

Evaluation der therapeutischen Ergebnisse der definitiven Radiochemotherapie des Zervixkarzinoms unter besonderer Berücksichtigung der Knochenmarkstoxizität

Christina Maria Kormann

Vollständiger Abdruck der von der TUM School of Medicine and Health der Technischen
Universität München zur Erlangung einer
Doktorin der Medizin (Dr. med.)
genehmigten Dissertation.

Vorsitz: apl. Prof. Dr. Bernhard Haslinger

Prüfende der Dissertation:

1. Prof. Dr. Stephanie E. Combs
2. apl. Prof. Dr. Daniel-Frédéric Habermehl

Die Dissertation wurde am 29.04.2024 bei der Technischen Universität München eingereicht
und durch die TUM School of Medicine and Health am 09.10.2024 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Material und Methoden	8
2.1	Patientencharakteristik	8
2.2	Erfassung der Daten.....	8
2.3	Statistik	13
3	Ergebnisse	14
3.1	Patienten- und Tumorcharakteristik	14
3.2	Bildgebung.....	16
3.2.1	Planungs-CT.....	16
3.2.2	MRT	16
3.2.3	CT	16
3.2.4	PET-CTs.....	17
3.2.5	Conebeam-CTs	18
3.3	Bestrahlungstechnik und -fraktionierung.....	19
3.3.1	Perkutane Radiotherapie	19
3.3.2	Brachytherapie	21
3.4	Chemotherapie (simultan)	22
3.5	Risikoorgane.....	23
3.5.1	Perkutane Bestrahlung.....	23
3.5.2	Brachytherapie	28
3.6	Akut- und Spättoxizität.....	29
3.6.1	Akuttoxizität	30
3.6.2	Spättoxizität.....	31
3.6.3	Δ GTV.....	32

3.6.4	Korrelation zwischen Blutwerten und Dosen auf Beckenknochen bzw. Femurköpfe	32
3.6.5	Korrelation zwischen urogenitalen Akut-Toxizitäten und Dosen auf Nieren sowie Blase	41
3.6.6	Korrelation zwischen Akuttoxizität Diarrhoe und Dosen auf den Darm	44
3.7	Überleben	47
3.7.1	Patienten- und Tumorcharakteristik	48
3.7.2	Umplanung	52
3.7.3	Brachytherapie	53
3.7.4	Chemotherapie	54
3.7.5	Hämoglobin-Wert	56
3.8	Progressionsfreies Überleben	57
3.8.1	Patienten- und Tumorcharakteristik	58
3.8.2	Umplanung	62
3.8.3	Brachytherapie	63
3.8.4	Chemotherapie	64
3.8.5	Hämoglobin-Wert	66
3.9	Lebensqualität	67
3.9.1	QLQ-C30	67
3.9.2	QLQ-CX24	68
4	Diskussion	69
4.1	Einordnung von Gesamtüberleben und progressionsfreiem Überleben	69
4.1.1	Einfluss der Histologie auf onkologische Endpunkte	70
4.1.2	Einfluss des Metastasierungsstadiums auf onkologische Endpunkte	70
4.1.3	Einfluss von Bestrahlungstechnik und -fraktionierung auf onkologische Endpunkte	71
4.1.4	Einfluss von Umplanungen auf onkologische Endpunkte	72

4.1.5	Einfluss des Chemotherapie-Schemas auf Toxizitäten sowie onkologische Endpunkte	73
4.2	Einfluss von Bildgebung auf Therapieplanung und -durchführung	75
4.3	Akut- und Spät-Toxizitäten	77
4.3.1	Einordnung der Akut-Toxizitäten in die Literatur	77
4.3.2	Einordnung der Spät-Toxizitäten in die Literatur	78
4.3.3	Korrelation zwischen Blutwerten und Dosen auf Beckenknochen bzw. Femurköpfe	80
4.3.4	Korrelation zwischen urogenitalen Akut-Toxizitäten und Dosen auf Nieren sowie Blase	84
4.3.5	Korrelation zwischen Akuttoxizität Diarrhoe und Dosen auf den Darm	84
4.4	Lebensqualität	86
5	Schlussfolgerung	90
6	Literaturverzeichnis	91
7	Anhang	98
7.1	QLQ-C30	98
7.2	QLQ-CX24	100

Abkürzungsverzeichnis

AUC2	area under the curve
BED	biologisch effektive Dosis
BT	Brachytherapie
CBCT	Conebeam-Computertomographie
CIN	cervikale intraepitheliale Neoplasie
CT	Computertomographie
CTC	common toxicity criteria
CTV	Clinical Target Volume
DVH	Dosis-Volumen-Histogramm
EBRT	external beam radiotherapy - perkutane Radiotherapie
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
GEC-ESTRO	Groupe Européen de Curiethérapie und European Society for Radiotherapy & Oncology
GTV	gross target volume
Gy	Gray
HPV	Humanes Papillomavirus
IGRT	image-guided-radiotherapy
IMRT	intensity modulated radiotherapy
LK	Lymphknoten
MRT	Magnetresonanztomographie
OAR	organs at risk - Risikoorgane
OAS	overall survival - Gesamtüberleben
Pap	Papanicolaou
PET-CT	Positronen-Emissions-Tomographie
PFS	progressionfree survival - progressionsfreies Überleben
PTV	Planning Target Volume
QLQ	Quality of Life Questionnaire - Lebensqualitätsbögen
RCT	Radiochemotherapie
Rdl	Klinikum Rechts der Isar
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SIB	simultan integrierter Boost
swIMRT	sliding window intensity modulated radiotherapy
TOMO	Tomotherapie
ÜL	Überleben
VMAT	volume modulated arc-therapy
WHO	World Health Organisation

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Tumorausbreitung nach TNM-Klassifikation.....	14
Tabelle 2: Patientencharakteristik.....	15
Tabelle 3: Bildgebung vor und während der RT sowie vor und während der BT	17
Tabelle 4: Anzahl der Conebeam-CTs	18
Tabelle 5: Bestrahlungsdosen in Gy pro Patientin in der perkutanen Radiotherapie	20
Tabelle 6: Bestrahlungsdosen in Gy pro Patientin in der Brachytherapie	21
Tabelle 7: Übersicht über die Chemotherapieschemata	22
Tabelle 8: Dosen in Gy auf die Blase	23
Tabelle 9: Dosen in Gy auf die rechte Niere.....	24
Tabelle 10: Dosen in Gy auf die linke Niere	24
Tabelle 11: Dosen in Gy auf den Dünndarm	25
Tabelle 12: Dosen in Gy auf das Rektum	25
Tabelle 13: Dosen in Gy auf das Sigmoid	26
Tabelle 14: Dosen in Gy auf den rechten Femurkopf.....	26
Tabelle 15: Dosen in Gy auf den linken Femurkopf	27
Tabelle 16: Dosen in Gy auf das Becken	27
Tabelle 17: EQD2 der OARs unter Brachytherapie.....	28
Tabelle 18: Akute Nebenwirkungen nach CTC -Klassifikation Version 4.0 (Mehrfachnennung)	30
Tabelle 19: Spättoxizität nach RTOG-Klassifikation (Mehrfachnennung).....	31
Tabelle 20: Korrelation (Pearson) für Blutwerte und Dosen auf das Becken	33
Tabelle 21: Korrelation (Pearson) für Blutwerte und Dosen auf den linken Femurkopf	34
Tabelle 22: Korrelation (Pearson) für Blutwerte und Dosen auf den rechten Femurkopf.....	35
Tabelle 23: Korrelation (Spearman-Rho) für Blutwerte und Dosen auf das Becken	36
Tabelle 24: Korrelation (Spearman-Rho) für Blutwerte und Dosen auf den linken Femurkopf	37

Tabelle 25: Korrelation (Spearman-Rho) für Blutwerte und Dosen auf den rechten Femurkopf	37
Tabelle 26: Korrelation (Spearman-Rho) für Blutwerte und Dosen auf das Becken (ohne paraaortale Bestrahlung).....	39
Tabelle 27: Korrelation (Spearman-Rho) für Blutwerte und Dosen auf den linken Femurkopf (Ohne paraaortale Bestrahlung)	40
Tabelle 28: Korrelation (Spearman-Rho) für Blutwerte und Dosen auf den rechten Femurkopf (ohne paraaortale Bestrahlung)	41
Tabelle 29. Korrelation (Spearman-Rho) für urogenitale Akuttoxizitäten und Dosen auf die Blase.....	42
Tabelle 30: Korrelation (Spearman-Rho) für urogenitale Akuttoxizitäten und Dosen auf die Nieren	44
Tabelle 31: Korrelation (Spearman-Rho) für Akuttoxizität Diarrhoe und Dosen auf den Darm	46
Tabelle 32: Ergebnisse des QLQ-C30.....	67
Tabelle 33: Ergebnisse des QLQ-CX24	68
Tabelle 34: Vergleich des Outcomes verschiedener Studien	71
Tabelle 35: Vergleich der Akut-Toxizitäten der verschiedenen Studien	78
Tabelle 36: Vergleich der Spät-Toxizitäten der verschiedenen Studien.....	79
Tabelle 37: empfohlene Dosisrestriktionen für das Knochenmark.....	83
Tabelle 38: Vergleich der Studien hinsichtlich QLQ-C30, Mittelwert \pm Standardabweichung	88
Tabelle 39: Vergleich der Studien hinsichtlich QLQ-CX24; Mittelwert \pm Standardabweichung	89

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Möglichkeiten der primären Therapie des Zervixkarzinoms	3
Abbildung 2: Gesamtüberleben	47
Abbildung 3: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Alter	48
Abbildung 4: Überleben in Abhängigkeit von der Histologie	49
Abbildung 5: Überleben in Abhängigkeit vom grading	50
Abbildung 6: Überleben in Abhängigkeit von der FIGO-Klassifikation.....	51
Abbildung 7: Überleben in Abhängigkeit von der Umplanung	52
Abbildung 8: Überleben in Abhängigkeit von der Durchführung einer Brachytherapie	53
Abbildung 9: Überleben in Abhängigkeit von der Durchführung einer Chemotherapie	54
Abbildung 10: Überleben in Abhängigkeit vom Chemotherapie-Schema	55
Abbildung 11: Überleben in Abhängigkeit vom Hämoglobin-Wert.....	56
Abbildung 12: Gesamt-Progressionsfreies Überleben	57
Abbildung 13: PFS in Abhängigkeit vom Alter	58
Abbildung 14: PFS in Abhängigkeit von der Histologie	59
Abbildung 15: PFS in Abhängigkeit vom Grading	60
Abbildung 16: PFS in Abhängigkeit vom FIGO-Stadium.....	61
Abbildung 17: PFS in Abhängigkeit von der Umplanung	62
Abbildung 18: PFS in Abhängigkeit von der Durchführung einer Brachytherapie	63
Abbildung 19: PFS in Abhängigkeit von der Durchführung einer Chemotherapie.....	64
Abbildung 20: PFS in Abhängigkeit vom Chemotherapie-Schema.....	65
Abbildung 21: PFS in Abhängigkeit vom Hämoglobin-Wert.....	66

1 Einleitung

Nach Untersuchungen der World-Health-Organization (WHO) ist das Zervixkarzinom das vierthäufigste (6,6%) Karzinom der Frau weltweit. (Jemal et al., 2011; World-Health-Organization, 2019). In Deutschland betrug laut dem Zentrum für Krebsregisterdaten 2020 die standardisierte Erkrankungsrate 9,6/100.000 Einwohner. Mit diesen Zahlen lag das Zervixkarzinom im Jahr 2020 auf Platz 12 (2,0%) der Krebsneuerkrankungen und auf Platz 16 (1,5%) der Krebssterbefälle der Frau. Das mittlere Erkrankungsalter bei einem invasiven Karzinom beträgt 53 Jahre. (Robert-Koch-Institut, 2023)

Bevorzugt entsteht das Zervixkarzinom in der Transformationszone der Zervix des Uterus. Hierbei handelt es sich um den Bereich, in dem das Plattenepithel der Vagina in das drüsenreiche Zylinderepithel des Uterus übergeht. An solchen Übergangszonen zwischen verschiedenen Epithelien entstehen oft Zellveränderungen. Mit 75-90% ist das Plattenepithelkarzinom der häufigste histologische Subtyp, etwa 10% der Karzinome sind Adenokarzinome. Selten treten auch andere histologische Typen auf. Hierbei gilt das neuroendokrine Karzinom als prognostisch ungünstig, ebenso wie das klarzellige bzw. serös-papilläre Karzinom. (Lasch & Fillenberg, 2017)

Das invasive Zervixkarzinom entwickelt sich aus einer cervikalen intraepithelialen Neoplasie (CIN), die die Basalmembran noch nicht überschreitet. Das invasive Zervixkarzinom kann nach zwei Klassifikationen eingeteilt werden. Zum einen gibt es die TNM-Klassifikation, welche die Ausbreitung des Primärtumors (T-Stadium), den Befall der regionären Lymphknoten (N-Status) und die Fernmetastasierung (M-Stadium) dokumentiert. Zum anderen kommt die Klassifikation der Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO-Klassifikation) zum Einsatz, die speziell für gynäkologische Tumoren entwickelt wurde und sich an der TNM-Klassifikation orientiert. (Wittekind & Wagner, 1997) Die lymphogene Metastasierung erfolgt primär in pelvine und iliakale Lymphknoten (LK). Im weiteren Verlauf werden paraaortale und letztlich auch mediastinale und supraklavikuläre LK befallen. Die hämatogene Metastasierung betrifft unter anderem Skelett, Lunge und Leber. (Kurman R.J., Carcangiu M.L., Herrington C.S., & R.H., 2014; Lasch & Fillenberg, 2017)

Als mögliche Risikofaktoren für die Entstehung eines Zervixkarzinom werden unter anderem folgende Faktoren genannt:

- Infektion mit den Hochrisiko-Typen 16 und 18 des Humanen Papillomavirus (HPV)
- viele Geschlechtspartner
- früher erster Sexualkontakt
- viele Geburten
- Einnahme von Kontrazeptiva über einen langen Zeitraum

(Berrington de González, Sweetland, & Green, 2004; Lasch & Fillenberg, 2017)

Während eine Erkrankung im frühen Stadium meist symptomfrei bleibt, stellen sich Patientinnen mit einem fortgeschrittenen Zervixkarzinom oft mit spontanen oder im Rahmen des Geschlechtsverkehrs verursachten vaginalen Blutungen vor. Durch Kompression umliegender Strukturen können Schmerzen bzw. Komplikationen wie bspw. Harnaufstau verursacht werden. (Lasch & Fillenberg, 2017)

Über die Hälfte aller invasiven Karzinome wird im Rahmen des seit 1971 bestehenden Screening-Programms mithilfe eines Papanicolaou-Abstrich (Pap-Abstrich) in einem frühen Stadium (T1) entdeckt und kann der operativen Therapie zugeführt werden. Für die Patientinnen, deren Diagnose nicht in diesem frühen Stadium erfolgt, ist ab dem FIGO-Stadium IIB die Radiochemotherapie (RCT) die Leitlinien-gemäße Therapie der Wahl. (Koh et al., 2019; Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft & AWMF), 2022; Robert-Koch-Institut, 2023)

Die finale Entscheidung, welche Therapie eine Patientin erhält, sollte laut der S3-Leitlinie des Leitlinienprogramms Onkologie „unter Berücksichtigung folgender Faktoren erfolgen:

- des Allgemeinzustands (bei hoher Komorbidität),
- der Lebenssituation der Patientin,
- des klinisch/histologisch definierten Stadiums der Erkrankung,
- des Menopausenstatus,
- des potentiellen Kinderwunschs,
- der Kurz- und Langzeitfolgen der verschiedenen Therapiemöglichkeiten,
- etwaiger Risikofaktoren.“

(Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft & AWMF), 2022)

Hier wird bereits deutlich, dass es bei der Wahl des Therapiekonzeptes zahlreiche Aspekte zu berücksichtigen gibt.

Nachfolgende Grafik aus der S3-Leitlinie soll einen kurzen Überblick über die Möglichkeiten der primären Therapie des Zervixkarzinoms geben.

