenhänge von Fettgewebe, chronischer Entzündung und des Immunsystems als mögliche Erklärung für die unterschiedlichen Toxizitätsraten in Abhängigkeit von der individuellen körperlichen Verfassung vor und während einer R(C)T beschrieben werden (Kizer et al. 2011).

#### 4.2.3.2 Einfluss einer erhöhten Akuttoxizität

Die multivariate Analyse zeigte, dass eine erhöhte Gesamtakuttoxizität  $\geq$  Grad 2 als weiterer klinischer Faktor signifikant die Gesamtspättoxizität nach R(C)T erhöht.

Der Zusammenhang von höhergradigen Akutnebenwirkungen und konsekutiv vermehrt auftretender Gesamtspättoxizität im selben Gewebe wurde in diversen Untersuchungen beschrieben und wird als „consequential late effect“ (CLE) (Doerr und Hendry 2001) bezeichnet.

In einer retrospektiven Analyse von Bourne et al. wurde dieser Effekt auch für das ZK beobachtet. Patientinnen mit höhergradigen gastrointestinalen Akuttoxizitäten hatten ein um das 2,7-fach erhöhte Risiko, Spätnebenwirkungen zu entwickeln ( $p < 0,05$ ) (Bourne et al. 1983). Wedlake et al. untersuchten in ihrer Studie den Zusammenhang von kumulativer Akuttoxizität vs. Höchstwerte der Akuttoxizität und Spätkomplikationen des GITs nach RT des Beckens. Sie konnten für die kumulative Akuttoxizität eine signifikante Korrelation mit dem Auftreten von Spätkomplikationen nachweisen. Die Höchstwerte hingegen korrelierten nicht mit einer Spättoxizität (Wedlake et al. 2010). Andere Studien konnten eine Korrelation des Schweregrads der Akuttoxizität und dem Auftreten von Spätkomplikationen in der R(C)T des Endometriumkarzinoms zeigen (Weiss et al. 1999), (Jereczek-Fossa et al. 2002). In der Untersuchung von Jereczek-Fossa et al. zeigte sich dabei die Korrelation von Akut- und Spättoxizität nach R(C)T des Endometriumkarzinoms ausschließlich für den GIT. Hierbei konnte zudem für höhergradige Akuttoxizitäten des Dünndarms ein signifikant erhöhtes Risiko für das Auftreten von höhergradigen Spättoxizitäten nachgewiesen werden (Jereczek-Fossa et al. 2002). Auch bei weiteren Tumorentitäten wie dem Mamma-Karzinom (Bentzen und Overgaard 1991), Karzinomen der Kopf- und Halsregion (Maciejewski et al. 1996), dem Prostata-Karzinom (Peach et al. 2015), (Schultheiss et al. 1997), sowie dem Endometrium-Karzinom (Weiss et al. 1999) konnte ein CLE gezeigt werden. So zeigten Weiss et al. in ihrer Studie zum Endometriumkarzinom, dass 77 % der Patientinnen mit nebenwirkungsassoziierten Therapiepausen oder -abbruch Spätfolgeschäden entwickelten. Bei Patientinnen ohne Behandlungsunterbrechung traten Spättoxizitäten nur in 19,5 % der Fälle auf (Weiss et al. 1999). Pathophysiologisch wird eine überschießende Reaktion des Immunsystems diskutiert. Der CLE tritt insbesondere an Geweben auf, die eine Barrierefunktion gegenüber chemischen und mechanischen Reizen darstellen. Dies betrifft v.a. den GIT, den UGT und die Mundschleimhaut (Doerr 2015), (Doerr und Hendry 2001). Die in unserer Studie beobachtete Korrelation von erhöhter Gesamtakut- und -spättoxizität entspricht nicht der Definition eines CLEs, die ausschließlich Reaktionen im selben Organ umfasst. In Anlehnung an die o.g. ZK-Analyse von Bourne et al. sind unsere Ergebnisse jedoch richtungsweisend und bestätigen die Relevanz einer engmaschigen klinischen Kontrolle unter RT für die Prognose und Morbidität nach ZK-Therapie.



### 4.3 Limitation und Stärken

In unserer Analyse waren Patientinnen mit verschiedenen Therapieplänen und Bestrahlungsdosen einbezogen. Zwar wurden anhand der multivariaten Analyse relevante klinische und patientenspezifische Einflussparameter untersucht, dennoch unterliegt eine retrospektive monozentrische Analyse dem Risiko, durch nicht untersuchte Bias verzerrt zu sein. Der lange Untersuchungszeitraum (1995 bis 2014) kann Änderungen in der lokalen Durchführung der R(C)T beinhalten, die die Resultate mitbeeinflusst haben könnten. Insbesondere durch Therapeuten-abhängige Abweichungen in der CTV- Eingrenzung zeigten sich in vorausgegangen Studien unserer Abteilung starke Abweichungen in der R(C)T des ZKs (Weiss et al. 2003). Wir entwickelten daher übergreifende Strategien zur Erzielung einer möglichst großen Homogenität in der Planung und Durchführung der R(C)T (Weiss et al. 2003). Noch ist die Datenlage zum klinischen Outcome nach VMAT des ZKs in der Literatur limitiert. Dieses kann zum einen mit der relativ geringen Inzidenz des ZKs (9,2 Neuerkrankungen auf 100.000 Einwohnerinnen) (RKI (2015)), als auch mit der noch begrenzten Anwendung der VMAT in Deutschland erklärt werden. Eine Untersuchung aus dem Jahr 2012 zur RT des ZKs in Deutschland zeigt, dass deutschlandweit nur in 26 % der strahlentherapeutischen Einrichtungen die VMAT angewandt wurde. Die 3D-RT (70%) und die IMRT (76%) wurden hingegen deutlich häufiger verwendet (Marnitz et al. 2014). Unsere Studie bietet somit einen entscheidenden Beitrag zum Verständnis des Potentials einer VMAT in der ZK-Therapie. In einem Review von 2008 konnte gezeigt werden, dass von 13 untersuchten Studien zum Vergleich einer R(C)T vs. RT allein in der Therapie des ZKs, die meisten Studien keine Daten zu der Langzeittoxizität erhoben hatten. Nur vier der betrachteten Studien hatten die Langzeittoxizität des GITS untersucht (Vale et al. 2008). Spättoxizitäten des GITS sind die häufigsten Langzeitfolgeschäden nach RT des Beckens (Birgisson et al. 2005), und treten typischerweise zwischen 18 Monaten und 6 Jahren nach Abschluss der RT auf; es liegen jedoch Daten vor, in denen auch mehrere, bis zu 30 (Stacey und Green 2014), Jahre nach Therapieende RT-assoziierte Komplikationen auftraten (Stacey und Green 2014), (Vale et al. 2010). In unserer Studie waren aufgrund der erst 2009 eingeführten VMAT in unserer Klinik das FU für diese Technik auf maximal 5 Jahre beschränkt, sodass gegebenenfalls erst später aufgetretene Toxizitäten, wie auch in den o.g. Studien, in unseren Daten nicht erfasst wurden. Zukünftige prospektive Studien sollten über

einen ausgedehnten Zeitraum hinaus den Langzeiteffekt der R(C)T mit VMAT untersuchen.

#### 4.4 Ausblick

Unsere Studie zeigte eine signifikant verbesserte Dünndarmspättoxizität nach VMAT im Vergleich zur 3D-RT bei vergleichbaren Überlebensraten. Diese Ergebnisse in der Zusammenschau decken sich mit den Resultaten von Perez et al., die zeigen konnten, dass die unterschiedlichen Toxizitätsraten der RT-Techniken keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben haben (Perez et al. 1984). Die Raten an schwerwiegenden Spättoxizitäten  $\geq$  Grad 3 des Dünndarms nach 3D-RT und IMRT liegen bereits unter 10 % (ZY Chen et al. 2007), (Vandecasteele et al. 2012a), sodass der Benefit der VMAT diesbezüglich limitiert sein könnte. Zukünftige prospektive Studien sollten über einen längeren Zeitraum untersuchen, ob die auch noch nach Jahren bis Jahrzehnten auftretenden Spättoxizitäten des Dünndarms (Stacey und Green 2014), (Vale et al. 2010) unter VMAT signifikant reduziert werden können. Eifel et al. beschrieben in ihrer Studie eine starke Korrelation zwischen Rauchen und dem Auftreten von Dünndarmtoxizität (Hazard ratio (HR) 3,25; 95%-CI, 2,21-4,78) (Eifel et al. 2002). Auf Grundlage dieser Ergebnisse sollte in zukünftigen Studien untersucht werden, ob es unter den VMAT-Patientinnen unserer Studie einen relativ geringen Anteil an Raucherinnen gab. Diese Assoziation könnte den positiven Effekt der VMAT hinsichtlich der Dünndarmtoxizität in unserer Analyse zusätzlich begünstigt haben. Zudem sollte geprüft werden, ob es unter den Patientinnen mit einem BMI  $<$  Median einen erhöhten Anteil an Raucherinnen gab. Da Rauchen zu einem Gewichtsverlust führen kann (Audrain-McGovern und Benowitz 2011) und das Rauchen, wie bereits erwähnt, sowohl in der Entstehung des ZKs (s. 1.2), als auch hinsichtlich des Outcomes nach R(C)T einen negativen Einflussfaktor darstellt, ist es möglich, dass der von uns beobachtete Effekt eines erniedrigten BMIs auf die Gesamtpättoxizität auf eine Raucheranamnese zurückzuführen ist, oder wenigstens verstärkt wird. In zukünftigen prospektiven Studien sollte die Signifikanz der hier gezeigten erhöhten UGT-Toxizität unter VMAT in multivariaten Analysen geprüft und Faktoren, wie z. B. der BMI, auf ihren Einfluss untersucht werden. Es konnte in der vorliegenden Studie zwar kein signifikanter Unterschied bezüglich des (tumorfreen) Überlebens und der lokalen Kontrolle zwischen beiden Kohorten dargestellt werden, doch könnten zukünftige multivariate Analysen überprüfen, ob auch bei dem ZK eine Korrelation von erhöhter