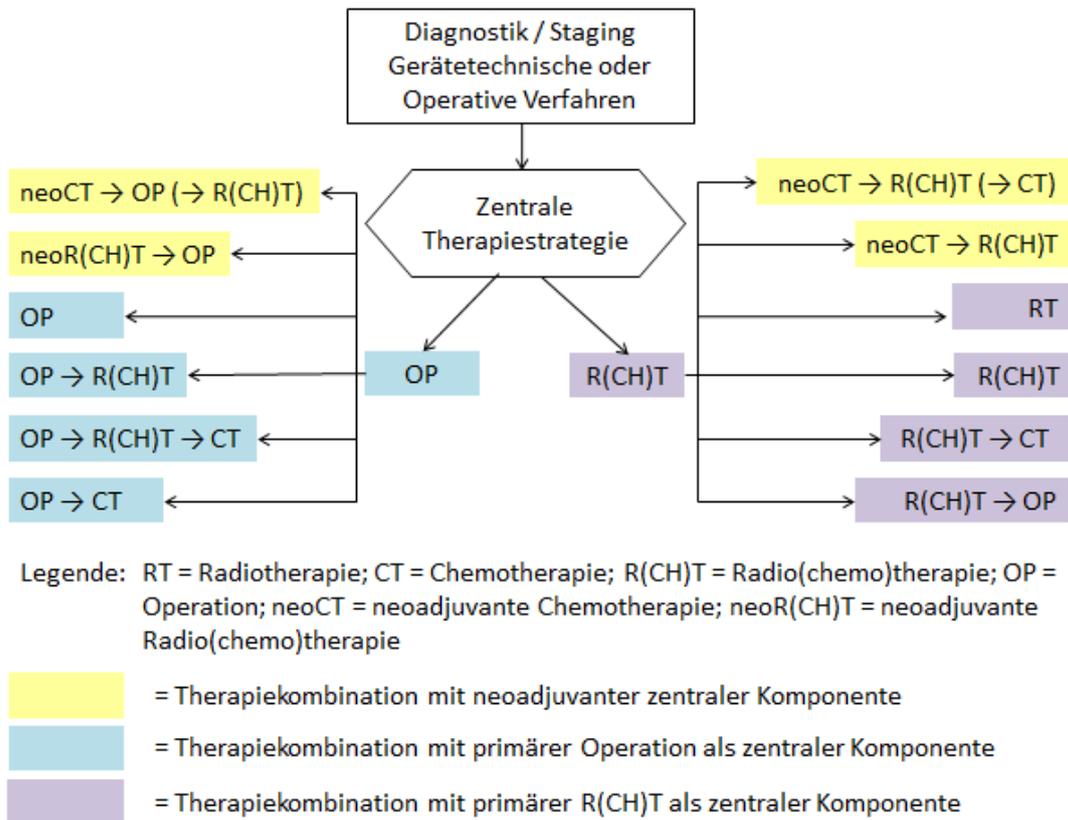


ABBILDUNG 1: MÖGLICHKEITEN DER PRIMÄREN THERAPIE DES ZERVIXKARZINOMS

Abbildung basiert auf: S3-Leitlinie Version 1.0, S.89 (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft & AWMF), 2022)

Da das Zervixkarzinom prinzipiell gut auf Strahlentherapie anspricht, ist die strahlentherapeutische Behandlung des fortgeschrittenen Zervixkarzinoms mittlerweile Standard. Diese Behandlung setzt sich in der Primärsituation aus der perkutanen Bestrahlung (External Beam Radiotherapy – EBRT) und der Brachytherapie (BT) zusammen. Bei der Strahlentherapie wird hierfür ultraharte Photonenstrahlung eingesetzt. (Lasch & Fillenberg, 2017)

Im Folgenden wird insbesondere auf die RCT eingegangen, da diese das Thema der vorliegenden Arbeit ist.

Ziel der Strahlentherapie ist es, durch ionisierende Strahlung einen Tod bzw. eine Eindämmung des Wachstums einer klonogenen Tumorzelle hervorzurufen. Tumorzellen besitzen eine schlechtere Reparaturfähigkeit als gesunde Zellen und irreparable DNA-Veränderungen wie zum Beispiel Doppelstrangbrüche führen letztlich zum Zelltod. Um tieferliegende Tumoren bestrahlen zu können und gleichzeitig die oberflächlichen Strukturen wie z.B. die Haut zu schonen, wird hochenergetische Strahlung verwendet, die durch einen Dosisbeitrag durch Sekundärelektronen, die im durchstrahlten Gewebe hervorgerufen werden, ihr Dosismaximum in der Tiefe erreicht. Durch Fraktionierung der Gesamtdosis in kleinere

Einzeldosen werden Nebenwirkungen reduziert. Die Normofraktionierung beläuft sich auf 5 Sitzungen à 1,8 Gray (Gy) in der Woche. Bei der hypofraktionierten Strahlentherapie wird bei insgesamt weniger Sitzungen mit jeweiliger Erhöhung der Einzeldosis bestrahlt um eine kürzere Behandlungszeit zu erzielen. Im Gegenzug werden bei der hyperfraktionierten Strahlentherapie innerhalb der gleichen Zeit mehrere Sitzungen abgehalten, z.B. zwei Bestrahlungen an einem Tag um eine ausgefallene Sitzung zu kompensieren. (Heilsberg, 2017; Kreuzer, 2016)

Die additive Chemotherapie erfolgt standardmäßig mit platinhaltigen Chemotherapeutika, die als Radiosensitizer wirken. „Radiosensitizer sind chemische Verbindungen, welche die Wirkung einer Standardradiotherapie potenzieren.“ (Rhombert & Dunst, 2006) Hierfür wird vorrangig Cisplatin verwendet. In Fällen, bei denen eine Kontraindikation vorliegt, kann beispielsweise auch Carboplatin zum Einsatz kommen. In besonderen Fällen werden auch andere Substanzen alleine oder in Kombination verwendet, wie z.B. Vincristin, Bleomycin, 5-Fluoruracil oder Vinorelbin. Goldstandard ist jedoch die RCT mit Cisplatin, die einer alleinigen EBRT hinsichtlich des Outcomes deutlich überlegen ist. (Al-Mansour & Verschraegen, 2010; Eifel et al., 2004; Peters et al., 2000; P. G. Rose et al., 1999)

Die S3-Leitlinie empfiehlt eine einmal wöchentliche Gabe von Cisplatin mit einer Dosis von 40 mg/m² Körperoberfläche simultan zur laufenden Strahlentherapie. {

Für die EBRT kommen heutzutage intensitätsmodulierte Techniken zum Einsatz. So wird entweder mit der step-and-shoot-IMRT (intensity modulated radiotherapy), der swIMRT (sliding window intensity modulated radiotherapy) oder der VMAT-Technik (volume-modulated arc-therapy) behandelt. Bei ersterer Technik werden nacheinander einzelne Segmente des Zielvolumens bestrahlt, indem die Lamellen des Kollimators auf eine bestimmte Einstellung fahren und das zu bestrahlende Feld freigeben. Danach wird durch Änderung der Lamellen das nächste Segment definiert und bestrahlt. Bei der swIMRT-Technik wird die durch den Kollimator geformte Bremsstrahlung aus vorher definierten Winkelstellungen auf das zu behandelnde Gewebe appliziert, während sich die Lamellen unterschiedlich schnell ändern. Bei der VMAT-Technik rotiert der Kollimator kontinuierlich um den Patienten und gibt an den verschiedenen Positionen variierende Dosisanteile ab. Bei allen drei Verfahren dient die Einteilung des Kollimators in Felder, die verschieden starke Strahlung abgeben, dazu, dass die Risikoorgane (organs at risk = OAR) weniger Strahlung erhalten und geschont werden, aber der Tumor trotzdem die maximal mögliche Strahlendosis erhält. Bei der Tomotherapie (TOMO) rotiert der Kollimator spiralförmig entlang der Körperlängsachse und appliziert Strahlung in IMRT-Technik. Da es hierdurch möglich ist, sehr lange Bestrahlungsfelder in einer Sitzung zu behandeln, wird dieses Verfahren z.B. bei paraaortalem LK-Befall eingesetzt. (Heilsberg, 2017; Thilmann, Oelfke, & Sterzing, 2013)

Das zu bestrahlende Zielvolumen beinhaltet die internen und externen iliakalen, die kommunen sowie die präsakralen LK. Bei der primären Therapie schließt das Zielvolumen ebenso Uterus mit Zervix, Parametrien und je nach Tiefe des Befalls auch die Vagina mitsamt Sicherheitssaum ein. Empfohlen wird in oben genannter Leitlinie im Rahmen der EBRT eine Dosis auf die pelvinen sowie paraaortalen Lymphabflusswege von 1,8-2 Gy pro Fraktion in 5 Sitzungen pro Woche, bis zu einer Gesamtdosis von 45-50,4 Gy. (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft & AWMF), 2022)

Bei der BT wird lokal mithilfe einer radioaktiven Quelle eine zusätzliche Dosis im Tumorbereich bzw. im postoperativen Stadium auf den Vaginalstumpf appliziert. Dies hat den Vorteil, dass bei maximaler Dosisapplikation auf den Tumor trotzdem die umliegenden OAR geschont werden. Bei der intrakavitären BT wird hierfür an der Zervix der Patientin ein Applikator befestigt, mithilfe dessen das radioaktive Material in den Zervixkanal eingeführt wird und im Afterloading-Verfahren in 3-7 Sitzungen je 4-7 Gy verabreicht werden können. Diese meist im Anschluss an die EBRT durchgeführte BT gehört mittlerweile routinemäßig zur definitiven RCT des Zervixkarzinoms. Sie wird für diese Fälle auch in der S3-Leitlinie mit dem Empfehlungsgrad B aufgeführt. Dort findet sich ebenso das konsensbasierte Statement speziell zur Magnetresonanztomographie (MRT)-geplanten BT, welche zu einer besseren Schonung der OAR und besseren Dosisverteilung auf den Tumor führen soll, da im MRT die Weichteile besonders gut beurteilbar sind. Die empfohlene äquivalente Dosis (EQD2) nach EBRT und BT beläuft sich auf mindestens 85 bis 90 Gy. (Fritz et al., 2013)

Oft liegen pathologisch auffällige LK vor. Ebenso kommt es gelegentlich vor, dass die BT nicht durchgeführt wird, weil die Patientin diese ablehnt oder die BT nicht durchführbar ist, bspw. weil der Zervixkanal nicht sondierbar ist. In diesen Fällen ist es möglich, im Rahmen der EBRT einen Boost von maximal 9 Gy entsprechend der S3-Leitlinie auf den Tumor oder den LK zu applizieren, das heißt eine zusätzliche lokale Strahlendosis auf das Gewebe. Dies kann im Rahmen eines simultan integrierten Boosts (SIB) in der gleichen Zeit wie die restliche EBRT bis zu einer Gesamtdosis von 60 Gy durchgeführt werden. Alternativ kann diese lokale Dosiserhöhung im Anschluss daran in einer eigenen Sitzung in Form eines sequentiellen Boosts bis zu einer Gesamtdosis von 59,4 Gy bzw. 60 Gy erfolgen. (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft & AWMF), 2022)

Im Laufe der Therapie wird häufig weitere Bildgebung durchgeführt. Das Zervixkarzinom spricht meist gut auf die Strahlentherapie an und ist oft größenregredient. Somit ist eine Adaptierung - also eine Anpassung des zu bestrahlenden Zielvolumens - gerade beim Zervixkarzinom sehr wichtig. Die schnelle Regredienz des Tumors unter Behandlung erfordert oft eine Anpassung der Zielvolumina und somit der Dosisverteilung, um OAR zu schonen und eine adäquate Dosisabdeckung des Tumorbereichs sicherzustellen. Hierfür sollte ein

diagnostisches MRT durchgeführt werden, das bei einer Größenänderung eine neue Planungs-Computertomographie (CT) und anschließend einen neuen adaptierten Bestrahlungsplan nach sich zieht.

Trotz der auf der Haut angebrachten Markierungen ist es selten möglich, die Patientin exakt genauso zu lagern wie beim Planungs-CT. Zudem besteht im Becken eine große Lagevariabilität der Organe durch täglich unterschiedliche Füllung von beispielsweise Harnblase und Darm. Daher werden vor jeder Bestrahlungssitzung Conebeam-Computertomographien (CBCT) erstellt, mit deren Hilfe eventuelle Lageabweichungen von den anatomischen Gegebenheiten im Planungs-CT (auf das der Bestrahlungsplan gerechnet ist) zu detektieren und auszugleichen, in der Regel durch kleine Verschiebungen des Bestrahlungstisches. Ziel ist es, dass der Uterus komplett erfasst wird und die Blase so wenig Dosis wie möglich erhält. Je gefüllter die Blase ist, desto aufgerichteter ist sie, was dazu führt, dass weniger Blasenvolumen bestrahlt wird, beim Rektum verhält es sich umgekehrt. Durch diese sogenannte Image-Guided-Radiotherapy (IGRT) soll gewährleistet werden, dass das Zielgebiet immer voll erfasst ist und die OAR keine Überdosis an Strahlung erhalten. (Lucia et al., 2018; W. Wang, Zhang, Hu, & Hou, 2018)

Durch die Therapie leiden die Patientinnen oft an Akut- und Spät-Toxizitäten, was mit einer Verringerung der Lebensqualität einhergehen kann. Die akuten Nebenwirkungen treten direkt während der Bestrahlung sowie bis zu drei Monate nach Bestrahlungsende auf und äußern sich vor allem im hämatologischen, im urogenitalen und im gastrointestinalen Bereich sowie in Form von Nausea und Gewichtsverlust. Bei den späten Nebenwirkungen handelt es sich um Nebenwirkungen, die drei Monate bis Jahre nach Bestrahlungsende auftreten und vorrangig gastrointestinale sowie vaginale Symptome und Fatigue sind. (Albuquerque et al., 2011; Budach, 2013a, 2013b; Jensen et al., 2018; Kirchheiner et al., 2016; Lakosi et al., 2015)

Die Klassifikation der Toxizitäten erfolgt standardgemäß für die akuten Nebenwirkungen nach der Common Toxicity Criteria-Klassifikation (CTC) der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) sowie für die späten Nebenwirkungen nach der Radiation Therapy Oncology Group-Klassifikation (RTOG).

Die Empfehlung zur Nachsorge gemäß der S3-Leitlinie lautet, in den ersten drei Jahren eine vierteljährliche, in den folgenden zwei Jahren eine halbjährliche Kontrolle durchzuführen. Diese Nachsorgeuntersuchung beinhaltet Anamnese, körperliche Untersuchung sowie den Pap-Abstrich. Beim Pap-Abstrich handelt es sich um eine histologische Färbemethode, durch die eine zytologische Beurteilung der meist mittels Wattestäbchen entnommenen gynäkologischen Abstriche möglich ist. Weitere optionale Untersuchungen sind z.B. die Vaginalsonographie oder die Kolposkopie. Entsprechend der Leitlinie sollte eine weiterführende Bildgebung in Form von CT oder MRT nur bei klinischem Verdacht auf ein

Rezidiv erfolgen. Bei Rezidiv-Verdacht ist zudem eine histologische Sicherung angeraten. (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft & AWMF), 2022)

Die Prognose für die Patientinnen hängt beim Zervixkarzinom von vielen Faktoren ab. Alter, Begleiterkrankungen, Chemotherapie-Schema, Art der Therapie sowie Stadium, in welchem das Karzinom diagnostiziert wird, sind nur einige prognostische Faktoren. Zu den negativen prognostischen Faktoren zählen unter anderem ein großer Tumor, junges Erkrankungsalter, Adenokarzinom, positiver LK-Befall sowie ein hohes FIGO-Stadium. (Bae et al., 2016; Chen et al., 2014)

Ziel sollte in Zukunft eine möglichst maximale Therapie des fortgeschrittenen Zervixkarzinoms bei möglichst minimalen Nebenwirkungen für die Patientin sein.