Akuttoxizität und Tumorsprechen vorliegt und die VMAT somit das Potential zur verbesserten Tumorkontrolle bietet. Diese Assoziation wurde in verschiedenen Studien bereits für andere Tumorentitäten gezeigt, wie bei HNO-Tumoren (Tehrany et al. 2015), (Wolff et al. 2010a), dem Rektumkarzinom (Wolff et al. 2010b), (Dahl et al. 1994), dem Analkarzinom (Wolff et al. 2011b), dem Ösophaguskarzinom (Hennies et al. 2014) und dem Mammakarzinom (Kuhnt et al. 1998). So zeigten Wolff et al. eine signifikante Korrelation höhergradiger Akuttoxizität unter neoadjuvanter R(C)T des Rektumkarzinoms und histopathologischer Tumorregression. Die Akuttoxizität zeigte sich in der multivariaten Analyse als unabhängig begünstigender Faktor für die Regression. Patientinnen mit höhergradigen Organtoxizitäten wiesen eine dreifach erhöhte Wahrscheinlichkeit zur Vollremission im Vergleich zu Patientinnen ohne Organtoxizität auf (Wolff et al. 2010b). Diese Resultate lassen auf eine vergleichbare Reaktion von gesundem und Tumorgewebe auf Bestrahlung schließen, wobei die Organtoxizität als unabhängig prognostischer Faktor nachgewiesen ist (Wolff et al. 2010a).

Zukünftige Studien sollten untersuchen, ob die Modulation der Akuttoxizitäten im Rahmen einer VMAT bei ZK einen positiven Effekt auf die Entwicklung von Spätfolgen i.S. eines CLE hat. Die bisherige Datenlage zu dieser Fragestellung ist disparat und limitiert (Doerr und Hendry 2001). Die Kontrolle des BMIs und der Akuttoxizitäten sollte basierend auf unseren Ergebnissen, die einen BMI unterhalb des Median als signifikanten Risikofaktor für erhöhte Spättoxizität beschrieben (s. 4.2.2), bei Patientinnen unter R(C)T besondere Aufmerksamkeit erhalten. Eine engmaschige Kontrolle während der R(C)T mit expliziter Kontrolle der Akutnebenwirkungen und des BMIs, sowie die sorgfältige Nachsorge, könnte das Outcome hinsichtlich der Rate an Spättoxizitäten zusätzlich verbessern. Hierbei könnte in prospektiven Studien für das ZK ebenfalls geprüft werden, ob sich ein von der Norm abweichender BMI auch auf das Überleben auswirkt. Diesen Zusammenhang konnten Clark et al. bisher in einer retrospektiven Analyse darstellen, die eine signifikante Reduktion des rezidivfreien Überlebens sowohl für unter-, als auch für übergewichtige ZK-Patientinnen im Vergleich zu normalgewichtigen Frauen (7,6 vs. 25 Monate,  $p=0,01$  und 20,3 vs. 25 Monate,  $p=0,03$ ) aufwies. Untergewicht im Vergleich zu Normalgewicht war zudem ein signifikanter Risikofaktor hinsichtlich OS (1,4 vs. 28,4 Monate  $p=0,031$ ), sowie disease-specific-survival (DSS) (13,8 vs. 28,4 Monate,  $p=0,04$ ) (Clark et al. 2016).

## 5 Zusammenfassung

Die RT als kurativer Therapieansatz ist eine weit verbreitete Methode in der modernen Therapie diverser Tumorerkrankungen. Durch die hierdurch erhöhte Anzahl von Überlebenden entstehen höhere Zahlen an Patienten/-innen mit RT-assoziierten Nebenwirkungen und Folgeschäden (Stacey und Green 2014).

Die Frage nach OAR-schonenden RT-Techniken und möglichst niedrigen Toxizitätsraten gewinnt somit zunehmend an Bedeutung. Das ZK als numerisch und prognostisch bedeutsamer Tumor gehört zu den onkologischen Erkrankungen, in denen die R(C)T einen essentiellen Teil der kurativen Therapie darstellt. In der aktuellen Literatur gibt es für die neue RT-Technik der VMAT wenige Studien zum posttherapeutischen Outcome des ZKs. Die vorliegende Studie hat das Ziel, diese Lücke durch einen Vergleich zwischen VMAT und 3D-RT zu schließen und herauszufinden, ob die in diversen Studien beschriebenen dosimetrischen Vorteile der neueren RT-Technik VMAT im Vergleich zu konventionellen Techniken sich klinisch in einem verbesserten Outcome widerspiegeln. In der vorliegenden retrospektiven Analyse wurden 105 ZK-Patientinnen des Universitätsklinikums Göttingen, die zwischen 1995 und 2014 mit kurativem Ziel radio(chemo)therapiert worden waren, hinsichtlich ihres Outcomes analysiert. Dabei waren 30 Patientinnen mit VMAT und 75 Patientinnen mit 3D-RT behandelt worden. Hinsichtlich des OS, des PFS und der LC stellte sich keine Signifikanz im Vergleich beider Therapiegruppen dar. Der Einsatz von VMAT erbrachte eine signifikante Reduktion der Spättoxizitäten am Dünndarm. In der VMAT-Kohorte traten intestinale Spättoxizitäten nur bei einer Patientin (3,8 %) auf, in der 3D-RT-Gruppe waren 29,8 % der Patientinnen davon betroffen ( $p < 0,001$ ). 63,3 % der VMAT-Patientinnen wiesen im Vergleich zu 40 % der 3D-RT-Patientinnen Akuttoxizitäten des UGTs auf ( $p = 0,03$ ). Die multivariate Analyse ergab eine Korrelation erhöhter Spättoxizität und einem BMI  $<$  Median ( $p = 0,03$ ). Auch eine Akuttoxizität  $\geq$  Grad 2 war signifikant mit dem Auftreten von Spättoxizität assoziiert ( $p < 0,01$ ). Die vorliegende Studie konnte darstellen, dass die dosimetrischen Vorteile der VMAT (s. 4.2.) klinische Relevanz i.S. einer signifikant reduzierten Spättoxizität des GITs haben. Bei vergleichbaren Überlebensraten von VMAT und 3D-RT zeigt die VMAT somit eine deutliche Überlegenheit in der Therapie des ZKS. Die in unserer Analyse gezeigte Korrelation von Spättoxizität und einem BMI  $<$  Median, sowie einer

Akuttoxizität  $\geq$  Grad 2, unterstreicht die Ergebnisse vorausgegangener Studien unserer Gruppe, die einen reduzierten klinischen Allgemeinzustand (AZ) der Patienten/-innen als relevanten Faktor für das Outcome beschrieben (Kizer et al. 2011) . Die engmaschige Überwachung von BMI, Akuttoxizitäten und AZ, während und nach R(C)T, sollte aus diesen Ergebnissen folgend somit fester Bestandteil in der Begleitung von ZK-Patientinnen sein. Als retrospektive, monozentrische Studie unterliegt die vorliegende Analyse dem Risiko durch nicht untersuchte Bias verzerrt zu sein. Die Heterogenität der Patientinnen und ihrer Therapieschemata kann zu weiteren Abweichungen und mangelnder Übertragbarkeit auf ein größeres Kollektiv geführt haben. Durch die multivariate Analyse unter Einschluss vorbeschrieben relevanter klinischer und patientenabhängiger Parameter wurde dieser Effekt abgeschwächt. Aufgrund der erst 2009 in unserer Klinik eingeführten VMAT ist das FU für diese RT-Technik in unserer Studie zeitlich limitiert. Da die Datenlage zum klinischen Outcome nach VMAT in der ZK-Therapie derzeit noch begrenzt ist, liefert die vorliegende Untersuchung jedoch einen entscheidenden Beitrag zum Verständnis und zur Relevanz des Einsatzes der neuen RT-Technik. In Fortsetzung unserer Studie sollten zukünftige prospektive Untersuchungen mit einem längeren FU prüfen, ob sich die Reduktion der GIT-Toxizität durch VMAT auch über mehrere Jahre bestätigt und gegebenenfalls auch zu verbesserten Überlebensraten führt. Hierbei könnte des Weiteren untersucht werden, ob sich auch beim ZK eine Korrelation von erhöhter Akuttoxizität und Tumoransprechen zeigt. Die hier dargestellte erhöhte UGT-Akuttoxizität unter VMAT sollte anhand eines umfassenderen Patientinnen-Kollektivs auf statistische Relevanz geprüft werden. Zudem sollten in prospektiven Studien untersucht werden, ob sich durch eine strengere Kontrolle des BMIs und konsequente Therapie von Akuttoxizitäten das Outcome nach R(C)T verbessern lässt.

## Anhang

Tabelle 10: TNM-Stadien und FIGO-Klassifikation

<b>TNM (T) und FIGO (I-IV)</b>	<b>Kriterien</b>
<b>T X</b>	Primärtumor ist nicht ausreichend beurteilbar
<b>T 0</b>	Keine histopathologischen Hinweise auf einen Tumor
<b>Tis</b>	Der Tumor ist auf das Zervikalepithel begrenzt, hat die Basalmembran noch nicht durchbrochen und ist somit nicht-invasiv
<b>T 1 I</b>	ZK begrenzt auf die Gebärmutter
<b>T 1 a I A</b>	Ausschließlich mikroskopisch sichtbares ZK, max. Invasionstiefe $\leq 5$ mm, max. Ausdehnung $\geq 7$ mm
<b>T 1 a 1IA1</b>	Invasionstiefe $\leq 3$ mm, horizontale Ausdehnung $\leq 7$ mm
<b>T 1 a 2IA2</b>	Invasionstiefe 3-5 mm, horizontale Ausdehnung $\leq 7$ mm, sogenanntes Mikrokarzinom
<b>T 1 b I B</b>	Makroskopisch sichtbare Läsionen, lokal begrenzt auf die Cervix uteri oder mikroskopisch erkennbare Läsionen größer als in Stadium IA.
<b>T 1 b 1IB1</b>	$\leq 4$ cm in größter Ausdehnung
<b>T 1 b 2IB2</b>	$> 4$ cm in größter Ausdehnung
<b>T 2 II</b>	ZK über die Gebärmutter hinaus ausgeweitet, ohne Infiltration der Beckenwand oder des unteren Drittels der Vagina
<b>T 2 a IIA</b>	Parametrium nicht infiltriert
<b>T 2 a 1 IIA1</b>	Klinisch erkennbare Läsion $\leq 4.0$ cm
<b>T 2 a 2 IIA2</b>	Klinisch erkennbare Läsion $> 4$ cm
<b>T 2b IIB</b>	Parametrium infiltriert
<b>T 3 III</b>	Infiltration des unteren Vaginadrittels und/ oder der

	Beckenwand und/oder Hydronephrose und/oder „stumme“ Niere
<b>T 3a IIIA</b>	Befall des unteren Vaginadrittels, keine Infiltration der Beckenwand
<b>T 3b IIIB</b>	Infiltration der Beckenwand , Hydronephrose und/oder „stumme“ Niere
<b>T 4 IV</b>	Ausbreitung des ZKs über das kleine Becken hinaus und/ oder Invasion (bioptisch bewiesen) der Blasen- und/ oder Rektumschleimhaut
<b>T 4a IVA</b>	Metastasierung per continuitatem in anliegende Organe
<b>T 4b IVB</b>	Fernmetastasierung

Tabelle modifiziert nach (Kiechle 2011, S. 440) und (Pecorelli 2009)

Tabelle 11: N-Stadium nach TNM-Klassifikation

<b>LK-Status</b>	
<b>NX</b>	Keine Aussage zu regionären Lymphknotenmetastasen möglich
<b>N0</b>	Regionäre Lymphknoten nicht betroffen
<b>N1</b>	Regionäre Lymphknoten betroffen

Tabelle modifiziert nach: ("Universitätsklinikum Leipzig- Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie " 2015)

Tabelle 12: M-Status nach TNM-Klassifikation

<b>Metastasen</b>	
<b>MX</b>	Es kann keine Aussage zu Fernmetastasen getroffen werden
<b>M0</b>	Kein Nachweis von Fernmetastasen
<b>M1</b>	Vorliegen von Fernmetastasen
<b>1a</b>	Metastasen in nicht-regionären Lymphknoten (nicht regionäre Lymphknoten)

<b>1b</b>	Ossäre Metastasen
<b>1c</b>	Metastasen in weiteren Organen und / oder Geweben

Tabelle modifiziert nach Hermanek et al. „TNM- Klassifikation maligner Tumoren. 4. Auflage, Springer Verlag, Berlin 1987, S. 10

Tabelle 13: Klassifikation der Zytologie nach Papanicolaou

<b>Einteilung nach Papanicolaou</b>	<b>Zellbild</b>
<b>PAP I</b>	Typische Superfizialzellen , regelrechtes Zellbild
<b>PAP II</b>	Normales Zellbild mit entzündlichen, regenerativen, metaplastischen oder degenerativen Veränderungen
<b>PAP III</b>	Suspektes Zellbild mit schweren entzündlichen, degenerativen oder atrophischen Veränderungen Eine Malignität ist nicht sicher auszuschließen
<b>D</b>	Dysplasie leichten bis mittleren Grades, Dyskaryosen von Superfizial- und Intermediärzellen → entsprechend einer CIN I-II
<b>PAP IV a</b>	Pathologische Zellen, schwergradige Dysplasie mit Dyskaryosen in den (Para-)Basallzellen → CIN II-III Vd.a. Cis
<b>b</b>	Vd.a. Mikrokarzinom, ein invasives Wachstum ist nicht sicher auszuschließen → CIN III
<b>PAP V</b>	Viele sicher maligne Tumorzellen, hochgradiger V.a. invasives Wachstum

Tabelle modifiziert nach Haag et al. 2014, S. 60



Tabelle 14: Klassifikation der Zytologie nach Münchner Nomenklatur und konsekutives Procedere

<b>Gruppe</b>	<b>Morphologie und Zustand der vorliegenden Zellen</b>	<b>Handlungsempfehlung</b>
<b>0</b>	Unzureichendes Material	Abstrich wiederholen
<b>I</b>	Unverdächtige Befunde	Abstriche im regulären Vorsorge-Intervall
<b>I-a</b>	Unauffällige Befunde bei auffälliger Anamnese	ggf. zytologische Kontrolle
<b>II</b>	Befunde mit eingeschränkt protektivem Wert	
<b>II-p</b>	Plattenepithelzellen (PEZ) mit geringergradigen Kernveränderungen als bei CIN 1, Parakeratose	ggf. zytologische. Kontrolle unter Beachtung der Anamnese und der Klinik, in besonderen Fällen zusätzliche Untersuchungen
<b>II-g</b>	Zervikale Drüsenzellen mit Anomalien, die nicht als reaktive Veränderungen bewertet werden können	ggf. zytologische Kontrolle unter Beachtung der Anamnese und der Klinik, in besonderen Fällen zusätzliche Untersuchungen
<b>II-e</b>	Endometriumzellen bei Frauen > 40. Lebensjahr in der zweiten Zyklushälfte	klinische Kontrolle unter Beachtung der Anamnese und Klinik
<b>III</b>	Unklare Befunde	
<b>III-p</b>	CIN 2-3, PEK ist nicht sicher auszuschließen	kolposkopische Kontrolle, ggf. zytologische Untersuchung nach antientzündlicher oder hormoneller Behandlung wiederholen
<b>III-g</b>	Ausgeprägt atypisches Drüsenepithel, ein adenöses Cis	Differentialkolposkopie, ggf. mit zusätzlicher Diagnostik

	oder ADK ist nicht auszuschließen	
<b>III-e</b>	Insbesondere postmenopausal: abnorme endometriale Zellatypien	Weiterführende klinische Diagnostik, ggf. mit histologischer Klärung
<b>III-x</b>	Suspekte Drüsenzellen unklaren Ursprung	weiterführende Diagnostik, ggf. fraktionierte Abrasio, Differentialkolposkopie
<b>III D</b>	Dysplasiebefunde größerer Regressionsneigung	
<b>III D 1</b>	Zellbild einer leichten Dysplasie i.S. einer CIN	Kontroll-Zytologie in 6 Monaten, bei Persistenz > 1 Jahr zusätzlichen Diagnostik
<b>III D 2</b>	Zellbild einer mäßigen Dysplasie i.S. einer CIN 2	Kontrollzytologie in 3 Monaten, bei Persistenz > 6 Monate zusätzliche Diagnostik
<b>IV</b>	Unmittelbare Vorstadien des Z	Differentialkolposkopie und Therapie einleiten
<b>IV a-p</b>	Zellbild einer schweren Dysplasie, Cis oder CIN 3	
<b>IV a-g</b>	Zellbild eines Adenocarcinoma in situ	
<b>IV b-p</b>	Zellbild einer CIN 3, invasives Wachstum ist nicht sicher auszuschließen	
<b>IV b-g</b>	Zellbild eines Adenocarcinoma in situ, invasives Wachstum ist nicht auszuschließen	
<b>V</b>	Malignome	Stadienabhängige Therapie einleiten
<b>V-p</b>	PEK	
<b>V-g</b>	Endozervikales ADK	
<b>V-e</b>	Endometriales ADK	

<b>V-x</b>	Andere Malignome, auch anderen Ursprungs	
------------	--	--

Tabelle modifiziert nach: (Griesser 2013), ("Münchener Nomenklatur III- für die gynäkologische Zytodiagnostik der Zervix" 2013)