Im Rahmen dieser Arbeit soll nun eine Analyse des zwischen 2010 und 2016 aufgrund eines Zervixkarzinoms mit einer definitiven RCT behandelten Patientenkollektivs am Rdl (Klinikum Rechts der Isar, München) hinsichtlich demographischer Daten, Therapieschemata, Überleben, Akut- und Spät-Toxizitäten sowie Lebensqualität erfolgen und die Ergebnisse mit der Literatur verglichen werden.

2 Material und Methoden

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine monozentrische Studie, welche in der Abteilung RadioOnkologie und Strahlentherapie am Rdl in München durchgeführt wurde. Zentrale Aufgaben waren dabei die retrospektive Auswertung von Patienten- und Behandlungsdaten sowie die Erfassung und Auswertung neuer Daten durch die Versendung von Fragebögen.

Auf eine Aufklärung und Einwilligung der Patientinnen wurde unter Berücksichtigung des Bayerischen Krankenhausgesetzes, Artikel 27, verzichtet, da die Daten anonymisiert verwendet wurden und keine Manipulation von unabhängigen Variablen bezüglich der Behandlung stattfand.

Die Studie wurde von der Ethikkommission des Klinikums rechts der Isar der TU München mit dem Zeichen 141/17 S genehmigt.

2.1 Patientencharakteristik

In die Studie wurden 31 Patientinnen im Alter zwischen 25 und 78 Jahren eingeschlossen. Die Patientinnen befanden sich im Zeitraum von Anfang 2010 bis Ende 2016 in interdisziplinärer Betreuung durch die Abteilungen Strahlentherapie und Radioonkologie sowie Gynäkologie am Klinikum rechts der Isar (Rdl). Die Daten wurden aus den Patientenakten der Abteilung für Strahlentherapie gewonnen. Einschlusskriterien waren ein Zervixkarzinom vom histologischen Subtyp Plattenepithelkarzinom und Adenokarzinom sowie die Behandlung mit definitiver Radiochemotherapie. Ausschlusskriterien waren andere histologische Subtypen sowie eine operative Therapie.

2.2 Erfassung der Daten

Im ersten Schritt erfolgte eine retrospektive Datenerhebung und -analyse. Die Erfassung der Daten erfolgte deskriptiv. Die statistische Beratung erfolgte durch den Lehrstuhl für Biostatistik und klinische Epidemiologie der Technischen Universität München.

Im Folgenden werden die erhobenen Variablen kurz erläutert:

- Stammdaten: Name, Vorname, Geburtsdatum, Alter bei Diagnose, Komorbiditäten, Überlebensstatus, gegebenenfalls Todesdatum, Anschrift für Lebensqualitätsbogen
- Tumoranamnese: Datum und Methode der Erstdiagnoseerhebung, histologischer Subtyp, FIGO- und TNM-Klassifikation bei Erstdiagnose, Pathologisches Institut (Rdl-intern oder extern)

- Bildgebung: MRT, CT, Positronen-Emissions-Tomographie-CT (PET-CT) (Anzahl, Datum und Befunde) sowie Planungs-CT und CBCT (Anzahl, Datum, Häufigkeit) seit Verdachtsbeginn
- Bestrahlung: Konzept (kurativ, palliativ), Anzahl der Umplanungen, Datum (Beginn und Ende sowie Anzahl der perkutanen Bestrahlungen, Anzahl und Termine der Brachytherapie-Sitzungen), zeitliche Anwendung (simultan, sequentiell, Boostgabe), Technik (VMAT, swIMRT, TOMO-Therapie), Lokalisation der Zielvolumina (Primärtumor mit Lymphabflusswegen), Bestrahlungsdosen (Einzel-/Gesamtdosen für perkutane Strahlentherapie und Brachytherapie), Dosisvolumenhistogramme (für Blase, rechte Niere, linke Niere, Darm, Rektum, Sigmoid, rechter Femurkopf, linker Femurkopf, Beckenknochen)
- Chemotherapie: zeitliche Anwendung (Beginn, Anzahl der Zyklen), eventueller Abbruch der Chemotherapie und Abbruchsgrund, verwendete Chemotherapeutika
- Follow-Up: Follow-Up-Untersuchungen (Anzahl, Datum der letzten Bildgebung und Befund), Ansprechen des Tumors (Datum der Diagnose eines Lokalrezidivs, Einteilung in Progressive Disease, Remission, Stable Disease und Datum der letzten Beurteilung durch Bildgebung)
- Toxizität:
 - o Akuttoxizitäten: Nausea, Gewichtsverlust, Leukopenie (Mindestwert unter Therapie in G/l), Hämoglobin (Mindestwert unter Therapie in g/dl), Thrombopenie (Mindestwert unter Therapie in G/l), Diarrhoe, Hautreaktionen, Fatigue, vaginale Symptomatik, Miktionsfrequenz, Nykturie, Harninkontinenz und Dysurie
 - o Spättoxizitäten: Nausea, Gewichtsverlust, Leukopenie (Mindestwert unter Therapie in G/l), Hämoglobin (Mindestwert unter Therapie in g/dl), Thrombopenie (Mindestwert unter Therapie in G/l), Diarrhoe, Hautreaktionen, vaginale Mukositis, sonstige vaginale Symptomatik und Symptome der Blase.

Die Einteilung erfolgte in beiden Fällen nach der CTC- Version 4.0 bzw. RTOG-Klassifikation.

- Lebensqualität: Erhebung anhand der EORTC-Fragebögen QLQ-C30 und -CX24

Die Datenerhebung erfolgte aus den Krankenakten, digitalen Daten aus dem Klinikinformationssystem, diagnostischen Bilddaten, welche während der Therapie und der Nachsorge erhoben wurden, sowie den Bestrahlungsplänen. Die Bestrahlungspläne wurden mithilfe des Bestrahlungsprogramms Eclipse Systems (Varian, Palo Alto, California, USA) generiert und erfasst.

Die Bestrahlung der Patientinnen erfolgte an den Geräten Clinac iX-Trilogy (Varian, Palo Alto, California, USA), Clinac DHX2300 (Varian, Palo Alto, California, USA) sowie dem Tomotherapie-Gerät (TOMO) (TomoTherapy Hi-Art system, Madison, WI, USA).

Es wurden die Bestrahlungsvolumina und Bestrahlungsdosen vom Planning Target Volume (PTV) im Eclipse-System erhoben. Das PTV wurde in der Regel mit einem Sicherheitssaum/Abstand von 10 mm um das Clinical Target Volume (CTV) konturiert und an die anatomischen Strukturen angepasst. Das CTV bestand aus Uterus, Zervix, Parametrien, oberer Hälfte der Vagina, soweit diese infiltriert waren, und regionalen LK (üblicherweise interne und externe iliakale LK); paraaortale LK wurden mit einbezogen, soweit radiologisch als befallen erfasst. (Burnet, Thomas, Burton, & Jefferies, 2004; Heilsberg, 2017) Ebenso wurden Bestrahlungsvolumina und -Dosen der OAR sowie die dazugehörigen Dosis-Volumen-Histogramme (DVH) erfasst. Neben mittlerer Dosis, maximaler Dosis und medianer Dosis werden auch die Volumina des jeweiligen OAR ausgelesen. Im DVH werden die Mindestdosen in Gy dem prozentualen Volumen des OAR gegenübergestellt, welches diese Dosis erhält. So wird mit V_{5Gy} das prozentuale Volumen des Gewebes definiert, das mit einer Dosis von mindestens 5 Gy bestrahlt wird. Bei V_{10Gy} handelt es sich analog um das prozentuale Volumen, das 10 Gy erhält. Bei den OAR handelt es sich um die den Tumor umgebenden Organe, die durch eine zu hohe Strahlenbelastung einen Funktionsverlust erleiden würden. Als für diese Studie relevante OAR wurden Dünndarm, Rektum, Sigmoid, Harnblase, Nieren, Becken und Femurköpfe definiert. In den Bestrahlungsplänen fehlende eingezeichnete Konturierungen wurden mithilfe des Contouring-Atlasess manuell ergänzt. Vor jeder Bestrahlung wurden CBCTs durchgeführt, um zu gewährleisten, dass sich nur die zuvor im PTV definierten Organe innerhalb des Bestrahlungsvolumens befinden. Durch Kippen und Drehen des Bestrahlungstisches wurden Planungs-CT und CBCT deckungsgleich gebracht. Durch die Bestrahlung kam es teilweise zu einer Größenreduktion des Tumors und damit verbundene Änderungen des Bestrahlungsplanes. Durch die dadurch nötigen Umplanungen oder durch zusätzliche kleinvolumige sequentielle Dosiserhöhungen („Boost“) waren oft mehrere Bestrahlungspläne vorhanden. Diese wurden in Zusammenarbeit mit den Medizinphysik-Experten der RadioOnkologie und Strahlentherapie am Rdl zusammengerechnet, um die jeweiligen Gesamtdosen ermitteln zu können. Alle Pläne wurden mithilfe des Eclipse Systems (Varian, Palo Alto, California, USA) berechnet.

Die Pläne der Patientinnen, die an der Tomotherapie behandelt wurden, wurden durch die Strahlenphysik-Experten in das Bestrahlungsplanungssystem Eclipse (Varian, Palo Alto, California, USA) überspielt.

Dosisverordnung und -restriktion folgten den GEC-ESTRO-Kriterien (Groupe Européen de Curiethérapie und European Society for Radiotherapy & Oncology). (Pötter, Haie-Meder, et al., 2006)

Um die Dosen der perkutanen Bestrahlung mit den Dosen der Brachytherapie verrechnen zu können, war eine Umrechnung in Äquivalentdosen nötig, da es sich hierbei um zwei verschiedene Applikationsformen mit unterschiedlich großem Abstand zum Gewebe handelte.

Für die Berechnung der EQD2 war die biologisch effektive Dosis (BED) notwendig.

$$BED = Nd \left(1 + G \frac{d}{\alpha/\beta} \right)$$

d = Dosis pro Fraktion

N = Anzahl der gleichen Fraktionen

G = Funktion der Zellreparatur

α/β = Charakteristika der Zell-Überlebens-Kurve

Mit der BED errechnete sich dann:

$$EQD2 = \frac{BED}{1 + 2/\frac{\alpha}{\beta}}$$

(Lang et al., 2006)

Als Maximaldosen wurden am Rdl 90 Gy für Blase, 75 Gy für Rektum, 75 Gy für Sigma und 75 Gy für Darm definiert.

Die Erhebung der Toxizitäten erfolgte nach CTC-Version 4.0 und RTOG-Klassifikation auf Grundlage der handschriftlichen Verlaufsprotokolle.

Zur Ermittlung des Überlebensstatus und des aktuellen Wohnorts der Patientinnen wurden die jeweiligen Einwohnermeldeämter Anfang April 2016 mit Bitte um Information über den aktuellen Status und die momentane Adresse angeschrieben.

Es erfolgte eine letzte Statusabfrage bei den Einwohnermeldeämtern für alle Patientinnen im März 2017.

Das Gesamtüberleben (overall survival - OAS) berechnet sich aus dem Datum der ersten RT-Sitzung bis zum Todesdatum bzw. dem aktuellsten Datum eines Nachsorge-Termins (März 2017). Die Berechnung erfolgt mittels Kaplan-Meier-Kurve. In der Überlebensanalyse ist es ein übliches Phänomen, dass bis zum Abschluss der Studie noch nicht für alle Probanden das untersuchte Ergebnis - in der hier vorliegenden Studie der Tod - eingetreten ist. In diesem Fall

liegt nur die Information vor, dass das Ereignis noch nicht eingetreten ist. Dies wird als Zensurierung bezeichnet.

Das Progressionsfreie Überleben (Progression Free Survival bzw. PFS) ist durch die Abwesenheit eines Lokalrezidivs oder einer Metastasierung definiert. Die Berechnung erfolgt mittels Kaplan-Meier-Kurve. Alle vorhandenen Bildgebungsmodalitäten (CT, MRT und PET-CT) vor, während und nach RT werden untersucht. Das Therapieoutcome wird mithilfe des RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) eingeteilt. Auch hier gibt es zensierte Fälle, wenn bis zum Abschluss der Studie das erwartete Ergebnis, in diesem Fall die Progression, nicht eingetreten ist.

Die noch lebenden Patientinnen erhielten nach Ende der Therapie einen Brief mit Bitte um Rücksendung der ausgefüllten Lebensqualitätsbögen Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30 und QLQ-CX24). Bei ausbleibender Antwort wurde der Fragebogen ein weiteres Mal zugeschickt.

Es wurde der QLQ-C30 (Anhang 1) und das dazugehörige Modul QLQ-CX24 (Anhang 2) der EORTC, welches speziell für Zervixkarzinom-Patientinnen konzipiert ist, verwendet.

Daneben gibt es noch weitere Fragebögen zur Evaluierung der Lebensqualität. Die Wahl fiel auf die QLQ-Bögen der EORTC, da diese ausreichend valide, reliabel und objektiv sind. Zudem haben sich diese Fragebögen in der Forschung etabliert und viele Untersuchungen zur Lebensqualität bei Tumorpatienten, die mit diesem Fragebogen arbeiten. Somit ist ein Vergleich unseres Patientenkollektivs mit der Literatur gut möglich.

Diese standardisierten Fragebögen sind kostenlos auf Deutsch auf der Webseite der EORTC erhältlich. (EORTC, 2019)

Die Validität und Reliabilität für den Fragebogen QLQ-C30 ist ebenso wie für den Fragebogen QLQ-CX24 bestätigt (Bjordal et al., 2000; Greimel et al., 2006)

Die Objektivität wurde gewahrt, indem der Fragebogen per Post zugeschickt wurde. Die Patientinnen füllten den Fragebogen selbstständig und ohne Hilfe aus.

Die Befragung der Patientinnen zur Lebensqualität erfolgte pseudonymisiert und freiwillig.

Die Lebensqualitätsbögen QLQ-C30 sowie QLQ-CX24 wurden mithilfe des Scoring Manuals der EORTC ausgewertet.

Bei den gewählten Fragebögen handelt es sich um von der EORTC entwickelte Fragebögen, die die Lebensqualität erfassen, wobei der QLQ-C30 das allgemeine Wohlbefinden und der QLQ-CX24 Beschwerden abfragt, die speziell die Therapie des Zervixkarzinoms betreffen.

Bei der Auswertung der Bögen müssen einige Dinge beachtet werden. So besteht der Fragebogen aus Multi-Item-Skalen und Single-Item-Skalen. Im Einzelnen handelt es sich um fünf funktionelle Scores, drei symptombezogene Scores, eine Frage des globalen Gesundheitszustandes und sechs weitere Einzelfragen. Bei den Fragen 1 bis 28 kann immer eine dieser vier Antwortmöglichkeiten gewählt werden: „Überhaupt nicht“, „Wenig“, „Mäßig“ und „Sehr“. Bei den letzten zwei Fragen 29 und 30 gibt es hingegen die Möglichkeit, eine Zahl zwischen 1 und 7 zu wählen, wobei 1 für „sehr schlecht“ und 7 für „ausgezeichnet“ steht. Im Weiteren wird der Mittelwert aller Werte einer Gruppe gebildet. Dieser sogenannte Rohwert wird dann im nächsten Schritt mithilfe einer linearen Transformation zu einem Wert zwischen 0 und 100 umgerechnet. Dabei bedeutet ein höherer Wert eine stärkere Reaktion, das heißt eine höhere Funktion oder ein stärkeres Symptom.

2.3 Statistik

Es erfolgte eine deskriptive Gegenüberstellung der Daten.

Die statistische Auswertung und die Erstellung von Graphen und Tabellen wurde mithilfe des Programms IBM SPSS Statistics 25 (IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0.Armonk, NY: IBM Corp.) sowie mithilfe des Programms Microsoft Excel 2016 (Microsoft, Redmond, WA, USA) durchgeführt.

Akut- und Spättoxizitäten wurden nach den CTCAE- und RTOG-Kriterien dokumentiert. Das OS und PFS wurde mithilfe von Kaplan-Meier und anhand von Log rank und der Hazard Ratio bestimmt. Die Korrelation zwischen den Dosen auf Beckenknochen beziehungsweise Femurköpfen und den metrischen Blutwerten wurde mithilfe des Pearson-Koeffizienten berechnet. Für eine bessere Vergleichbarkeit unseres Patientenkollektivs mit der vorhandenen Literatur wurden jene Patientinnen ausgeschlossen, welche paraaortal bestrahlt wurden. Im Anschluss wurde für die Korrelation zwischen oben genannten Dosen und den Blutwerten nach den CTCAE-Kriterien der Spearman-Rho-Koeffizient angewandt.