Tabelle 15: Klassifikation der Hysterektomie nach Piver

<b>Piver</b>	<b>Umfang der HE</b>
<b>I</b>	Extrafasziale HE ohne weitere Mobilisierung der Ureteren
<b>II</b>	Extrafasziale HE mit Absetzen der Parametrien medial der Ureteren (Absetzen der A. uterina auf Höhe der Ureter-Kreuzung und der Ligg. uterosacralia und cardinalia auf halber Höhe zum Steißbein oder Beckenwand, Resektion des oberen Vaginadrittels, Ureter-Präparation ohne Herauslösen aus dem Lig. pu-bovesicale)
<b>III</b>	= „klassische“ radikale HE Absetzen der A. uterina und der Ligg. uterosacralia und cardinalia an ihren jeweiligen Ursprüngen, obere Vaginalresektion bis zur Hälfte, Ureterpräparation bis zum Ostium ureteris unter Belassung des lateralen Lig. pubovesicale
<b>IV</b>	= „erweiterte“ radikale HE wie Piver III + Resektion von $\frac{3}{4}$ der Vagina, Absetzen der A. vesicalis superior, vollständige Lösung der Ureteren aus dem Lig. pubovesicale
<b>V</b>	Blasenteilresektion, distale Ureterneuimplantation

Modifiziert nach: (Piver et al. 1974)

Tabelle 16: Klinische Manifestationen der Spättoxizitäten

<b>Proktitis*</b>	<i>Erhöhter Stuhldrang</i>	<i>Rektale Blutung</i>	<i>Fistelbildung</i>			
1	6	1	0			
2	9	0	0			
3	3	5	0			
4	1	0	3			
<b>Dünndarm-Toxizität*</b>	<i>Erhöhte Stuhlfrequenz</i>	<i>Veränderte Stuhlkonsistenz</i>	<i>GIT-Schmerzen</i>	<i>Obstruktion</i>		
1	4	0	0	0		
2	5	2	0	0		
3	2	1	1	1		
4	0	0	0	4		
<b>UGT-Toxizität*</b>	<i>Harndrang</i>	<i>Inkontinenz</i>	<i>Dysurie</i>	<i>Hämaturie</i>	<i>Ureterobstruktion</i>	<i>Fistelbildung</i>
1	19	1	0	0	0	0
2	8	2	1	0	0	0
3	5	0	0	0	2	0
4	0	0	0	1	0	3

<b>Vaginal-Toxizität*</b>	<i>Stenose</i>					
1	1					
2	3					

\* Anzahl der Patientinnen

## Literaturverzeichnis

Appleby P, Beral V, Berrington de Gonzalez A, Colin D, Franceschi S, Goodhill A, Green J, Peto J, Plummer M, Sweetland S (2007): Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16,573 women with cervical cancer and 35,509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies *Lancet* 370, 1609-1621

Audrain-McGovern J, Benowitz NL (2011): Cigarette smoking, nicotine, and body weight *Clin Pharmacol Ther* 90, 164-168

Ayhan A, Al RA, Baykal C, Demirtas E, Yuce K, Ayhan A (2004): A comparison of prognoses of FIGO stage IB adenocarcinoma and squamous cell carcinoma *Int J Gynecol Cancer* 14, 279-285

Baalbergen A, Ewing-Graham PC, Hop WC, Struijk P, Helmerhorst TJ (2004): Prognostic factors in adenocarcinoma of the uterine cervix *Gynecol Oncol* 92, 262-267

Banerjee R, Kamrava M (2014): Brachytherapy in the treatment of cervical cancer: a review *Int J Womens Health* 6, 555-564

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

Benedet J, Odicino F, Severi G (1998): FIGO Annual Report on the results of treatment in gynaecological cancer. Carcinoma of the cervix uteri. *J of Epidem and Biostat* 3, 5-34

Bentzen SM, Overgaard M (1991): Relationship between early and late normal-tissue injury after postmastectomy radiotherapy *Radiother Oncol* 20, 159-165

Birgisson H, Pählman L, Gunnarsson U, Glimelius B (2005): Adverse Effects of Preoperative Radiation Therapy for Rectal Cancer: Long-Term Follow-Up of the Swedish Rectal Cancer Trial *Journal of Clinical Oncology* 23, 8697-8705

Böcker W, Denk H, Heitz P, Höfler G, Kreipe H, Moch H: *Pathologie*. Urban& Fischer/Elsevier, München 2012

Bohr Mordhorst L, Karlsson L, Barmark B, Sorbe B (2014): Combined external and intracavitary irradiation in treatment of advanced cervical carcinomas: predictive factors

for treatment outcome and early and late radiation reactions *Int J Gynecol Cancer* 24, 1268-1275

Bosch FX, Manos MM, Munoz N, Sherman M, Jansen AM, Peto J, Schiffman MH, Moreno V, Kurman R, Shah KV (1995): Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. International biological study on cervical cancer (IBSCC) Study Group *J Natl Cancer Inst* 87, 796-802

Bourne RG, Kearsley JH, Grove WD, Roberts SJ (1983): The relationship between early and late gastrointestinal complications of radiation therapy for carcinoma of the cervix *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 9, 1445-1450

Bulk S, Visser O, Rozendaal L, Verheijen RH, Meijer CJ (2003): Incidence and survival rate of women with cervical cancer in the Greater Amsterdam area *Br J Cancer* 89, 834-839

Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ (2003): Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults *N Engl J Med* 348, 1625-1638

Chakraborty S, Geetha M, Dessai S, Patil VM (2014): How well do elderly patients with cervical cancer tolerate definitive radiochemotherapy using RapidArc? Results from an institutional audit comparing elderly versus younger patients *Ecancermedicallscience* 8, 484

Chen LA, Kim J, Boucher K, Terakedis B, Williams B, Nickman NA, Gaffney DK (2015): Toxicity and cost-effectiveness analysis of intensity modulated radiation therapy versus 3-dimensional conformal radiation therapy for postoperative treatment of gynecologic cancers *Gynecol Oncol* 136, 521-528

Chen MF, Tseng CJ, Tseng CC, Kuo YC, Yu CY, Chen WC (2007): Clinical outcome in posthysterectomy cervical cancer patients treated with concurrent Cisplatin and intensity-modulated pelvic radiotherapy: comparison with conventional radiotherapy *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 67, 1438-1444

Chen S, Tao M, Zhao L, Zhang X (2017): The association between diabetes/hyperglycemia and the prognosis of cervical cancer patients: A systematic review and meta-analysis *Medicine (Baltimore)* 96, e7981

Chen ZY, Ma YB, Sheng XG, Zhang XL, Xue L, Song QQ, Liu NF, Miao HQ (2007): [Intensity modulated radiation therapy for patients with gynecological malignancies after hysterectomy and chemotherapy/radiotherapy] *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 29, 305-308

Cho O, Chun M, Oh YT, Noh OK, Chang SJ, Ryu HS, Lee EJ (2017): Prognostic implication of simultaneous anemia and lymphopenia during concurrent chemoradiotherapy in cervical squamous cell carcinoma *Tumour Biol* 39, 1010428317733144

Clark LH, Jackson AL, Soo AE, Orrey DC, Gehrig PA, Kim KH (2016): Extremes in body mass index affect overall survival in women with cervical cancer *Gynecol Oncol* 141, 497-500

Costa MJ, McIlroy KR, Trelford J (1995): Cervical carcinoma with glandular differentiation: histological evaluation predicts disease recurrence in clinical stage I or II patients *Hum Pathol* 26, 829-837

Cozzi L, Dinshaw KA, Shrivastava SK, Mahantshetty U, Engineer R, Deshpande DD, Jamema SV, Vanetti E, Clivio A, Nicolini G, et al. (2008): A treatment planning study comparing volumetric arc modulation with RapidArc and fixed field IMRT for cervix uteri radiotherapy *Radiother Oncol* 89, 180-191

[https://www.eortc.be/services/doc/ctc/CTCAE\\_4.03\\_2010-06-14\\_QuickReference\\_5x7.pdf](https://www.eortc.be/services/doc/ctc/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf); Zugriff am 14.03.2015

Dahl O, Horn A, Mella O (1994): Do acute side-effects during radiotherapy predict tumour response in rectal carcinoma? *Acta Oncol* 33, 409-413

de Azevedo C, Thuler LCS, de Mello MJG, de Oliveira Lima JT, da Fonte ALF, Fontao DFS, Carneiro VCG, Chang TMC, Ferreira CG (2017): Phase II trial of neoadjuvant chemotherapy followed by chemoradiation in locally advanced cervical cancer *Gynecol Oncol* 146, 560-565

Deng X, Han C, Chen S, Xie C, Yi J, Zhou Y, Zheng X, Deng Z, Jin X (2017): Dosimetric benefits of intensity-modulated radiotherapy and volumetric-modulated arc therapy in the treatment of postoperative cervical cancer patients *J Appl Clin Med Phys* 18, 25-31

Doerr W (2015): Radiobiology of tissue reactions *Ann ICRP* 44, 58-68

Doerr W, Hendry JH (2001): Consequential late effects in normal tissues *Radiother Oncol* 61, 223-231