3 Ergebnisse

3.1 Patienten- und Tumorcharakteristik

Das Patientenkollektiv umfasst 31 Patientinnen, zum Zeitpunkt der Diagnose beträgt das durchschnittliche Alter der Patientinnen 54 Jahre (Spanne 25 – 78 Jahre). Die Diagnose wird in 30 Fällen mittels Biopsie gestellt, bei einer Patientin mit Hilfe eines MRTs. Bei den histologischen Subtypen handelt es sich entweder um ein Plattenepithelkarzinom (n=27, 87%) oder ein Adenokarzinom (n=4, 13%).

Die Einteilung nach der TNM-Klassifikation ist wie folgt:

Tumorausbreitung nach TNM-Klassifikation		
	Klassifikation	Anzahl (n=31)
Tumor (T)	1b	4
	2	1
	2a	6
	2b	9
	3	1
	3a	2
	3b	3
	4	5
Lymphknoten (N)	N0	3
	N+	28
Metastasen (M)	M0	22
	M+	9
Grading (G)	G1	2
	G2	11
	G3	16
	keine Angabe	2

Tabelle 1: Tumorausbreitung nach TNM-Klassifikation

Patientencharakteristik		N=31(%)
Histologie	Plattenepithelkarzinom	27 (87%)
	Adenokarzinom	4 (13%)
FIGO Stadium	IIA	2 (6.5%)
	IIB	6 (19.4%)
	IIIA	1 (3.2%)
	IIIB	5 (16.1%)
	IVA	5 (16.1%)
	IVB	12 (38.7%)

Tabelle 2: Patientencharakteristik

In 16 Fällen erfolgt die histopathologische Diagnosestellung intern am Rdl, 15 Diagnosen werden in externen Pathologie-Einrichtungen gestellt.

Sieben Patientinnen leiden an nephrologischen Begleiterkrankungen (Niereninsuffizienz (n=3), eine funktionslose Niere (n=1), Nierenteilresektion aufgrund einer Zyste (n=1), Nephrolithiasis (n=1), Zustand nach akutem Nierenversagen (n=1)) sowie 3 Patientinnen an kardiologischen Begleiterkrankungen (Vorhofflimmern (n=1), Zustand nach PTCA (n=1), nicht näher definierte Herzkrankheit (n=1)).

3.2 Bildgebung

3.2.1 Planungs-CT

Alle Patientinnen erhalten ein Planungs-CT in 5-Millimeter-Schichten. Während der Radiotherapie werden für die perkutane Bestrahlung und Brachytherapie bis zu 6 Planungs-CTs gemacht (1 (n=3), 2 (n=11), 3 (n=3), 4 (n=7), 5 (n=2) und 6 (n=5)).

3.2.2 MRT

Während der perkutanen Therapie wird bei 22 Patientinnen zur Adaptierung der Zielvolumina und Risikostrukturen jeweils ein MRT, bei einer Patientin zwei weitere MRT-Scans durchgeführt.

Fünf der 24 Patientinnen, bei denen eine BT durchgeführt wurde, erhielten ein MRT, das nach Ende der EBRT und vor der BT durchgeführt wird, eine Patientin erhält ein MRT während der BT, welche ebenfalls nach der EBRT durchgeführt wurde.

Bei 7 Patientinnen läuft die Brachytherapie parallel zur EBRT. Bei den 7 Patientinnen, die keine Brachytherapie erhielten, wird vor Therapie ein MRT gemacht sowie ein weiteres MRT während der Therapie zur Adaptierung und kleinvolumigen Dosisaufsättigung mittels Boost.

3.2.3 CT

Vor Bestrahlungsbeginn wird mindestens ein Planungs-CT gemacht (1 (n=28), 2 (n=2), 3 (n=1)), eine Patientin erhält ein weiteres CT während der perkutanen Bestrahlung. Dies ist im Rahmen der adaptiven Radiotherapie gerade beim Zervixkarzinom von großer Bedeutung um bei der unter Behandlung meist schnellen Regredienz des Tumors die OAR durch Anpassung der Zielvolumina und Modulierung der Dosisverteilung zu schonen.

3.2.4 PET-CTs

Vor Therapiebeginn werden bei einigen Patientinnen PET-CTs gemacht (1 (n=5), 2 (n=1)). Diese Patienten waren alle im FIGO-Stadium IVB.

Bildgebung vor und während der RT sowie vor und während der BT

	vor RT (n=31)	während RT (n=31)	vor BT (n=24)	während BT (n=24)
MRT	1 (n=24) (77%)	0 (n=8) (26%)	0 (n=19) (79%)	0 (n=20) (96%)
	2 (n=7) (23%)	1 (n=22) (71%)	1 (n=5) (21%)	1 (n=1) (4%)
		2 (n=1) (3%)		
CT	1 (n=28) (91%)	0 (n=30) (97%)		
	2 (n=2) (6%)	1 (n=1) (3%)		
	3 (n=1) (3%)			
PET-CT	1 (n=5) (16%)			
	2 (n=1) (3%)			

Tabelle 3: Bildgebung vor und während der RT sowie vor und während der BT

3.2.5 Conebeam-CTs

Um zu kontrollieren, ob die Zielvolumina unter der Bestrahlung vollständig erfasst sind und Blasen- sowie Rektumfüllung adäquat sind, wird vor der Bestrahlungssitzung ein CBCT gemacht. Die CBCTs werden in der ersten Woche dreimal gemacht, ab der zweiten Woche in Abhängigkeit von der Blasenfüllung (täglich (n=6), wöchentlich (n=2), unregelmäßig (Spanne 4 bis 31 CBCTs, n=22)).

Bei den 6 Patientinnen, die täglich ein CBCT erhalten, handelt es sich um die Patientinnen, die an der Tomotherapie behandelt werden. Fünf dieser Patientinnen erhalten 28 CBCTs, eine Patientin 32 CBCTs.

Häufigkeit	Anzahl Conebeam-CTs unter Therapie	Anzahl Pat.
Täglich		6
	28	5
	32	1
1x/Woche		2
	7	2
Unregelmäßig		22
	4	1
	5	2
	6	3
	7	1
	8	2
	9	3
	10	1
	12	2
	13	2
	16	1
	21	1
	25	1
	27	1
	28	1
31	1	

Tabelle 4: Anzahl der Conebeam-CTs

3.3 Bestrahlungstechnik und -fraktionierung

3.3.1 Perkutane Radiotherapie

Sechs Patientinnen werden in swIMRT-Technik mit helikaler Tomotherapie behandelt, 23 Patientinnen erhalten eine VMAT und 2 Patientinnen eine swIMRT an einem Linearbeschleuniger. Bei 6 Patientinnen wird der Bestrahlungsplan unter RT geändert (1 Umplanung (n=4), 2 Umplanungen (n=2)).

Siebenundzwanzig der Patientinnen erhalten ein kuratives definitives Bestrahlungskonzept, zwei erhalten eine palliative Therapie. Eine Patientin wird aufgrund eines initial stark blutenden Tumors zuerst als palliativ eingestuft, beim Staging-CT werden aber keine Metastasen entdeckt und die Therapie in kurativer Intention weitergeführt. Bei einer weiteren Patientin wird der anfänglich kurative Plan in einen palliativen Plan umgeändert, da während der Therapie ein starker Tumorprogress eintrat.

Die Tumorregion erhält 50,4 Gy á 1,8 Gy (n=22) bzw. 45 Gy á 1,8 Gy (n=8). Die oben erwähnte Patientin mit dem stark blutenden Tumor erhält eine einmalige Einzeldosis von 2 Gy und anschließend in kurativer Intention Einzeldosen von 1,8 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 50,6 Gy.

Bei acht Patientinnen sind die paraaortalen LK im Bestrahlungsplan enthalten. Dreizehn Patientinnen erhalten einen Boost (SIB (n=9), sequentiell (n=4)) auf pathologisch vergrößerte LK.

Die durchschnittliche Gesamt-Bestrahlungsdosis für die Tumorregion beläuft sich auf 54,6 Gy, für die Lymphabflusswege auf 51,6 Gy und für die pathologischen Lymphknoten auf 55,5 Gy.

Gesamtdosis (Gy)	Tumorregion	LAW	Pathologische LK
45	2	5	1
48,6		1	
50,4	10	14	1
50,6	1		
52			1
54	5	5	1
56	5	3	4
56,4	2		1
57,6	1		
58,8		2	
59,9			2
60			1
61,2	1		
61,8	1	1	1
64	1		
66,4	1		
70	1		
	54,5 Gy (n=31)	51,5 Gy (n=31)	55,5 Gy (n=13)

Tabelle 5: Bestrahlungsdosen in Gy pro Patientin in der perkutanen Radiotherapie

3.3.2 Brachytherapie

Vierundzwanzig Patientinnen erhalten im Anschluss an die perkutane Bestrahlung eine BT, die durchschnittliche Dosis auf die Primärtumorregion beträgt 23,7 Gy. Das Zielvolumen umfasst den vor Beginn der Brachytherapie mittels MRT bestimmten Residualtumor. Vier Patientinnen erhalten ein MRT unter Brachytherapie. Es wird mit Einzeldosen von 5 Gy (n=5) oder 7 Gy (n=18) geplant. Eine Patientin erhält zwei Brachytherapie-Sitzungen in PDR-AL-Technik (pulse-dose-rate-Afterloading) mit 0,4 Gy/h bis zu einer Gesamtdosis von 16 Gy pro Sitzung in Erlangen, da es für sie im Rdl keinen passenden Applikator zur Durchführung der Brachytherapie gibt.

Sieben Patientinnen erhalten keine BT. Drei der Patientinnen sind nicht sonderbar, drei lehnen die Brachytherapie ab, eine Patientin erhält eine palliative Therapie ohne Brachytherapie.

Brachytherapie

Gesamtdosis [Gy]	Einzeldosis [Gy]	Fraktionen (n)	Patientinnen (n =24)
15	5	3	1
20	5	4	1
25	5	5	3
14	7	2	2
21	7	3	7
28	7	4	9
32	0,4Gy/h	2	1

Tabelle 6: Bestrahlungsdosen in Gy pro Patientin in der Brachytherapie

3.4 Chemotherapie (simultan)

Simultan zur perkutanen Bestrahlung erhalten 29 Patientinnen eine Chemotherapie. Bei 22 Patientinnen erfolgt diese mit Cisplatin 40 mg/m² (2 Zyklen (n=1), 3 Zyklen (n=6), 4 Zyklen (n=5), 5 Zyklen (n=4) und 6 Zyklen (n=6)), bei einer Patientin erfolgt nach 4 Zyklen aufgrund einer niedrigen glomerulären Filtrationsrate ein Wechsel zu Carboplatin AUC2 („area under the curve“ in mg/ml*min). Je eine Patientin erhält nur Carboplatin AUC2 (4 Zyklen), Vinorelbin 40mg/m² (7 Zyklen) und Vinorelbin 70mg/m² (4 Zyklen). Vier Patientinnen erhalten aufgrund einer niedrigen Nierenfunktion Vinorelbin 15mg/m² (5 Zyklen (n=2) und 6 Zyklen (n=2)). Zwei Patientinnen lehnen die Chemotherapie ab.

Die Chemotherapie wird unter folgenden Bedingungen abgebrochen: Leukozyten < 2,5G/l, Thrombozyten < 100G/l und Kreatinin >1,0 mg/dl oder erhöhtes CRP mit Nachweis einer Infektion.

Der vorzeitige Abbruch der Chemotherapie erfolgt bei 10 Patientinnen aufgrund von Leukopenie und bei je einer Patientin wegen Panzytopenie, wiederholten Fieberschüben und allergischer Reaktion.

Chemotherapie	Zyklusanzahl	Patientinnen (n =29)
Cisplatin 40mg/m² wöchentlich	6	6
	5	4
	4	5
	3	6
	2	1
Wechsel zu Carboplatin		1
Carboplatin AUC2	4	1
Vinorelbin 15mg/m²	6	2
	5	2
Vinorelbin 40mg/m²	7	1
Vinorelbin 70mg/m²	4	1

Tabelle 7: Übersicht über die Chemotherapieschemata

3.5 Risikoorgane

3.5.1 Perkutane Bestrahlung

Für die EBRT werden folgende Organe als Risikoorgane definiert: Blase, Rektum, Sigmoid, Dünndarm, beide Nieren, beide Femurköpfe und Beckenknochen.

In den nachfolgenden Tabellen sind die Dosen auf die OARs ersichtlich. V_x Gy bezeichnet hierbei das prozentuale Volumen (in %), das mit x Gy bestrahlt wird.

Im Durchschnitt erhält die Blase eine Dosis von $46,55 \pm 8,02$ Gy (Min: 31,61 Gy; Max: 66,40 Gy (n=31)).

Blase (n=31)	Mittelwert [%]	Standardabw. [%]	Minimalwert [%]	Maximalwert [%]
mittlere Dosis	46,55	8,02	31,61	66,4
maximale Dosis	57,66	9,18	46,14	97,4
mediane Dosis	49,11	8,58	32,63	72
Volumen in cm³	177,5	119,09	54,1	501,3
V_{5Gy}	100	0	100	100
V_{10Gy}	99,71	0,87	95,75	100
V_{15Gy}	97,8	5	82,9	100
V_{20Gy}	95,38	9,4	68,3	100
V_{30Gy}	88,86	15,79	52,94	100
V_{40Gy}	76,23	20,01	29,52	100

Tabelle 8: Dosen in Gy auf die Blase

Die Dosisbelastung der rechten Niere beträgt im Mittel $3,72 \pm 4,79$ Gy (0,23 Gy; 16,86 Gy (n=31)).

rechte Niere (n=31)	Mittelwert [%]	Standardabw. [%]	Minimalwert [%]	Maximalwert [%]
mittlere Dosis	3,72	4,79	0,23	16,86
maximale Dosis	14,82	16,94	0,50	52,85
mediane Dosis	2,99	4,23	0,01	15,12
Volumen in cm³	135,85	58,31	13,30	312,30
V_{5Gy}	23,93	35,17	0,00	100,00
V_{10Gy}	12,84	25,34	0,00	98,31
V_{15Gy}	6,29	13,08	0,00	51,31
V_{20Gy}	2,71	5,57	0,00	20,83

Tabelle 9: Dosen in Gy auf die rechte Niere

Die Dosisbelastung der linken Niere ist durchschnittlich $3,76 \pm 5,17$ Gy (0,16 Gy; 20,22 Gy (n=30)). Bei einer Niere handelt es sich um eine Harnstauungsniere °IV. Aufgrund der starken Veränderung der Anatomie und der Funktionslosigkeit dieses Organs wird darauf verzichtet, diese Niere zu konturieren.

linke Niere (n=30)	Mittelwert [%]	Standardabw. [%]	Minimalwert [%]	Maximalwert [%]
mittlere Dosis	3,76	5,17	0,16	20,22
maximale Dosis	15,23	18,83	0,59	57,29
mediane Dosis	3,03	4,48	0	16,8
Volumen in cm³	123,01	48,42	15,5	199
V_{5Gy}	21,92	32,39	0	100
V_{10Gy}	13,82	25,8	0	96,59
V_{15Gy}	7,39	15,32	0	59,92
V_{20Gy}	3,64	7,93	0	36,1

Tabelle 10: Dosen in Gy auf die linke Niere

Die mittlere Dosis auf den Dünndarm beträgt $20,24 \pm 7,45$ Gy (8,98 Gy; 33,6 Gy (n=31)).