Droege LH, Weber HE, Guhlich M, Leu M, Conradi LC, Gaedcke J, Hennies S, Herrmann MK, Rave-Frank M, Wolff HA (2015): Reduced toxicity in the treatment of



locally advanced rectal cancer: a comparison of volumetric modulated arc therapy and 3D conformal radiotherapy *BMC Cancer* 15, 750

Eifel PJ, Jhingran A, Bodurka DC, Levenback C, Thames H (2002): Correlation of smoking history and other patient characteristics with major complications of pelvic radiation therapy for cervical cancer *J Clin Oncol* 20, 3651-3657

Elit L, Fyles AW, Oliver TK, Devries-About MC, Fung-Kee-Fung M (2010): Follow-up for women after treatment for cervical cancer *Curr Oncol* 17, 65-69

Emami B, Lyman J, Brown A, Coia L, Goitein M, Munzenrider JE, Shank B, Solin LJ, Wesson M (1991): Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 21, 109-122

[http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2017/Ausgaben/34\\_17.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2017/Ausgaben/34_17.pdf?__blob=publicationFile); Zugriff am 24.09.2017

Ferrandina G, Legge F, Fagotti A, Fanfani F, Distefano M, Morganti A, Cellini N, Scambia G (2007): Preoperative concomitant chemoradiotherapy in locally advanced cervical cancer: safety, outcome, and prognostic measures *Gynecol Oncol* 107, S127-132

Folkert MR, Shih KK, Abu-Rustum NR, Jewell E, Kollmeier MA, Makker V, Barakat RR, Alektiar KM (2013): Postoperative pelvic intensity-modulated radiotherapy and concurrent chemotherapy in intermediate- and high-risk cervical cancer *Gynecol Oncol* 128, 288-293

Gadducci A, Barsotti C, Laliscia C, Cosio S, Fanucchi A, Tana R, Fabrini MG (2017): Dose-dense Paclitaxel- and Carboplatin-based Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Surgery or Concurrent Chemo-radiotherapy in Cervical Cancer: a Preliminary Analysis *Anticancer Res* 37, 1249-1255

Gandhi AK, Sharma DN, Rath GK, Julka PK, Subramani V, Sharma S, Manigandan D, Laviraj MA, Kumar S, Thulkar S (2013): Early clinical outcomes and toxicity of intensity modulated versus conventional pelvic radiation therapy for locally advanced cervix carcinoma: a prospective randomized study *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 87, 542-548

Garfinkel L (1985): Overweight and cancer *Ann Intern Med* 103, 1034-1036

Gouy S, Morice P, Narducci F, Uzan C, Martinez A, Rey A, Bentivegna E, Pautier P, Deandreis D, Querleu D, et al. (2013): Prospective multicenter study evaluating the survival of patients with locally advanced cervical cancer undergoing laparoscopic para-

aortic lymphadenectomy before chemoradiotherapy in the era of positron emission tomography imaging *J Clin Oncol* 31, 3026-3033

Green J, Kirwan J, Tierney J, Vale C, Symonds P, Fresco L, Williams C, Collingwood M (2005): Concomitant chemotherapy and radiation therapy for cancer of the uterine cervix *Cochrane Database Syst Rev*, Cd002225

Gregoire V, Mackie TR (2011): State of the art on dose prescription, reporting and recording in Intensity-Modulated Radiation Therapy (ICRU report No. 83) *Cancer Radiother* 15, 555-559

Griesser H, Marquardt, K., Jordan, B., Kühn, W., Neis, K., Neumann, H. H., Bollmann, R., Pöschel, B., Steiner, M., Schenck, U. (2013): Gynäkologische Zytodiagnostik der Zervix: Münchner Nomenklatur III *FRAUENARZT* 11, 1042-1048

Haag P, Hanhart N, Müller M: Gynäkologie und Urologie. Für Studium und Praxis. inkl. Geburtshilfe, Reproduktionsmedizin, Sexualmedizin, Andrologie u. Venerologie; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges und der mündlichen Examina in den Ärztlichen Prüfungen. Medizinische Verlags- und Informationsdienste, Breisach am Rhein 2014

Hall EJ, Wu CS (2003): Radiation-induced second cancers: the impact of 3D-CRT and IMRT *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 56, 83-88

Halperin E, Brady L, Perez C, Wazer D: *Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology*. Wolters Kluwer/ Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia 2013

Hanks GE, Herring DF, Kramer S (1983): Patterns of care outcome studies. Results of the national practice in cancer of the cervix *Cancer* 51, 959-967

Hasselle MD, Rose BS, Kochanski JD, Nath SK, Bafana R, Yashar CM, Hasan Y, Roeske JC, Mundt AJ, Mell LK (2011): Clinical outcomes of intensity-modulated pelvic radiation therapy for carcinoma of the cervix *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 80, 1436-1445

Heeger J: *Bestrahlung von Kopf-Hals-Tumoren mit fluenzmodulierter Radiotherapie (IMRT) Vergleich zweier IMRT-Techniken mit 3D-konformaler Bestrahlung*. Med. Diss. Köln 2013

Hegazy MW, Mahmood RI, Al-Badawi IA, Moftah B, AlHusaini H (2016): Radiotherapy dose escalation with concurrent chemotherapy in locally advanced cervix cancer is feasible *Clin Transl Oncol* 18, 58-64

Hennies S, Hermann RM, Gaedcke J, Grade M, Hess CF, Christiansen H, Wolff HA (2014): Increasing toxicity during neoadjuvant radiochemotherapy as positive prognostic factor for patients with esophageal carcinoma *Dis Esophagus* 27, 146-151

Heron DE, Gerszten K, Selvaraj RN, King GC, Sonnik D, Gallion H, Comerici J, Edwards RP, Wu A, Andrade RS, et al. (2003): Conventional 3D conformal versus intensity-modulated radiotherapy for the adjuvant treatment of gynecologic malignancies: a comparative dosimetric study of dose-volume histograms *Gynecol Oncol* 91, 39-45

Hesselberg G, Fogarty G, Haydu L, Dougheney N, Stricker P (2015): Volumetric Modulated Arc Therapy of the Pelvic Lymph Nodes to the Aortic Bifurcation in Higher Risk Prostate Cancer: Early Toxicity Outcomes *Biomed Res Int* 2015, 696439

Ho CM, Chien TY, Huang SH, Wu CJ, Shih BY, Chang SC (2004): Multivariate analysis of the prognostic factors and outcomes in early cervical cancer patients undergoing radical hysterectomy *Gynecol Oncol* 93, 458-464

Holcomb K, Matthews RP, Chapman JE, Abulafia O, Lee YC, Borges A, Buhl A (1999): The efficacy of cervical conization in the treatment of cervical intraepithelial neoplasia in HIV-positive women *Gynecol Oncol* 74, 428-431

Howell CR, Fontaine K, Ejima K, Ness KK, Cherrington A, Mehta T (2017): Maximum Lifetime Body Mass Index and Mortality in Mexican American Adults: the National Health and Nutrition Examination Survey III (1988-1994) and NHANES 1999-2010 *Prev Chronic Dis* 14, E67

Howley PM (1991): Role of the human papillomaviruses in human cancer *Cancer Res* 51, 5019s-5022s

ICRU: Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy. Report 50. hrsg., Bethesda, USA 1993

ICRU: Prescribing, Recording and Reporting Intensity-Modulated Photon-Beam Therapy (IMRT). Report 83. Bethesda, USA 2010

Irie T, Kigawa J, Minagawa Y, Itamochi H, Sato S, Akeshima R, Terakawa N (2000): Prognosis and clinicopathological characteristics of Ib-IIb adenocarcinoma of the uterine cervix in patients who have had radical hysterectomy *Eur J Surg Oncol* 26, 464-467

Ishii K, Ogino R, Hosokawa Y, Fujioka C, Okada W, Nakahara R, Kawamorita R, Tada T, Hayashi Y, Nakajima T (2015): Whole-pelvic volumetric-modulated arc therapy for high-risk prostate cancer: treatment planning and acute toxicity *J Radiat Res* 56, 141-150

Ishikawa H, Nakanishi T, Inoue T, Kuzuya K (1999): Prognostic factors of adenocarcinoma of the uterine cervix *Gynecol Oncol* 73, 42-46

Isohashi F, Mabuchi S, Yoshioka Y, Seo Y, Suzuki O, Tamari K, Yamashita M, Unno H, Kinose Y, Kozasa K, et al. (2015): Intensity-modulated radiation therapy versus three-dimensional conformal radiation therapy with concurrent nedaplatin-based chemotherapy after radical hysterectomy for uterine cervical cancer: comparison of outcomes, complications, and dose-volume histogram parameters *Radiat Oncol* 10, 180

Jereczek-Fossa BA, Jassem J, Badzio A (2002): Relationship between acute and late normal tissue injury after postoperative radiotherapy in endometrial cancer *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 52, 476-482

Jiang J, Pang H, Liu B, Nasca PC, Zhang B, Wu Y, Han W, Gates M, Lu T, Zou X, et al. (2015): Effects of active, passive, and combined smoking on cervical cancer mortality: a nationwide proportional mortality study in Chinese urban women *Cancer Causes Control* 26, 983-991