Dünndarm (n=31)	Mittelwert [%]	Standardabw. [%]	Minimalwert [%]	Maximalwert [%]
mittlere Dosis	20,24	7,45	8,98	33,6
maximale Dosis	56,04	7,52	46,5	91,3
mediane Dosis	16,53	10,49	0,79	35,78
Volumen in cm³	2089,14	687,68	752,1	3591,4
V_{5Gy}	69,02	24,19	28,89	100
V_{10Gy}	63,07	24	25,62	100
V_{20Gy}	46,65	17,44	20,16	81,19
V_{30Gy}	29,06	13,19	12,17	56,73
V_{40Gy}	17,37	10,27	3,83	44,81

Tabelle 11: Dosen in Gy auf den Dünndarm

Das Rektum erhält durchschnittlich eine Dosis von $48,77 \pm 8,14$ Gy (36,71 Gy; 80,2 Gy (n=31)).

Rektum (n=31)	Mittelwert [%]	Standardabw. [%]	Minimalwert [%]	Maximalwert [%]
mittlere Dosis	48,77	8,14	36,71	80,2
maximale Dosis	57,29	9,59	45,69	100
mediane Dosis	50,78	8,66	37,4	85,5
Volumen in cm³	76,75	43,24	27,4	208,2
V_{5Gy}	100	0	100	100
V_{10Gy}	99,57	1,12	94,8	100
V_{20Gy}	98,05	3,43	86,56	100
V_{30Gy}	125,51	178,12	71,36	1100
V_{40Gy}	83,79	19,02	40,89	100
V_{50Gy}	55,74	35,78	0	99,99

Tabelle 12: Dosen in Gy auf das Rektum

Das Sigmoid erhält im Durchschnitt $48,37 \pm 9,45$ Gy (33,89; 85,6 Gy (n=30)). Bei einer Patientin der Tomotherapie wird das Sigmoid nicht gesondert eingezeichnet und kann daher nicht gesondert betrachtet werden.

Sigmoid (n=30)	Mittelwert [%]	Standardabw. [%]	Minimalwert [%]	Maximalwert [%]
mittlere Dosis	48,37	9,45	33,89	85,6
maximale Dosis	57,24	8,46	46,07	92,4
mediane Dosis	49,98	9	31,12	85,9
Volumen in cm³	63,47	40,82	9,1	166,5
V_{5Gy}	100	0	100	100
V_{10Gy}	100	0,01	99,96	100
V_{20Gy}	98,35	4,27	78,5	100
V_{30Gy}	90,6	13,25	54,19	100
V_{40Gy}	83,27	20,56	34,53	100
V_{50Gy}	52,46	34,18	0	100

Tabelle 13: Dosen in Gy auf das Sigmoid

Der rechte Femurkopf erhält im Mittel $19,64 \pm 4,55$ Gy (12,03 Gy; 31,0 Gy (n=29)). Bei zwei Patientinnen kann der Femurkopf aufgrund einer Hüftkopfprothese nicht eingezeichnet werden.

rechter Femurkopf (n=29)	Mittelwert [%]	Standardabw. [%]	Minimalwert [%]	Maximalwert [%]
mittlere Dosis	19,64	4,55	12,03	31
maximale Dosis	47,03	5,82	34,49	61,52
mediane Dosis	17,07	5,22	3,67	30,1
Volumen in cm³	114,27	23,27	42,04	149,5
V_{5Gy}	95,34	8,59	68,3	100
V_{50Gy}	0,56	1,59	0	6,49

Tabelle 14: Dosen in Gy auf den rechten Femurkopf

Die durchschnittliche Dosis auf den linken Femurkopf beträgt $19,2 \pm 4,93$ Gy (9,87 Gy; 31,86 (n=31)).

linker Femurkopf (n=31)	Mittelwert [%]	Standardabw. [%]	Minimalwert [%]	Maximalwert [%]
mittlere Dosis	19,2	4,93	9,87	31,86
maximale Dosis	46,90	8,55	22,41	64,31
mediane Dosis	17,41	6,76	9,6	41,48
Volumen in cm³	115,49	25,11	37,29	170,3
V_{5Gy}	94,96	9,13	64,31	100
V_{50Gy}	0,52	1,25	0	5,95

Tabelle 15: Dosen in Gy auf den linken Femurkopf

Auf den gesamten Beckenknochen wird eine mittlere Dosis von $34,25 \pm 4,77$ Gy (28,09; 53,6 Gy (n=29)) gegeben. Der Beckenknochen wird bei zwei Patientinnen der Tomotherapie nicht eingezeichnet und kann daher nicht berücksichtigt werden.

Beckenknochen (n=29)	Mittelwert [%]	Standardabw. [%]	Minimalwert [%]	Maximalwert [%]
mittlere Dosis	34,25	4,77	28,09	53,5
maximale Dosis	58,25	9,41	46,23	98,7
mediane Dosis	35,62	5,45	27,59	52,8
Volumen in cm³	869,03	132,76	524,1	1134,9
V_{5Gy}	98,94	1,97	92,9	100
V_{10Gy}	97,12	3,83	88,19	100
V_{15Gy}	92,29	4,8	82,51	99,08
V_{20Gy}	84,3	5,58	70,6	98,01
V_{30Gy}	61,97	10,27	41,44	89,46
V_{40Gy}	38,08	13,23	18,9	74,66
V_{50Gy}	13,3	11,63	0,09	55,83

Tabelle 16: Dosen in Gy auf das Becken

3.5.2 Brachytherapie

Für die Brachytherapie werden als OARs Darm, Blase, Sigma und Rektum definiert und die applizierten D2cc-Dosen ermittelt und in Äquivalentdosen (EQD2) umgerechnet. D2cc definiert die Mindestdosis, mit der 2cm³ des maximal bestrahlten Gewebes der OAR bestrahlt wurden.

	Blase in Gy	Rektum in Gy	Sigma in Gy	Darm in Gy
Brachytherapie allein	28,8	14,5	14,4	14,4
Mindestwert	14,7	8,1	2,3	2
Maximalwert	37	26,088	31,39	29,754
EBRT + Brachytherapie	81	65,9	66,2	65,7
Mindestwert	69	51,8	47,4	54,8
Maximalwert	90	78,6	84,5	79,2

Tabelle 17: EQD2 der OARs unter Brachytherapie

3.6 Akut- und Spättoxizität

Alle verfügbaren Informationen über relevante Akut- und Spät-Nebenwirkungen gemäß CTC - und RTOG-Kriterien werden evaluiert. Diese umfassen: Nausea, Leukopenie, Anämie, Thrombopenie, Gewichtsverlust, Diarrhoe, Hautreaktion, Fatigue, vaginale Mukositis sowie urologische Nebenwirkungen. Es werden die jeweils höchsten Toxizitätsgrade notiert, das heißt die niedrigsten Blutwerte, die unter Strahlentherapie gemessen wurden, sowie die stärksten Nebenwirkungen während und nach der Strahlentherapie.

3.6.1 Akuttoxizität

Zwei Patientinnen haben eine akute Nebenwirkung Grad 4 (Leukopenie (n=1) und Diarrhoe (n=1)). Grad-3-Nebenwirkungen liegen für Nausea (n=6), Leukopenie (n=17), Anämie (n=5), Thrombopenie (n=3), Diarrhoe (n=2), vaginale Blutung (n=1) sowie Dysurie(n=2) vor. Für Gewichtsverlust wird eine Grad-3-Nebenwirkung dokumentiert, die anderen Patientinnen zeigen Nebenwirkungen im Rahmen von Grad 1 bis Grad 2. Eine Mehrfachnennung ist möglich.

Alle Patientinnen bekommen während der Behandlung einmal wöchentlich ein komplettes Blutbild. Der durchschnittliche Wert für die Leukozyten ist 2,3 G/l ($\pm 1,3$ G/l), für das Hämoglobin 9,6g/dl ($\pm 1,3$ g/dl) und für die Thrombozyten 132G/dl ($\pm 60,5$ G/l).

Akute Nebenwirkungen nach CTC-Klassifikation 4.0

Grad	1	2	3	4
<u>Hämatologisch</u>				
Leukopenie	3	4	17	2
Anämie	8	13	5	-
Thrombozytopenie	3	2	3	-
<u>Nicht hämatologisch</u>				
Nausea	5	6	6	-
Gewichtsverlust	6	2	-	-
Diarrhoe	9	14	2	1
Dermatitis	8	7	-	-
Dysurie	10	-	2	-
Inkontinenz	-	6	-	-
Nykturie	-	1	-	-
Miktionsfrequenz	6	1	2	-
Vaginaler Ausfluss/Blutung	1	5	1	-

Tabelle 18: Akute Nebenwirkungen nach CTC -Klassifikation Version 4.0 (Mehrfachnennung)

3.6.2 Spättoxizität

Die erste Nachsorge findet standardmäßig 6 Wochen nach Ende der Strahlentherapie statt, danach in den ersten 2 Jahren alle 3 Monate, dann bis zum fünften Jahr nach Strahlentherapie alle 6 Monate. Dies setzt sich am Rdl aus Anamnese, klinischer Untersuchung und MRTs des Beckens zusammen. Am Rdl wird bei allen Patientinnen mit definitiver RTx in den ersten zwei Jahren alle 3 Monate ein MRT vom Becken durchgeführt.

Späte Nebenwirkungen nach RTOG-Klassifikation

Grad	0	1	2	3	4
<u>Hämatologisch</u>					
Leukopenie	3	-	-	-	-
Anämie	2	1	-	-	-
Thrombozytopenie	2	-	-	-	-
<u>Nicht hämatologisch</u>					
Nausea	27	-	-	-	-
Gewichtsverlust	28	-	-	1	-
Diarrhoe	15	11	3	1	-
Dermatitis	5	6	1	-	-
Blasenbeschwerden	11	9	6	4	-
Vaginale Mukositis	14	11	4	-	-
Vaginale Fibrose	12	5	3	1	-

Tabelle 19: Spättoxizität nach RTOG-Klassifikation (Mehrfachnennung)

Für den Zeitraum nach der Therapie ist nur bei 3 Patientinnen ein Laborwert dokumentiert. Eine Patientin hat eine Anämie Grad 1, die beiden anderen Werte sind Grad 0.

Je eine Patientin hat eine Spättoxizität dritten Grades bedingt durch Gewichtsverlust, Diarrhoe und vaginale Fibrose. 4 Patientinnen haben Blasenbeschwerden Grad 3.

Alle anderen Beschwerden sind im Bereich von Grad 0 bis 2. Eine Mehrfachnennung ist möglich.

3.6.3 Δ GTV

Zur Analyse des Tumoransprechens auf die Strahlentherapie wird das Gross Target Volume (GTV) des Primärtumors auf Basis der axialen T2-Sequenz im MRT vor (GTV1) und während der Radiotherapie (GTV2) generiert. Das daraus resultierende Δ GTV wird berechnet, um das Tumoransprechen unter RCT zu definieren. Das GTV kann bei 23 Patientinnen definiert werden, bei diesen Patientinnen wird ein MRT vor und mindestens ein weiteres MRT unter RCT gemacht. Bei 8 Patientinnen ist eine Berechnung des Δ GTVs nicht möglich, da entweder kein MRT oder das zweite MRT nach Ende der RT durchgeführt wurde. Das initiale durchschnittliche GTV1 beträgt $74,5\text{cm}^3$, das GTV2 $41,1\text{ cm}^3$. Somit verkleinerte sich das GTV unter RT um $33,4\text{ cm}^3$ (44,8%, n=23). Bei der Patientin, die zwei MRTs während der RT erhielt, wird das erste und letzte MRT betrachtet. Bei einer Patientin gibt es eine Tumorprogredienz, alle anderen Tumoren sind größenregredient. Im Durchschnitt liegen 45 Tage zwischen den zwei MRTs.

3.6.4 Korrelation zwischen Blutwerten und Dosen auf Beckenknochen bzw. Femurköpfe

Bei der Pearson-Korrelation der absoluten Blutwerte mit den Dosen auf beide Femurköpfe und den Beckenknochen zeigt die Auswertung eine signifikante Korrelation zwischen dem Hämoglobinwert und der mittleren und maximalen Dosis beider Femurköpfe (rechts: $p=0,041$ und $p=0,011$; links: $p=0,012$ und $p=0,011$). Zwischen dem Hämoglobinwert und der Dosis auf den Beckenknochen zeigt sich keine signifikante Korrelation.

Die Leukozyten (in G/l) korrelieren signifikant mit der maximalen Dosis des rechten ($p=0,005$) und linken ($p=0,008$) Femurkopfes sowie $V_{5\text{Gy}}$ ($p=0,005$) und $V_{40\text{Gy}}$ ($p=0,038$) des Beckens.

Es besteht eine signifikante Korrelation zwischen den Thrombozytenwerten (in G/l) und $V_{5\text{Gy}}$ und $V_{10\text{Gy}}$ des Beckens ($p=0,001$ und $p=0,006$). Zwischen dem Thrombozytenwert und den Dosen auf beide Femurköpfe besteht keine signifikante Korrelation.

Korrelation für absolute Blutwerte und Dosen auf das Becken (n=31)

Becken		Hämoglobin (g/dl)	Leukozyten (G/l)	Thrombozyten (G/l)
minimale Dosis	Pearson-Korrelation	0,227	-0,015	-0,298
	N	29	29	29
mittlere Dosis	Pearson-Korrelation	0,283	0,074	-0,010
	N	29	29	29
maximale Dosis	Pearson-Korrelation	0,146	0,111	0,011
	N	29	29	29
mediane Dosis	Pearson-Korrelation	0,229	0,348	0,261
	N	29	29	29
Volumen [cm³]	Pearson-Korrelation	-0,213	-0,118	-0,073
	N	29	29	29
V_{5Gy}	Pearson-Korrelation	0,131	-0,502**	-0,569**
	N	29	29	29
V_{10Gy}	Pearson-Korrelation	0,176	-0,360	-0,499**
	N	29	29	29
V_{15Gy}	Pearson-Korrelation	0,210	-0,118	-0,285
	N	29	29	29
V_{20Gy}	Pearson-Korrelation	0,269	0,122	-0,013
	N	29	29	29
V_{30Gy}	Pearson-Korrelation	0,322	0,340	0,210
	N	29	29	29
V_{40Gy}	Pearson-Korrelation	0,286	0,386*	0,318
	N	29	29	29
V_{50Gy}	Pearson-Korrelation	0,208	0,211	0,094
	N	27	27	27

Tabelle 20: Korrelation (Pearson) für Blutwerte und Dosen auf das Becken

** . Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

* . Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig).

Korrelation für absolute Blutwerte und Dosen auf den linken Femurkopf (n=31)

linker Femurkopf		Hämoglobin	Leukozyten	Thrombozyten
mittlere Dosis	Pearson-Korrelation	0,445*	0,255	0,071
	N	31	31	31
maximale Dosis	Pearson-Korrelation	0,448*	0,468**	0,318
	N	31	31	31
mediane Dosis	Pearson-Korrelation	0,314	0,148	0,060
	N	31	31	31
Volumen [cm³]	Pearson-Korrelation	-0,333	-0,067	0,068
	N	31	31	31
V_{5Gy}	Pearson-Korrelation	0,239	0,347	0,351
	N	31	31	31
V_{50Gy}	Pearson-Korrelation	0,243	0,209	0,145
	N	27	27	27

Tabelle 21: Korrelation (Pearson) für Blutwerte und Dosen auf den linken Femurkopf

** . Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

* . Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig).

Korrelation für absolute Blutwerte und Dosen auf den linken Femurkopf (n=31)

rechter Femurkopf		Hämoglobin	Leukozyten	Thrombozyten
mittlere Dosis	Pearson-Korrelation	0,382*	0,354	0,120
	N	29	29	29
maximale Dosis	Pearson-Korrelation	0,463*	0,504**	0,258
	N	29	29	29
mediane Dosis	Pearson-Korrelation	0,161	0,278	0,170
	N	29	29	29
Volumen [cm ³]	Pearson-Korrelation	-0,231	-0,006	0,254
	N	29	29	29
V _{5Gy}	Pearson-Korrelation	0,150	0,316	0,359
	N	29	29	29
V _{50Gy}	Pearson-Korrelation	0,358	0,301	0,107
	N	25	25	25

Tabelle 22: Korrelation (Pearson) für Blutwerte und Dosen auf den rechten Femurkopf

** . Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

* . Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig).