Jung EJ, Byun JM, Kim YN, Lee KB, Sung MS, Kim KT, Jeong DH (2017): Cervical Adenocarcinoma Has a Poorer Prognosis and a Higher Propensity for Distant Recurrence Than Squamous Cell Carcinoma *Int J Gynecol Cancer* 27, 1228-1236

Kee CC, Sumarni MG, Lim KH, Selvarajah S, Haniff J, Tee GHH, Gurpreet K, Faudzi YA, Amal NM (2017): Association of BMI with risk of CVD mortality and all-cause mortality *Public Health Nutr* 20, 1226-1234

Kiechle M: Gynäkologie und Geburtshilfe. Urban & Fischer/Elsevier, München 2011

Kirwan JM, Symonds P, Green JA, Tierney J, Collingwood M, Williams CJ (2003): A systematic review of acute and late toxicity of concomitant chemoradiation for cervical cancer *Radiother Oncol* 68, 217-226

Kizer NT, Thaker PH, Gao F, Zigelboim I, Powell MA, Rader JS, Mutch DG, Grigsby PW (2011): The effects of body mass index on complications and survival outcomes in patients with cervical carcinoma undergoing curative chemoradiation therapy *Cancer* 117, 948-956

Klug S, Blettner M (2003): Zervixkarzinom, HPV-Infektion und Screening: Stand der Dinge und Zukunftsperspektiven Dtsch Arztebl International 100, 132-136

Koensgen D, Sehouli J, Belau A, Weiss M, Stope MB, Grokopf V, Eichbaum M, Ledwon P, Lichtenegger W, Zygmunt M, et al. (2017): Clinical Outcome of Neoadjuvant Radiochemotherapy in Locally Advanced Cervical Cancer: Results of an Open Prospective, Multicenter Phase 2 Study of the North-Eastern German Society of Gynecological Oncology Int J Gynecol Cancer 27, 500-506

Kolben TM, Dannecker C, Baltateanu K, Goess C, Starrach T, Semmlinger A, Ditsch N, Gallwas J, Mahner S, Friese K, et al. (2016): HPV Vaccination: Attitude and Knowledge among German Gynecologists Geburtshilfe Frauenheilkd 76, 1074-1080

[https://www.google.de/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwjcuN\\_Cy6HVAhXEbxQKHYE6B-sQFggoMAA&url=https%3A%2F%2Fwww.rki.de%2FDE%2FContent%2FGesundheit%2Fgesundheit%2Fgesundheitsberichterstattung%2FGBEDDownloadsB%2FKID2010.pdf%3F\\_blob%3DpublicationFile&usg=AFQjCNGV6YCTg5cgUns1WOf4ye5eiCAqGw](https://www.google.de/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwjcuN_Cy6HVAhXEbxQKHYE6B-sQFggoMAA&url=https%3A%2F%2Fwww.rki.de%2FDE%2FContent%2FGesundheit%2Fgesundheit%2Fgesundheitsberichterstattung%2FGBEDDownloadsB%2FKID2010.pdf%3F_blob%3DpublicationFile&usg=AFQjCNGV6YCTg5cgUns1WOf4ye5eiCAqGw)  
Zugriff am 25.07.2017

<https://www.krebsinformationsdienst.de/tumorarten/gebaermutterhalskrebs/was-ist-gebaermutterhalskrebs.php#inhalt7>; Zugriff am 24.07.2017

Kry SF, Salehpour M, Followill DS, Stovall M, Kuban DA, White RA, Rosen, II (2005): The calculated risk of fatal secondary malignancies from intensity-modulated radiation therapy Int J Radiat Oncol Biol Phys 62, 1195-1203

Kuhnt T, Richter C, Enke H, Dunst J (1998): Acute radiation reaction and local control in breast cancer patients treated with postmastectomy radiotherapy Strahlenther Onkol 174, 257-261

Kyung MS, Kim HB, Seoung JY, Choi IY, Joo YS, Lee MY, Kang JB, Park YH (2015): Tumor size and lymph node status determined by imaging are reliable factors for predicting advanced cervical cancer prognosis Oncol Lett 9, 2218-2224

Lanciano RM, Martz K, Coia LR, Hanks GE (1991a): Tumor and treatment factors improving outcome in stage III-B cervix cancer Int J Radiat Oncol Biol Phys 20, 95-100

Lanciano RM, Won M, Coia LR, Hanks GE (1991b): Pretreatment and treatment factors associated with improved outcome in squamous cell carcinoma of the uterine cervix: a final report of the 1973 and 1978 patterns of care studies Int J Radiat Oncol Biol Phys 20, 667-676

Lee B, Lee S, Sung J, Yoon M (2014): Radiotherapy-induced secondary cancer risk for breast cancer: 3D conformal therapy versus IMRT versus VMAT J Radiol Prot 34, 325-331

Lee SW, Nam JH, Kim DY, Kim JH, Kim KR, Kim YM, Kim YT (2010): Unfavorable prognosis of small cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix: a retrospective matched case-control study Int J Gynecol Cancer 20, 411-416

LENT SOMA scales for all anatomic sites (1995): Int J Radiat Oncol Biol Phys 31, 1049-1091

Liang MR, Zeng SY, Jiang W, Li L, Zhong ML, Huang OP (2015): TREATMENT AND OUTCOME OF STAGE I A1 SQUAMOUS CARCINOMA OF THE CERVIX: A CLINICOPATHOLOGIC STUDY OF 346 CASES: IGCS-0011 Cervical Cancer Int J Gynecol Cancer 25 Suppl 1, 8

Lim K, Small W, Jr., Portelance L, Creutzberg C, Jurgenliemk-Schulz IM, Mundt A, Mell LK, Mayr N, Viswanathan A, Jhingran A, et al. (2011): Consensus guidelines for delineation of clinical target volume for intensity-modulated pelvic radiotherapy for the definitive treatment of cervix cancer Int J Radiat Oncol Biol Phys 79, 348-355

Liu SP, Huang X, Ke GH, Huang XW (2012): 3D radiation therapy or intensity-modulated radiotherapy for recurrent and metastatic cervical cancer: the Shanghai Cancer Hospital experience PLoS One 7, e40299

Logsdon MD, Eifel PJ (1999): Low dose rate brachytherapy in the treatment of cervical carcinoma Hematol Oncol Clin North Am 13, 577-584

Macchia G, Cilla S, Morganti AG, Deodato F, Legge F, Piermattei A, Chiantera V, Scambia G, Valentini V, Ferrandina G (2014): Adjuvant volumetric-modulated arc therapy with simultaneous integrated boost in endometrial cancer. Planning and toxicity comparison Acta Oncol 53, 251-258

Maciejewski B, Skladowski K, Pilecki B, Taylor JM, Withers RH, Miszczyk L, Zajusz A, Suwinski R (1996): Randomized clinical trial on accelerated 7 days per week fractionation in radiotherapy for head and neck cancer. Preliminary report on acute toxicity Radiother Oncol 40, 137-145

Macleod A, Kitchener HC, Parkin DE, Sarkar T, Miller ID, Mann E, Gordon N, Campbell M (1994): Cervical carcinoma in the Grampian region (1980-1991): a population-based study of survival and cervical cytology history Br J Obstet Gynaecol 101, 797-803

Mancuso S, Smaniotto D, Benedetti Panici P, Favale B, Greggi S, Manfredi R, Margariti PA, Morganti AG, Scambia G, Tortoreto F, et al. (2000): Phase I-II trial of preoperative chemoradiation in locally advanced cervical carcinoma *Gynecol Oncol* 78, 324-328

Mangler MZ, N.; Schneider, A.; Köhler, C.; Marnitz; S. (2013): Aspekte der Therapie des Zervixkarzinoms in Deutschland 2012 – Ergebnisse einer Umfrage unter den deutschen Kliniken für Gynäkologie Geburtshilfe Frauenheilkd 73, 227-238

Mariagrazia D, Anna F, Gabriella F, Francesco F, Daniela S, Giuseppe D, Alessio M, Giovanni S (2005): Preoperative chemoradiotherapy in locally advanced cervical cancer: long-term outcome and complications *Gynecol Oncol* 99, S166-170

Marnitz S, Kohler C, Rauer A, Schneider A, Budach V, Tsunoda A, Mangler M (2014): Patterns of care in patients with cervical cancer 2012: results of a survey among German radiotherapy departments and out-patient health care centers *Strahlenther Onkol* 190, 34-40

Maruthur NM, Bolen SD, Brancati FL, Clark JM (2009): The association of obesity and cervical cancer screening: a systematic review and meta-analysis *Obesity (Silver Spring)* 17, 375-381

Matthews CM, Burke TW, Tornos C, Eifel PJ, Atkinson EN, Stringer CA, Morris M, Silva EG (1993): Stage I cervical adenocarcinoma: prognostic evaluation of surgically treated patients *Gynecol Oncol* 49, 19-23

Mazzola R, Ricchetti F, Fiorentino A, Levra NG, Fersino S, Di Paola G, Ruggieri R, Alongi F (2017): Weekly Cisplatin and Volumetric-Modulated Arc Therapy With Simultaneous Integrated Boost for Radical Treatment of Advanced Cervical Cancer in Elderly Patients: Feasibility and Clinical Preliminary Results *Technol Cancer Res Treat* 16, 310-315