Bei der Spearman-Korrelation der Hämatotoxizitäten gemäß der CTC/AE-Klassifikation mit den Dosen auf Becken und beide Femurköpfen zeigt sich eine signifikante Korrelation zwischen dem Anämiegrad und der mittleren und maximalen Dosis auf den Beckenknochen ($p=0,006$ und $p=0,014$), sowie V_{40Gy} ($p=0,048$) und V_{50Gy} ($p=0,047$) des Beckens.

Die Leukozyten korrelieren signifikant mit mittlerer und medianer Dosis auf den rechten Femurkopf ($p=0,028$ und $p=0,045$) und dem prozentualen Volumen des rechten Femurkopfes, das 5 Gy erhält (V_{5Gy} : $p=0,013$). Für V_{5Gy} des linken Femurkopfes besteht ebenfalls eine Signifikanz ($p=0,008$). Es zeigt sich keine Signifikanz zwischen Leukozyten und den Dosen auf den Beckenknochen.

Zwischen den Thrombozyten und V_{50Gy} des rechten Femurkopfes besteht eine signifikante Korrelation ($p=0,030$). Die Thrombozyten korrelieren nicht signifikant mit den Dosen auf den linken Femurkopf sowie auf den Beckenknochen.

Korrelation für Blutwerte gemäß CTCAE-Klassifikation und Dosen auf das Becken (n=31)

Becken		Hämoglobin	Leukozyten	Thrombozyten
minimale Dosis	Korrelationskoeffizient	-0,283	0,138	-0,012
	N	29	29	29
mittlere Dosis	Korrelationskoeffizient	-0,497**	-0,131	-0,143
	N	29	29	29
maximale Dosis	Korrelationskoeffizient	-0,452*	-0,148	-0,167
	N	29	29	29
mediane Dosis	Korrelationskoeffizient	-0,367	-0,354	-0,227
	N	29	29	29
Volumen [cm ³]	Korrelationskoeffizient	0,339	0,114	0,160
	N	29	29	29
V _{5Gy}	Korrelationskoeffizient	-0,300	0,297	-0,055
	N	29	29	29
V _{10Gy}	Korrelationskoeffizient	-0,312	0,041	0,021
	N	29	29	29
V _{15Gy}	Korrelationskoeffizient	-0,269	0,092	-0,050
	N	29	29	29
V _{20Gy}	Korrelationskoeffizient	-0,344	-0,093	-0,170
	N	29	29	29
V _{30Gy}	Korrelationskoeffizient	-0,335	-0,323	-0,183
	N	29	29	29
V _{40Gy}	Korrelationskoeffizient	-0,371*	-0,355	-0,262
	N	29	29	29
V _{50Gy}	Korrelationskoeffizient	-0,386*	-0,369	-0,219
	N	27	27	27

Tabelle 23: Korrelation (Spearman-Rho) für Blutwerte und Dosen auf das Becken

** . Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

* . Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig).

Korrelation für Blutwerte gemäß CTCAE-Klassifikation und Dosen auf den linken Femurkopf (n=31)

linker Femurkopf		Hämoglobin	Leukozyten	Thrombozyten
mittlere Dosis	Korrelationskoeffizient	-0,315	-0,297	0,008
	N	31	31	31
maximale Dosis	Korrelationskoeffizient	-0,313	-0,348	-0,274
	N	31	31	31
mediane Dosis	Korrelationskoeffizient	-0,289	-0,281	0,020
	N	31	31	31
Volumen [cm ³]	Korrelationskoeffizient	0,414*	0,120	0,125
	N	31	31	31
V _{5Gy}	Korrelationskoeffizient	-0,154	-0,465**	-0,301
	N	31	31	31
V _{50Gy}	Korrelationskoeffizient	-0,363	-0,356	-0,339
	N	27	27	27

Tabelle 24: Korrelation (Spearman-Rho) für Blutwerte und Dosen auf den linken Femurkopf

** Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

* Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig).

Korrelation für Blutwerte gemäß CTCAE-Klassifikation und Dosen auf den rechten Femurkopf (n=31)

rechter Femurkopf		Hämoglobin	Leukozyten	Thrombozyten
mittlere Dosis	Korrelationskoeffizient	-0,289	-0,408*	-0,015
	N	29	29	29
maximale Dosis	Korrelationskoeffizient	-0,362	-0,322	-0,207
	N	29	29	29
mediane Dosis	Korrelationskoeffizient	-0,144	-0,376*	-0,014
	N	29	29	29
Volumen [cm ³]	Korrelationskoeffizient	0,273	0,015	-0,122
	N	29	29	29
V _{5Gy}	Korrelationskoeffizient	-0,109	-0,458*	-0,277
	N	29	29	29
V _{50Gy}	Korrelationskoeffizient	-0,371	-0,390	-0,435*
	N	25	25	25

Tabelle 25: Korrelation (Spearman-Rho) für Blutwerte und Dosen auf den rechten Femurkopf

** Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

* Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig).

Für eine bessere Vergleichbarkeit mit der vorhandenen Literatur werden in einem weiteren Schritt im betrachteten Patientenkollektiv jene Patientinnen ausgeschlossen, die paraaortal bestrahlt werden ($n=7$). Bei zwei Patientinnen können aufgrund einer Hüftprothese keine DVH-Parameter für den rechten Femur erhoben werden. Bei den im Anschluss durchgeführten Korrelationen zeigen sich einige Signifikanzen.

Bei der Pearson-Korrelation der absoluten Blutwerte mit den Dosen beider Femora und dem Becken zeigen sich Signifikanzen zwischen den Leukozyten und der maximalen und mittleren Dosis beider Femora (rechts: $p=0,002$ und $p=0,009$; links: $p=0,01$ und $p=0,037$), sowie der medianen Dosis auf den rechten Femurkopf ($p=0,046$) und dem relativen Volumen des linken Femurs, welches 5 Gy erhält (V_{5Gy}) ($p=0,042$). Signifikante Korrelationen bestehen auch zwischen den Leukozyten und der medianen Dosis ($p = 0,001$), V_{5Gy} , V_{30Gy} , V_{40Gy} und V_{50Gy} des Beckens ($p=0,021$, $p=0,007$, $p=0,001$, $p=0,007$). Die Hämoglobin-Werte korrelieren signifikant mit den maximalen Dosen von rechtem und linkem Femur ($p=0,014$ und $p=0,015$), sowie der mittleren Dosis, V_{30Gy} und V_{50Gy} des Beckens ($p=0,001$; $p=0,039$ und $p=0,025$). Die Thrombozyten korrelieren signifikant mit der medianen Dosis ($p=0,040$), V_{5Gy} ($p=0,003$), V_{10Gy} ($p=0,012$) und V_{40Gy} ($p=0,021$) des Beckens, sowie mit V_{5Gy} des rechten Femurs ($p=0,045$).

Bei der Spearman-Korrelation der Blutwerte entsprechend der CTCAE-Klassifikation gibt es Signifikanzen zwischen den Leukozyten und medianer Dosis, V_{5Gy} , V_{50Gy} des linken Femurs ($p=0,049$, $p=0,005$ und $p=0,63$). In Bezug auf den rechten Femurkopf finden sich signifikante Korrelationen für die mittlere, maximale und mediane Dosis sowie für V_{5Gy} und V_{50Gy} ($p=0,011$, $p=0,039$, $p=0,025$, $p=0,004$ und $p=0,014$). Es zeigen sich ebenso Signifikanzen zwischen den Leukopeniegraden und medianer Dosis, V_{30Gy} , V_{40Gy} und V_{50Gy} des Beckens ($p=0,016$, $p=0,043$, $p=0,012$, $p=0,016$). Signifikante Korrelationen ergeben sich auch für den Anämie-Toxizitätsgrad und mittlerer und maximaler Dosis und V_{5Gy} des Beckens ($p=0,015$, $p=0,029$, $p=0,034$). Es zeigen sich keine signifikanten Korrelationen zwischen den Anämie-Toxizitätsgraden und beiden Femurköpfen. In Hinsicht auf den Grad der Thrombopenie zeigt sich für alle drei Regionen nur eine signifikante Korrelation für V_{5Gy} des rechten Femurkopfes ($p=0,027$).

Betrachtet man pro Patient den höchsten Hämatotoxizitätsgrad aller drei Blutwerte, gibt es signifikante Korrelationen für die maximale Dosis, V_{5Gy} und V_{50Gy} des rechten ($p=0,001$, $p=0,037$, $p<0,001$) sowie linken Femurs ($p=0,015$, $p=0,027$, $p=0,004$), darüber hinaus auch für die mittlere Dosis des rechten Femurkopfes ($p=0,032$). Ebenso zeigen sich Signifikanzen für die mittlere und mediane Dosis, V_{30Gy} , V_{40Gy} und V_{50Gy} des Beckens ($p=0,021$, $p=0,010$, $p=0,029$, $p=0,008$, $p=0,001$).

**Korrelation für Blutwerte gemäß CTCAE-Klassifikation und Dosen auf das Becken
(alle Patientinnen ohne paraaortale Bestrahlung, n=24)**

Becken		Hämo- globin	Leuko- zyten	Thrombo- zyten	Höchste Hämatotoxizität
Minimale Dosis	Korrelationskoeffizient	-0,258	0,208	-0,116	-0,031
	N	24	24	24	24
Mittlere Dosis	Korrelationskoeffizient	-0,489*	-0,177	-0,259	-0,468*
	N	24	24	24	24
Maximale Dosis	Korrelationskoeffizient	-0,445*	-0,124	-0,209	-0,310
	N	24	24	24	24
mediane Dosis	Korrelationskoeffizient	-0,375	-0,485*	-0,365	-0,514*
	N	24	24	24	24
Volumen [cm³]	Korrelationskoeffizient	0,381	0,110	0,099	-0,107
	N	24	24	24	24
V_{5Gy}	Korrelationskoeffizient	-0,300	0,310	-0,120	0,005
	N	24	24	24	24
V_{10Gy}	Korrelationskoeffizient	-0,302	0,123	-0,042	-0,089
	N	24	24	24	24
V_{15Gy}	Korrelationskoeffizient	-0,223	0,112	-0,084	0,084
	N	24	24	24	24
V_{20Gy}	Korrelationskoeffizient	-0,288	-0,115	-0,244	-0,126
	N	24	24	24	24
V_{30Gy}	Korrelationskoeffizient	-0,311	-0,416*	-0,305	-0,446*
	N	24	24	24	24
V_{40Gy}	Korrelationskoeffizient	-0,385	-0,503*	-0,400	-0,528**
	N	24	24	24	24
V_{50Gy}	Korrelationskoeffizient	-0,445*	-0,498*	-0,386	-0,625**
	N	23	23	23	23

Tabelle 26: Korrelation (Spearman-Rho) für Blutwerte und Dosen auf das Becken (ohne paraaortale Bestrahlung)

** Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

* Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig).

Korrelation für Blutwerte gemäß CTCAE-Klassifikation und Dosen auf den linken Femurkopf (alle Patientinnen ohne paraaortale Bestrahlung, n=24)

Femur links		Hämo-globin	Leuko-zyten	Thrombo-zyten	Höchste Hämatotoxizität
Mittlere Dosis	Korrelationskoeffizient	-0,220	-0,387	-0,173	-0,342
	N	24	24	24	24
Maximale Dosis	Korrelationskoeffizient	-0,310	-0,373	-0,308	-0,489*
	N	24	24	24	24
Mediane Dosis	Korrelationskoeffizient	-0,190	-0,406*	-0,175	-0,271
	N	24	24	24	24
Volumen [cm³]	Korrelationskoeffizient	0,367	0,016	0,147	-0,054
	N	24	24	24	24
V_{5Gy}	Korrelationskoeffizient	-0,036	-0,558**	-0,401	-0,452*
	N	24	24	24	24
V_{50Gy}	Korrelationskoeffizient	-0,265	-0,393	-0,297	-0,573**
	N	23	23	23	23

Tabelle 27: Korrelation (Spearman-Rho) für Blutwerte und Dosen auf den linken Femurkopf (Ohne paraaortale Bestrahlung)

** . Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

*. Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig).

Korrelation für Blutwerte gemäß CTCAE-Klassifikation und Dosen auf den rechten Femurkopf (alle Patientinnen ohne paraaortale Bestrahlung. n=24)

Femur rechts		Hämo- globin	Leuko- zyten	Thrombo- zyten	Höchste Hämatotoxizität
Mittlere Dosis	Korrelationskoeffizient	-0,199	-0,529*	-0,286	-0,458*
	N	22	22	22	22
Maximale Dosis	Korrelationskoeffizient	-0,355	-0,442*	-0,285	-0,672**
	N	22	22	22	22
Mediane Dosis	Korrelationskoeffizient	-0,029	-0,475*	-0,246	-0,349
	N	22	22	22	22
Volumen [cm³]	Korrelationskoeffizient	0,337	-0,125	-0,054	-0,062
	N	22	22	22	22
V_{5Gy}	Korrelationskoeffizient	0,001	-0,585**	-0,472*	-0,447*
	N	22	22	22	22
V_{50Gy}	Korrelationskoeffizient	-0,309	-0,525*	-0,430	-0,734**
	N	21	21	21	21

Tabelle 28: Korrelation (Spearman-Rho) für Blutwerte und Dosen auf den rechten Femurkopf (ohne paraaortale Bestrahlung)

** Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

* Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig).

Im logistischen Regressionsmodell finden sich keine signifikanten Korrelationen zwischen den einzelnen Toxizitäten und den DVH-Parametern. In den im Anschluss erstellten Streudiagramme zeigt sich eine scheinbare Korrelation zwischen den Hämatotoxizitäten gemäß CTCAE und den Femurköpfen sowie dem Becken.

3.6.5 Korrelation zwischen urogenitalen Akut-Toxizitäten und Dosen auf Nieren sowie Blase

Bei der Korrelation zwischen den urogenitalen Akut-Toxizität nach der RTOG-Klassifikation und den Dosen auf die Blase zeigen sich signifikante Korrelationen zwischen vaginaler Symptomatik und mittlerer Dosis ($p=0,043$) und maximaler Dosis ($p=0,008$) der Blase. Hinsichtlich der anderen Akut-Toxizitäten ergeben sich keine signifikanten Korrelationen.

Für V_{5Gy} der Blase kann keine Korrelation berechnet werden, da bei allen Patientinnen 100% der Blase eine Dosis von 5 Gy erhalten.

Korrelation zwischen urogenitalen Akuttoxizitäten gemäß RTOG-Klassifikation und Dosen auf die Blase

Blase		vaginale Symptomatik	Miktionsfrequenz	Nykturie	Harninkontinenz	Dysurie
Mittlere Dosis	Korrelationskoeffizient	0,366*	0,051	0,017	0,259	0,022
	N	31	31	31	30	31
Maximale Dosis	Korrelationskoeffizient	0,467**	0,180	-0,291	0,247	0,104
	N	31	31	31	30	31
Mediane Dosis	Korrelationskoeffizient	0,332	0,016	-0,115	0,211	-0,009
	N	31	31	31	30	31
Volumen [cm³]	Korrelationskoeffizient	0,021	0,115	0,019	-0,053	-0,027
	N	31	31	31	30	31
V_{5Gy}	Korrelationskoeffizient					
	N	31	31	31	30	31
V_{10Gy}	Korrelationskoeffizient	0,305	-0,199	0,083	0,145	0,041
	N	31	31	31	30	31
V_{15Gy}	Korrelationskoeffizient	0,214	-0,146	0,054	0,061	-0,066
	N	31	31	31	30	31
V_{20Gy}	Korrelationskoeffizient	0,212	0,014	0,113	0,254	0,015
	N	31	31	31	30	31
V_{30Gy}	Korrelationskoeffizient	0,229	0,077	0,105	0,154	-0,123
	N	31	31	31	30	31
V_{40Gy}	Korrelationskoeffizient	0,214	0,069	0,183	0,186	0,018
	N	31	31	31	30	31

Tabelle 29. Korrelation (Spearman-Rho) für urogenitale Akuttoxizitäten und Dosen auf die Blase

** Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

* Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig).

Zwischen den Dosen auf die Nieren und den urogenitalen Akut-Toxizitäten bestehen keine signifikanten Korrelationen.

Korrelation urologische Akuttoxizitäten gemäß RTOG-Klassifikation und Dosen auf die Nieren

		vaginale Symptomatik	Miktionsfrequenz	Nykturie	Harninkontinenz	Dysurie
rechte Niere mittlere Dosis	Korrelationskoeffizient	0,146	-0,090	0,014	0,134	0,036
	N	31	31	31	30	31
rechte Niere maximale Dosis	Korrelationskoeffizient	0,148	-0,007	0,006	0,224	0,017
	N	31	31	31	30	31
rechte Niere mediane Dosis	Korrelationskoeffizient	0,177	-0,181	-0,040	0,122	0,049
	N	31	31	31	30	31
rechte Niere Volumen [cm³]	Korrelationskoeffizient	-0,242	-0,150	-0,168	0,277	0,081
	N	31	31	31	30	31
rechte Niere – V_{5Gy}	Korrelationskoeffizient	0,204	-0,052	0,051	0,241	0,087
	N	31	31	31	30	31
rechte Niere V_{10Gy}	Korrelationskoeffizient	0,159	-0,041	0,117	0,254	0,163
	N	31	31	31	30	31
rechte Niere V_{15Gy}	Korrelationskoeffizient	0,150	-0,090	0,112	0,208	0,128
	N	31	31	31	30	31
rechte Niere V_{20Gy}	Korrelationskoeffizient	0,155	-0,081	0,112	0,244	0,151
	N	31	31	31	30	31

linke Niere – mittlere Dosis	Korrelations-koeffizient	0,206	-0,158	0,010	0,130	-0,037
	N	30	30	30	29	30
linke Niere – maximale Dosis	Korrelations-koeffizient	0,191	0,024	0,022	0,176	-0,091
	N	30	30	30	29	30
linke Niere – mediane Dosis	Korrelations-koeffizient	0,213	-0,153	0,022	0,137	0,042
	N	30	30	30	29	30
linke Niere – Volumen [cm³]	Korrelations-koeffizient	-0,082	-0,098	-0,089	0,080	-0,011
	N	30	30	30	29	30
linke Niere - V_{5Gy}	Korrelations-koeffizient	0,238	-0,040	0,112	0,240	0,077
	N	30	30	30	29	30
linke Niere - V_{10Gy}	Korrelations-koeffizient	0,092	-0,087	0,064	0,181	0,048
	N	30	30	30	29	30
linke Niere - V_{15Gy}	Korrelations-koeffizient	0,100	-0,152	0,033	0,145	0,060
	N	30	30	30	29	30
linke Niere - V_{20Gy}	Korrelations-koeffizient	0,121	-0,206	0,013	0,112	0,054
	N	30	30	30	29	30

Tabelle 30: Korrelation (Spearman-Rho) für urogenitale Akuttoxizitäten und Dosen auf die Nieren

** Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

* Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig).

3.6.6 Korrelation zwischen Akuttoxizität Diarrhoe und Dosen auf den Darm

Es zeigen sich signifikante Korrelationen zwischen der akuttoxischen Diarrhoe und der medianen Dosis ($\rho=0,030$) des Rektums. Ebenso gibt es signifikante Korrelationen mit V_{50Gy} ($\rho=0,046$) des Sigmoids.

Es besteht keine signifikante Korrelation zwischen den Dosen auf den Dünndarm und der Akuttoxizität Diarrhoe.

Für V_{5Gy} des Rektums und des Sigmoids kann keine Korrelation errechnet werden, da jeweils 100% des Rektums und Sigmoids eine Dosis von 5 Gy erhielten.

Korrelation zwischen Akuttoxizität Diarrhoe und Dosen auf den Darm

		Diarrhoe
Dünndarm – mittlere Dosis	Korrelationskoeffizient	0,247
	N	31
Dünndarm – maximale Dosis	Korrelationskoeffizient	0,154
	N	31
Dünndarm - median Dosis	Korrelationskoeffizient	0,166
	N	31
Dünndarm - Volumen in cm³	Korrelationskoeffizient	-0,030
	N	31
Dünndarm - V_{5Gy}	Korrelationskoeffizient	0,245
	N	31
Dünndarm - V_{10Gy}	Korrelationskoeffizient	0,280
	N	31
Dünndarm - V_{20Gy}	Korrelationskoeffizient	0,228
	N	31
Dünndarm - V_{30Gy}	Korrelationskoeffizient	0,299
	N	31
Dünndarm - V_{40Gy}	Korrelationskoeffizient	0,303
	N	31
Rektum – mittlere Dosis	Korrelationskoeffizient	0,328
	N	31
Rektum – maximale Dosis	Korrelationskoeffizient	0,282
	N	31
Rektum – mediane Dosis	Korrelationskoeffizient	0,389*
	N	31
Rektum - Volumen in cm³	Korrelationskoeffizient	0,373*
	N	31
Rektum - V_{5Gy}	Korrelationskoeffizient	
	N	31

Rektum - V_{10Gy}	Korrelationskoeffizient	0,180
	N	31
Rektum - V_{20Gy}	Korrelationskoeffizient	0,237
	N	31
Rektum - V_{30Gy}	Korrelationskoeffizient	0,202
	N	31
Rektum - V_{40Gy}	Korrelationskoeffizient	0,254
	N	31
Rektum - V_{50Gy}	Korrelationskoeffizient	0,277
	N	29
Sigmoid – mittlere Dosis	Korrelationskoeffizient	0,342
	N	30
Sigmoid – maximale Dosis	Korrelationskoeffizient	0,225
	N	30
Sigmoid – mediane Dosis	Korrelationskoeffizient	0,330
	N	30
Sigmoid - Volumen in cm³	Korrelationskoeffizient	0,124
	N	30
Sigmoid - V_{5Gy}	Korrelationskoeffizient	
	N	30
Sigmoid - V_{10Gy}	Korrelationskoeffizient	0,051
	N	30
Sigmoid - V_{20Gy}	Korrelationskoeffizient	0,117
	N	30
Sigmoid - V_{30Gy}	Korrelationskoeffizient	0,284
	N	30
Sigmoid - V_{40Gy}	Korrelationskoeffizient	0,344
	N	30
Sigmoid - V_{50Gy}	Korrelationskoeffizient	0,380*
	N	28

Tabelle 31: Korrelation (Spearman-Rho) für Akuttoxizität Diarrhoe und Dosen auf den Darm

** Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

* Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig).

3.7 Überleben

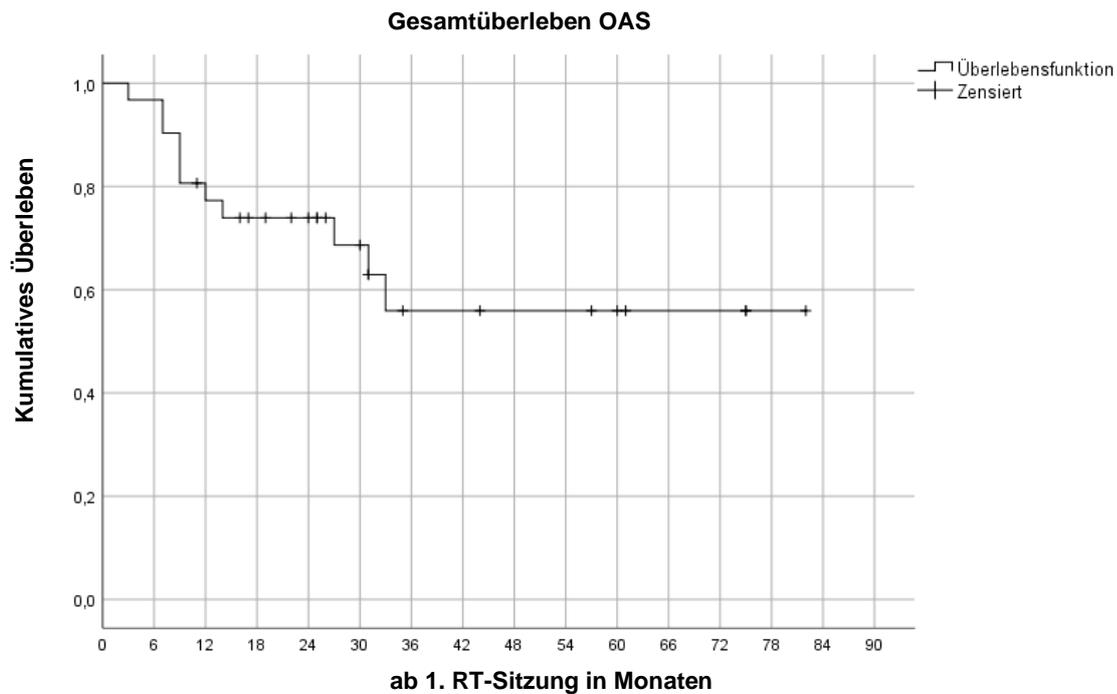


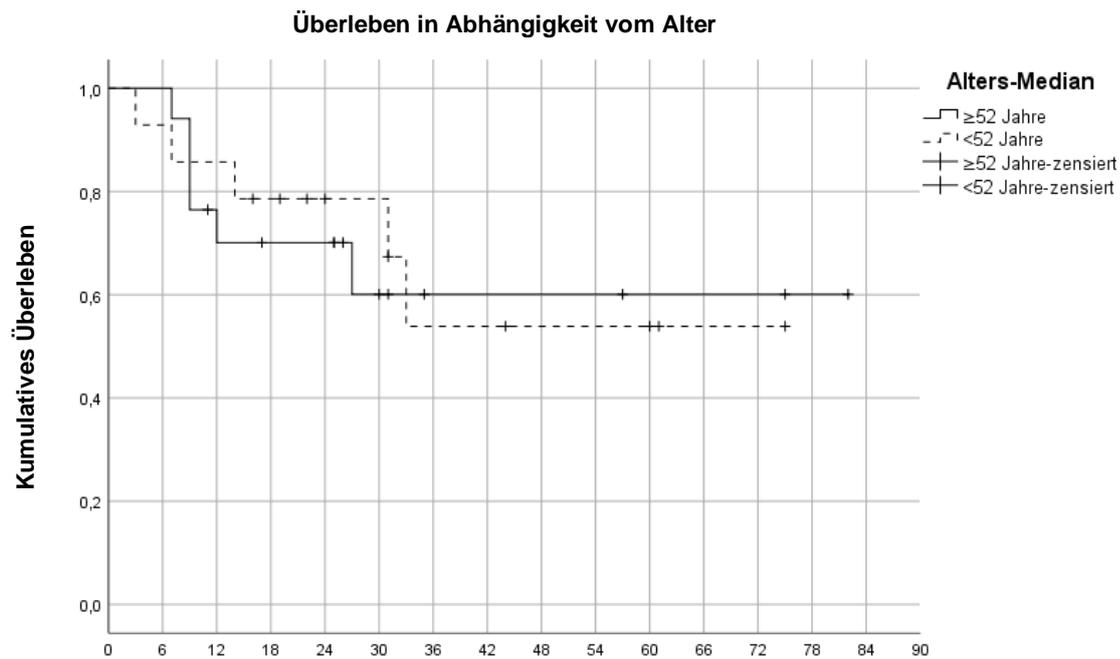
Abbildung 2: Gesamtüberleben

Das mediane OAS ist nicht bestimmbar, da bis zum Ende der Erhebung mehr als 50% der Patientinnen leben. Insgesamt werden 11 Todeszeitpunkte verzeichnet.

Das 1-Jahres-Überleben (ÜL) beträgt 77,3%, das 3-Jahres-ÜL 56,0%.

Im Weiteren werden nun verschiedene Gegenüberstellungen betrachtet.

3.7.1 Patienten- und Tumorcharakteristik



ab 1. RT-Sitzung in Monaten

Abbildung 3: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Alter

$p = 0,871$ (LogRank-Test); Chi-Quadrat: 0,27; Freiheitsgrade: 1 (nach Kaplan-Meier)

Die Patientinnen werden mithilfe des Alters-Medians von 52 Jahren eingeteilt. Die 17 Patientinnen, die älter als der Median sind, leben etwas länger als die 14 Patientinnen, die jünger als 52 Jahre alt sind (≥ 52 Jahre = $54,7 \pm 8,9$ Monate, <52 Jahre = $50,0 \pm 8,6$ Monate). Das 1-Jahres-ÜL bei den über 52-Jährigen beträgt 70,1%, bei den unter 52-Jährigen 85,7%. Das 3-Jahres-ÜL ist bei den Patientinnen über 52 mit 60,1% ($n=17$) höher als bei den Patientinnen unter 52 Jahren (53,9%, $n=14$). Der Median kann nicht bestimmt werden, da in beiden Gruppen mehr als 50% der Patientinnen überleben.

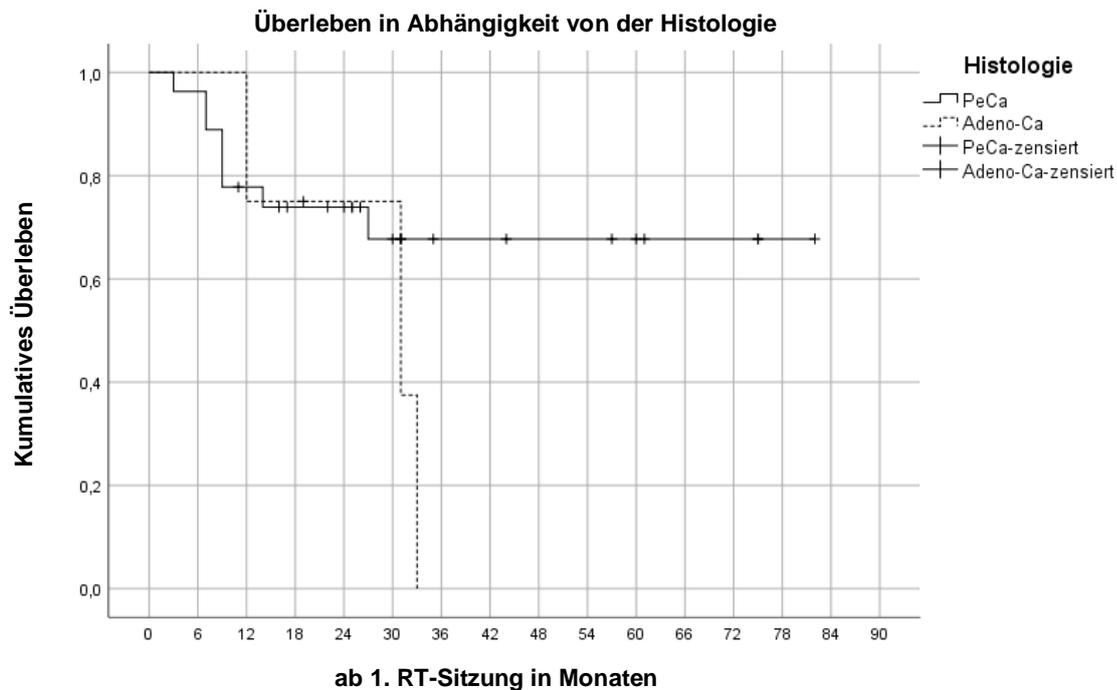


Abbildung 4: Überleben in Abhängigkeit von der Histologie

$p = 0,199$ (LogRank-Test); Chi-Quadrat: 1,650; Freiheitsgrade: 1 (nach Kaplan-Meier)

Von den 4 Patientinnen mit Adenokarzinom sterben bis zum Zeitpunkt der Erhebung 3 Patientinnen, das 1-Jahres-ÜL ist 75%, das 3-Jahres-ÜL 0%. Der Median liegt bei $31,0 \pm 14,5$ Monaten. Bei den 27 Patientinnen mit Plattenepithelkarzinom beträgt das 1-Jahres-ÜL 77,8%, das 3-Jahres-ÜL 67,7%. Für diese Gruppe kann der Median nicht bestimmt werden.

Bei den Patientinnen, die eine Fernmetastasierung (M+) vorwiesen ($n=9$), ist das 1- sowie 3-Jahres-ÜL mit 66,7% und 44,4% geringer als bei den Patientinnen, die keine Fernmetastasierung (M0) haben ($n=22$) mit 70% bzw. 60%,. Der Median bei M+ liegt bei $31,0 \pm 17,9$ Monaten, für M0 kann kein Median bestimmt werden.