Montana GS, Fowler WC, Varia MA, Walton LA, Mack Y (1985): Analysis of results of radiation therapy for Stage II carcinoma of the cervix *Cancer* 55, 956-962

Montana GS, Martz KL, Hanks GE (1991): Patterns and sites of failure in cervix cancer treated in the U.S.A. in 1978 *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 20, 87-93

Moreno V, Bosch FX, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV, Walboomers JM, Herrero R, Franceschi S (2002): Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study *Lancet* 359, 1085-1092

[www.bvf-nordrhein.de/pdf/downloads/10/Muenchner\\_Nomenklatur\\_III.pdf](http://www.bvf-nordrhein.de/pdf/downloads/10/Muenchner_Nomenklatur_III.pdf); Zugriff am 24.07.2017

Mundt AJ, Lujan AE, Rotmensch J, Waggoner SE, Yamada SD, Fleming G, Roeske JC (2002): Intensity-modulated whole pelvic radiotherapy in women with gynecologic malignancies *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 52, 1330-1337

Munger K, Phelps WC, Bubb V, Howley PM, Schlegel R (1989): The E6 and E7 genes of the human papillomavirus type 16 together are necessary and sufficient for transformation of primary human keratinocytes *J Virol* 63, 4417-4421

Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV, Snijders PJ, Meijer CJ (2003): Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer *N Engl J Med* 348, 518-527

Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Tafur L, Izarzugaza I, Gili M, Viladiu P, Navarro C, Martos C, Ascunce N, et al. (1992): The causal link between human papillomavirus and invasive cervical cancer: a population-based case-control study in Colombia and Spain *Int J Cancer* 52, 743-749

Nakanishi T, Ishikawa H, Suzuki Y, Inoue T, Nakamura S, Kuzuya K (2000): A comparison of prognoses of pathologic stage Ib adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the uterine cervix *Gynecol Oncol* 79, 289-293

Obermair A, Wanner C, Bilgi S, Speiser P, Reisenberger K, Kaider A, Kainz C, Leodolter S, Breitenacker G, Gitsch G (1998): The influence of vascular space involvement on the prognosis of patients with stage IB cervical carcinoma: correlation of results from hematoxylin and eosin staining with results from immunostaining for factor VIII-related antigen *Cancer* 82, 689-696

[https://eliph.klinikum.uni-heidelberg.de/pdf/OTD\\_P7.pdf](https://eliph.klinikum.uni-heidelberg.de/pdf/OTD_P7.pdf); Zugriff am 24.07.2017

Osann K, Hsieh S, Nelson EL, Monk BJ, Chase D, Cella D, Wenzel L (2014): Factors associated with poor quality of life among cervical cancer survivors: implications for clinical care and clinical trials *Gynecol Oncol* 135, 266-272

Otto K (2008): Volumetric modulated arc therapy: IMRT in a single gantry arc *Med Phys* 35, 310-317

Peach MS, Showalter TN, Ohri N (2015): Systematic Review of the Relationship between Acute and Late Gastrointestinal Toxicity after Radiotherapy for Prostate Cancer *Prostate Cancer* 2015, 624736



Pecorelli S (2009): Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium *Int J Gynaecol Obstet* 105, 103-104

Perez CA, Breaux S, Bedwinek JM, Madoc-Jones H, Camel HM, Purdy JA, Walz BJ (1984): Radiation therapy alone in the treatment of carcinoma of the uterine cervix. II. Analysis of complications *Cancer* 54, 235-246

Piver MS, Rutledge F, Smith JP (1974): Five classes of extended hysterectomy for women with cervical cancer *Obstet Gynecol* 44, 265-272

Plummer M, Herrero R, Franceschi S, Meijer CJ, Snijders P, Bosch FX, de Sanjose S, Munoz N (2003): Smoking and cervical cancer: pooled analysis of the IARC multi-centric case-control study *Cancer Causes Control* 14, 805-814

Popescu CC, Olivotto IA, Beckham WA, Ansbacher W, Zavgorodni S, Shaffer R, Wai ES, Otto K (2010): Volumetric modulated arc therapy improves dosimetry and reduces treatment time compared to conventional intensity-modulated radiotherapy for locoregional radiotherapy of left-sided breast cancer and internal mammary nodes *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 76, 287-295

Portelance L, Chao KS, Grigsby PW, Bennet H, Low D (2001): Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) reduces small bowel, rectum, and bladder doses in patients with cervical cancer receiving pelvic and para-aortic irradiation *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 51, 261-266

Regnier A, Ulbrich J, Münch S, Oechsner M, Wilhelm D, Combs SE, Habermehl D (2017): Comparative Analysis of Efficacy, Toxicity, and Patient-Reported Outcomes in Rectal Cancer Patients Undergoing Preoperative 3D Conformal Radiotherapy or VMAT *Frontiers in Oncology* 7

Renard-Oldrini S, Brunaud C, Huger S, Marchesi V, Tournier-Rangeard L, Bouzid D, Harter V, Peiffert D (2012): [Dosimetric comparison between the intensity modulated radiotherapy with fixed field and Rapid Arc of cervix cancer] *Cancer Radiother* 16, 209-214

Richter J: *Strahlenphysik für die Radioonkologie. Inverse Planung und Bestrahlungstechniken mit intensitätsmodulierten Feldern.* Thieme, Stuttgart 1998

[http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Gebaermutterhalskrebs/gebaermutterhalskrebs\\_node.html](http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Gebaermutterhalskrebs/gebaermutterhalskrebs_node.html); Zugriff am 24.07.2017

Roeske JC, Lujan A, Rotmensch J, Waggoner SE, Yamada D, Mundt AJ (2000): Intensity-modulated whole pelvic radiation therapy in patients with gynecologic malignancies *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 48, 1613-1621

Roman LD, Felix JC, Muderspach LI, Varkey T, Burnett AF, Qian D, Morrow CP (1998): Influence of quantity of lymph-vascular space invasion on the risk of nodal metastases in women with early-stage squamous cancer of the cervix *Gynecol Oncol* 68, 220-225

Rosa DD, Medeiros LR, Edelweiss MI, Pohlmann PR, Stein AT (2012): Adjuvant platinum-based chemotherapy for early stage cervical cancer *Cochrane Database Syst Rev*, Cd005342

Roszak A, Warenczak-Florczak Z, Bratos K, Milecki P (2012): Incidence of radiation toxicity in cervical cancer and endometrial cancer patients treated with radiotherapy alone versus adjuvant radiotherapy *Rep Pract Oncol Radiother* 17, 332-338

Rubin P, Constine LS, 3rd, Fajardo LF, Phillips TL, Wasserman TH (1995): EORTC Late Effects Working Group. Overview of late effects normal tissues (LENT) scoring system *Radiother Oncol* 35, 9-10

Runxiao L, Yankun C, Lan W (2016): A pilot study of volumetric-modulated arc therapy for malignant pleural mesothelioma *J Appl Clin Med Phys* 17, 139-144

[www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-033OL1\\_S3\\_Zervixkarzinom\\_2014-10.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-033OL1_S3_Zervixkarzinom_2014-10.pdf);  
Zugriff am 14.08.2017

Salihi R, Leunen K, Moerman P, Amant F, Neven P, Vergote I (2017): Neoadjuvant Weekly Paclitaxel-Carboplatin Is Effective in Stage I-II Cervical Cancer *Int J Gynecol Cancer* 27, 1256-1260

Schiffman M, Wentzensen N, Wacholder S, Kinney W, Gage JC, Castle PE (2011): Human papillomavirus testing in the prevention of cervical cancer *J Natl Cancer Inst* 103, 368-383

Schmidt-Matthiesen H, Fournier D, Schauf B: Gynäkologie und Geburtshilfe. Lehrbuch für Studium und Praxis. . Schattauer, Stuttgart 2005

Schneider A, Dürst M, Klug J, Kaufmann A, Jochmus I, Gissmann L (2001): Epidemiologie, Ätiologie und Prävention des Zervixkarzinoms *Der Onkologe* 7, 814-826

Schultheiss TE, Lee WR, Hunt MA, Hanlon AL, Peter RS, Hanks GE (1997): Late GI and GU complications in the treatment of prostate cancer *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 37, 3-11

Scott SC, Goldberg MS, Mayo NE (1997): Statistical assessment of ordinal outcomes in comparative studies *J Clin Epidemiol* 50, 45-55

Seegenschmiedt M, Müller R, Höffken K, Junginger T, Sauer H (2000): LENT-SOMA-Kriterien: Interdisziplinäre Bewertung von langfristigen Therapiefolgen in der Onkologie *Dtsch Arztebl International* 97, 2395-2401

Sehouli J, Lichtenegger W (2006): Aktuelles Management des Zervixkarzinoms *Der Gynäkologe* 39, 379-394

Sevin BU, Nadji M, Lampe B, Lu Y, Hilsenbeck S, Koechli OR, Averette HE (1995): Prognostic factors of early stage cervical cancer treated by radical hysterectomy *Cancer* 76, 1978-1986

Shimada M, Kigawa J, Nishimura R, Yamaguchi S, Kuzuya K, Nakanishi T, Suzuki M, Kita T, Iwasaka T, Terakawa N (2006): Ovarian metastasis in carcinoma of the uterine cervix *Gynecol Oncol* 101, 234-237

Sinn H, Wagner G, Wittekind C: *Organspezifische Tumordokumentation*. hrsg. Deutsche Krebsgesellschaft e.V., Heidelberg 2007

Small W, Jr., Mell LK, Anderson P, Creutzberg C, De Los Santos J, Gaffney D, Jhingran A, Portelance L, Schefter T, Iyer R, et al. (2008): Consensus guidelines for delineation of clinical target volume for intensity-modulated pelvic radiotherapy in postoperative treatment of endometrial and cervical cancer *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 71, 428-434

Stacey R, Green JT (2014): Radiation-induced small bowel disease: latest developments and clinical guidance *Ther Adv Chronic Dis* 5, 15-29

Stanic S, Mayadev JS (2013): Tolerance of the small bowel to therapeutic irradiation: a focus on late toxicity in patients receiving para-aortic nodal irradiation for gynecologic malignancies *Int J Gynecol Cancer* 23, 592-597

Stuyck C, Wegge M, Bulens P, Joye I, Haustermans K (2017): Moderate dose escalation with volumetric modulated arc therapy improves outcome in rectal cancer *Acta Oncologica* 56, 1501-1506

Takeda N, Sakuragi N, Takeda M, Okamoto K, Kuwabara M, Negishi H, Oikawa M, Yamamoto R, Yamada H, Fujimoto S (2002): Multivariate analysis of histopathologic prognostic factors for invasive cervical cancer treated with radical hysterectomy and systematic retroperitoneal lymphadenectomy *Acta Obstet Gynecol Scand* 81, 1144-1151

Tamaki T, Ohno T, Noda SE, Kato S, Nakano T (2015): Filling the gap in central shielding: three-dimensional analysis of the EQD2 dose in radiotherapy for cervical cancer with the central shielding technique *J Radiat Res* 56, 804-810

Tay SK, Tan LK (1998): Outcome of early cervical carcinoma treated by Wertheim hysterectomy with selective postoperative radiotherapy *Ann Acad Med Singapore* 27, 613-617

Tehrany N, Kitz J, Rave-Frank M, Lorenzen S, Li L, Kuffer S, Hess CF, Burfeind P, Reichardt HM, Canis M, et al. (2015): High-grade acute organ toxicity and p16(INK4A) expression as positive prognostic factors in primary radio(chemo)therapy for patients with head and neck squamous cell carcinoma *Strahlenther Onkol* 191, 566-572

Teoh M, Clark CH, Wood K, Whitaker S, Nisbet A (2011): Volumetric modulated arc therapy: a review of current literature and clinical use in practice *Br J Radiol* 84, 967-996

Tsai CS, Lai CH, Wang CC, Chang JT, Chang TC, Tseng CJ, Hong JH (1999): The prognostic factors for patients with early cervical cancer treated by radical hysterectomy and postoperative radiotherapy *Gynecol Oncol* 75, 328-333

[http://radioonkologie.uniklinikum-leipzig.de/radioonko.site,postext,suche,a\\_id,1043.html#Stadien](http://radioonkologie.uniklinikum-leipzig.de/radioonko.site,postext,suche,a_id,1043.html#Stadien); Zugriff am 25.07.2017

Vale, Nightingale A, Spera N, Whelan A, Hanley B, Tierney JF (2010): Late complications from chemoradiotherapy for cervical cancer: reflections from cervical cancer survivors 10 years after the national cancer institute alert *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 22, 588-589

Vale, Tierney J, Stewart L, Brady M, Dinshaw K, Jakobsen A, Parmar M, Thomas G, Trimble T, Alberts D, et al. (2008): Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 18 randomized trials *J Clin Oncol* 26, 5802-5812

van de Bunt L, van der Heide UA, Ketelaars M, de Kort GA, Jurgenliemk-Schulz IM (2006): Conventional, conformal, and intensity-modulated radiation therapy treatment planning of external beam radiotherapy for cervical cancer: The impact of tumor regression *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 64, 189-196

Vandecasteele K, Makar A, Van den Broecke R, Delrue L, Denys H, Lambein K, Lambert B, van Eijkeren M, Tummers P, De Meerleer G (2012a): Intensity-modulated arc therapy with cisplatin as neo-adjuvant treatment for primary irresectable cervical cancer. Toxicity, tumour response and outcome *Strahlenther Onkol* 188, 576-581

Vandecasteele K, Tummers P, Makar A, van Eijkeren M, Delrue L, Denys H, Lambert B, Beerens AS, Van den Broecke R, Lambein K, et al. (2012b): Postoperative intensity-modulated arc therapy for cervical and endometrial cancer: a prospective report on toxicity *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 84, 408-414

Verellen D, Vanhavere F (1999): Risk assessment of radiation-induced malignancies based on whole-body equivalent dose estimates for IMRT treatment in the head and neck region *Radiother Oncol* 53, 199-203

Verma J, Sulman EP, Jhingran A, Tucker SL, Rauch GM, Eifel PJ, Klopp AH (2014): Dosimetric predictors of duodenal toxicity after intensity modulated radiation therapy for treatment of the para-aortic nodes in gynecologic cancer *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 88, 357-362

Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, Snijders PJ, Peto J, Meijer CJ, Munoz N (1999): Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide *J Pathol* 189, 12-19

Weber HE, Droege LH, Hennies S, Herrmann MK, Gaedcke J, Wolff HA (2015): Volumetric intensity-modulated arc therapy vs. 3-dimensional conformal radiotherapy for primary chemoradiotherapy of anal carcinoma: Effects on treatment-related side effects and survival *Strahlenther Onkol* 191, 827-834

Wedlake LJ, Thomas K, Lalji A, Blake P, Khoo VS, Tait D, Andreyev HJ (2010): Predicting late effects of pelvic radiotherapy: is there a better approach? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 78, 1163-1170

Weiss E, Hirnle P, Arnold-Bofinger H, Hess CF, Bamberg M (1999): Therapeutic outcome and relation of acute and late side effects in the adjuvant radiotherapy of endometrial carcinoma stage I and II *Radiother Oncol* 53, 37-44

Weiss E, Richter S, Krauss T, Metzethin SI, Hille A, Pradier O, Siekmeyer B, Vorwerk H, Hess CF (2003): Conformal radiotherapy planning of cervix carcinoma: differences in the delineation of the clinical target volume. A comparison between gynaecologic and radiation oncologists *Radiother Oncol* 67, 87-95

Werner-Wasik M, Schmid CH, Bornstein L, Ball HG, Smith DM, Madoc-Jones H (1995): Prognostic factors for local and distant recurrence in stage I and II cervical carcinoma *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 32, 1309-1317

Westphalen K: Prognostische Wertigkeit des Lymphknotenstatus beim operierten Zervixkarzinom. Med. Diss. Berlin 2011

Weyerstahl T, Stauber M: Gynäkologie und Geburtshilfe. Mit Filmen zu Spontangeburt und Sectio online. Thieme, Stuttgart 2013

Wolff HA, Bosch J, Jung K, Overbeck T, Hennies S, Matthias C, Hess CF, Roedel RM, Christiansen H (2010a): High-grade acute organ toxicity as positive prognostic factor in primary radio(chemo)therapy for locally advanced, inoperable head and neck cancer *Strahlenther Onkol* 186, 262-268

Wolff HA, Conradi LC, Schirmer M, Beissbarth T, Sprenger T, Rave-Frank M, Hennies S, Hess CF, Becker H, Christiansen H, et al. (2011c): Gender-specific acute organ toxicity during intensified preoperative radiochemotherapy for rectal cancer *Oncologist* 16, 621-631

Wolff HA, Gaedcke J, Jung K, Hermann RM, Rothe H, Schirmer M, Liersch T, Herrmann MK, Hennies S, Rave-Frank M, et al. (2010b): High-grade acute organ toxicity during preoperative radiochemotherapy as positive predictor for complete histopathologic tumor regression in multimodal treatment of locally advanced rectal cancer *Strahlenther Onkol* 186, 30-35

Wolff HA, Raus I, Jung K, Schuler P, Herrmann MK, Hennies S, Vorwerk H, Hille A, Hess CF, Christiansen H (2011b): High-grade acute organ toxicity as a positive prognostic factor in primary radiochemotherapy for anal carcinoma *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 79, 1467-1478

Wong AS, Li WH, Cheung TH (2016): Predictive factors for residual disease in hysterectomy specimens after conization in early-stage cervical cancer *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 199, 21-26

Yamamoto R, Okamoto K, Yukiharu T, Kaneuchi M, Negishi H, Sakuragi N, Fujimoto S (2001): A study of risk factors for ovarian metastases in stage Ib-IIIb cervical carcinoma and analysis of ovarian function after a transposition *Gynecol Oncol* 82, 312-316

Zaino RJ, Ward S, Delgado G, Bundy B, Gore H, Fetter G, Ganjei P, Fraenhoffer E (1992): Histopathologic predictors of the behavior of surgically treated stage IB

squamous cell carcinoma of the cervix. A Gynecologic Oncology Group study *Cancer* 69, 1750-1758

## **Danksagung**



# Lebenslauf