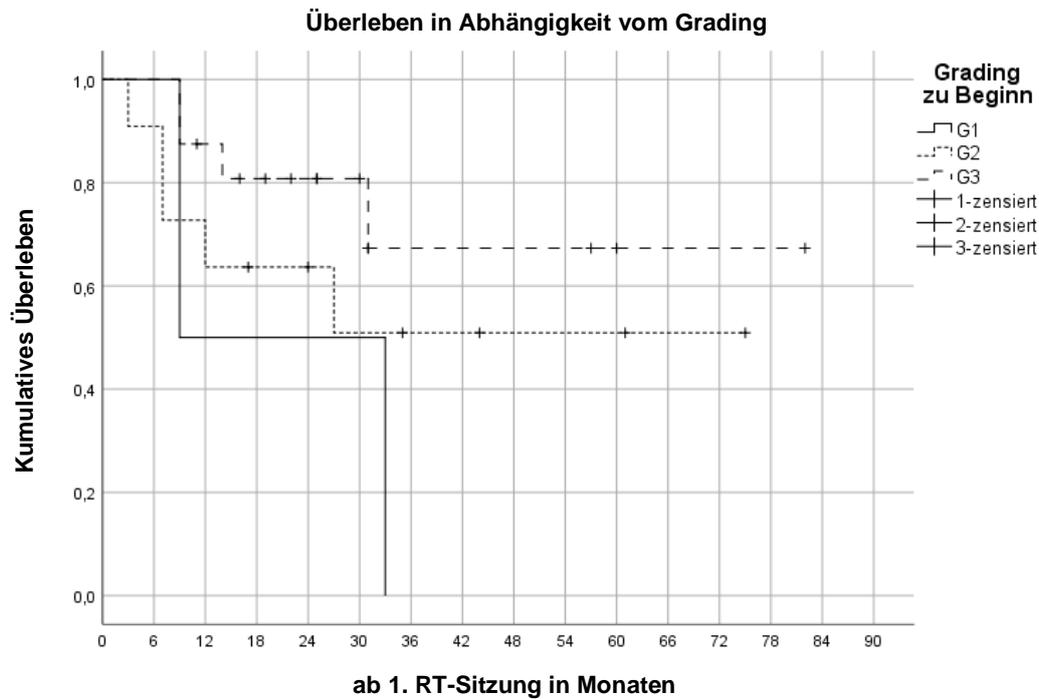


Abbildung 5: Überleben in Abhängigkeit vom grading

$p = 0,242$ (LogRank-Test); Chi-Quadrat: 2,840; Freiheitsgrade: 2 (nach Kaplan-Meier)

In Abhängigkeit vom Tumorgrading zeigt sich mit Zunahme der Differenzierung ein geringeres 1-Jahres-ÜL (G1 = 50% (n=2), G2 = 63,6% (n=11), G3 = 87,5% (n=16)). Dies verhält sich ebenso beim 3-Jahres-ÜL (G1 = 0%, G2 = 50,9%, G3 = 67,3%). Der Median für den Grad der Differenzierung G1 liegt bei 9 Monaten, für die beiden anderen Differenzierungen kann kein Median bestimmt werden.

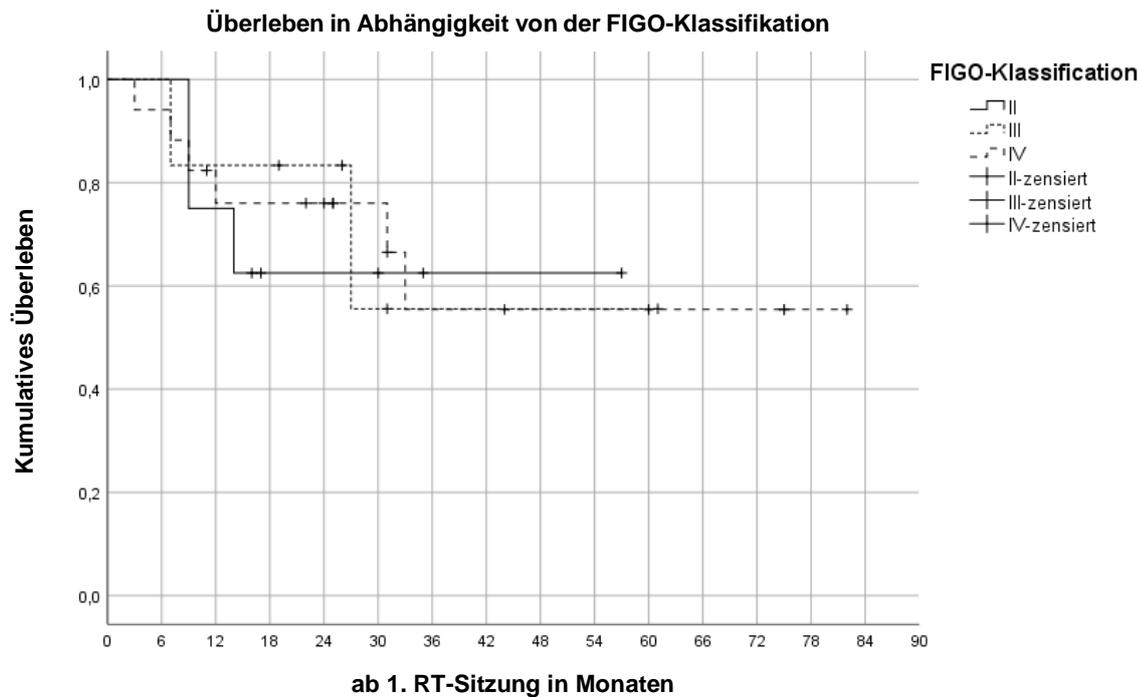


Abbildung 6: Überleben in Abhängigkeit von der FIGO-Klassifikation

$p = 0,242$ (LogRank-Test); Chi-Quadrat: 2,840; Freiheitsgrade: 2 (nach Kaplan-Meier)

Das 1-Jahres-ÜL der verschiedenen FIGO-Stadien beträgt für FIGO II 75% ($n=8$), FIGO III 83,3% ($n=6$) und für FIGO IV 76,0% ($n=17$). Das 3-Jahres-ÜL ist für FIGO II mit 62,5% höher als bei FIGO III (55,6%) und IV (55,4%).

3.7.2 Umplanung

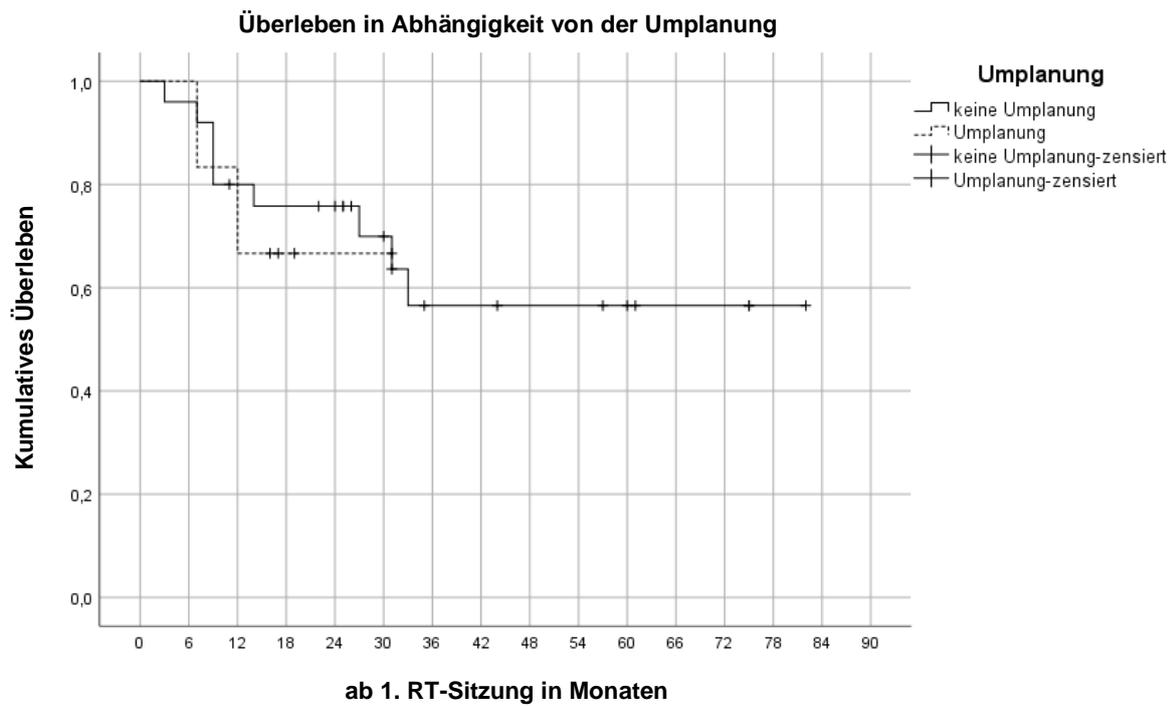


Abbildung 7: Überleben in Abhängigkeit von der Umplanung

$p = 0,772$ (LogRank-Test); Chi-Quadrat: 0,084; Freiheitsgrade: 1 (nach Kaplan-Meier)

Das 1-Jahres-ÜL ist bei den Patientinnen ohne Umplanung mit 80,0% ($n=25$) höher als bei den Patientinnen mit Umplanung (66,7%, $n=6$). Das 3-Jahres-ÜL beträgt ohne Umplanung 56,5%, mit Umplanung 66,7%. Der Median kann nicht ermittelt werden.

3.7.3 Brachytherapie

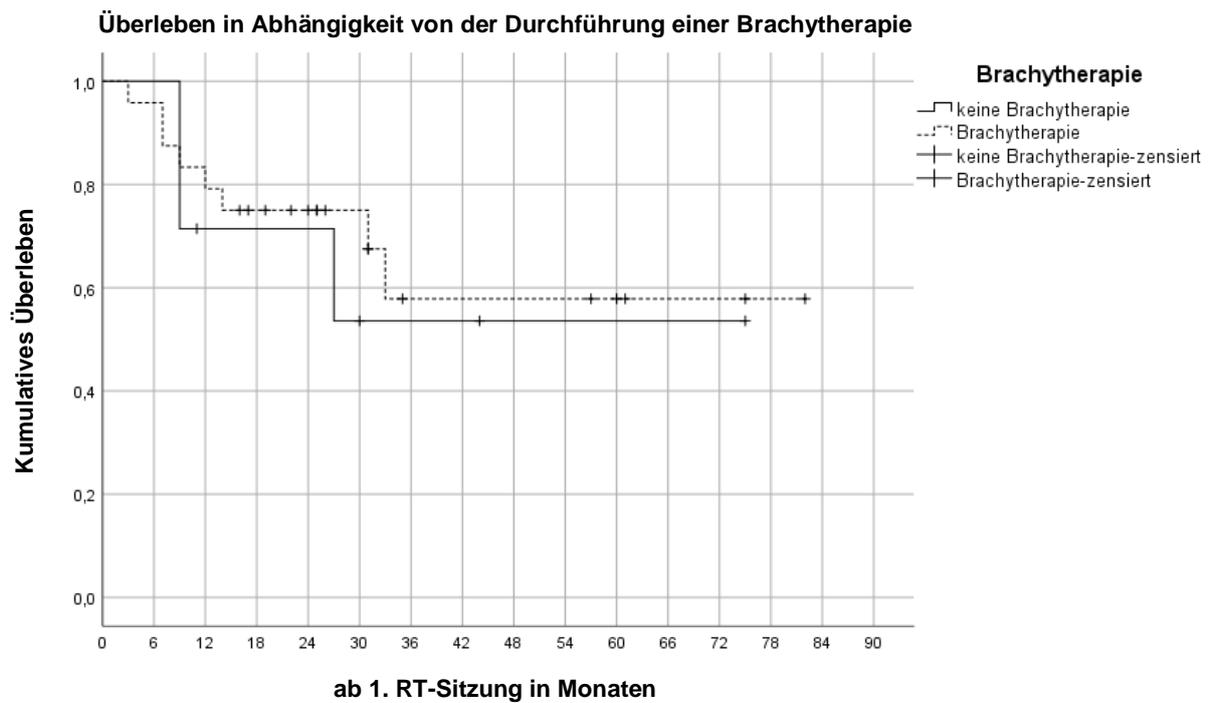
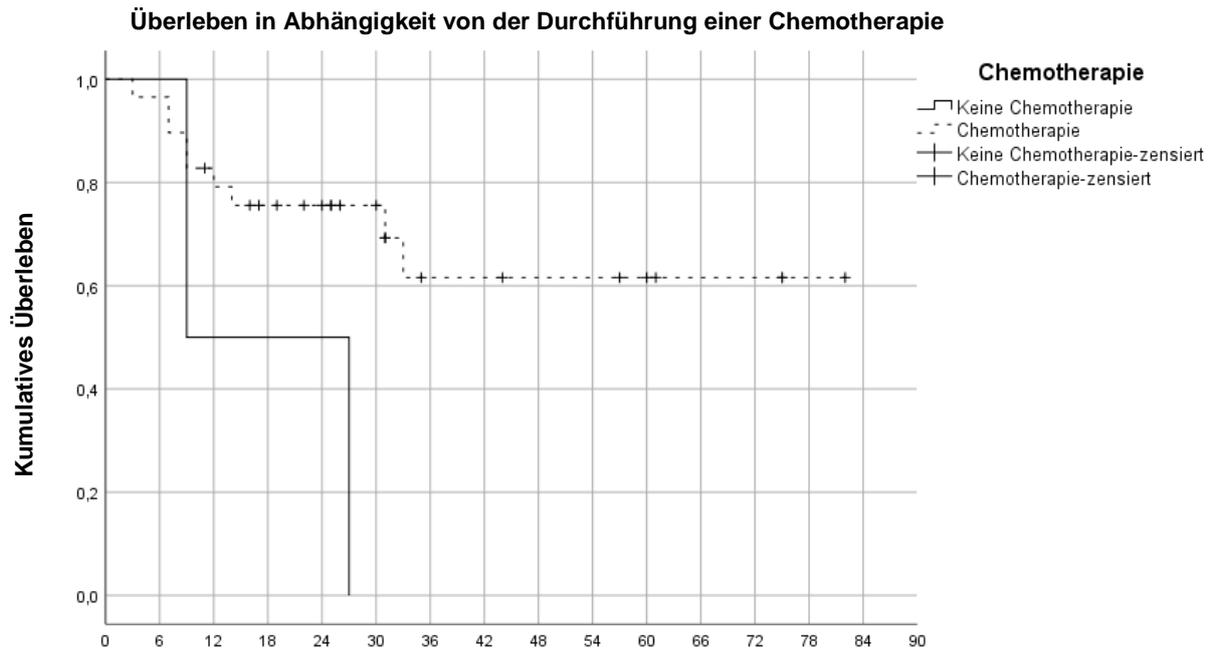


Abbildung 8: Überleben in Abhängigkeit von der Durchführung einer Brachytherapie

$p = 0,689$ (LogRank-Test); Chi-Quadrat: 0,16; Freiheitsgrade: 1 (nach Kaplan-Meier)

Die Patientinnen, die eine Brachytherapie erhalten, haben ein 1-Jahres-ÜL von 79,2% ($n=24$), ohne Brachytherapie beträgt dies 71,4% ($n=7$). Das 3-Jahres-Überleben ist mit Brachytherapie 57,9%, ohne Brachytherapie 53,6%.

3.7.4 Chemotherapie



ab 1. RT-Sitzung in Monaten

Abbildung 9: Überleben in Abhängigkeit von der Durchführung einer Chemotherapie

$p = 0,046$ (LogRank-Test); Chi-Quadrat: 3,997; Freiheitsgrade: 1 (nach Kaplan-Meier)

Bei den zwei Patientinnen, die sich gegen eine Chemotherapie entschieden haben, ist das 1-Jahres-ÜL 50%, der Median beträgt 9 Monate. Bei den 29 Patientinnen, die eine Chemotherapie erhielten, ist das 1-Jahres-ÜL 79,2%. Das 3-Jahres-ÜL liegt ohne Chemotherapie bei 0,0%, mit Chemotherapie bei 61,6%.

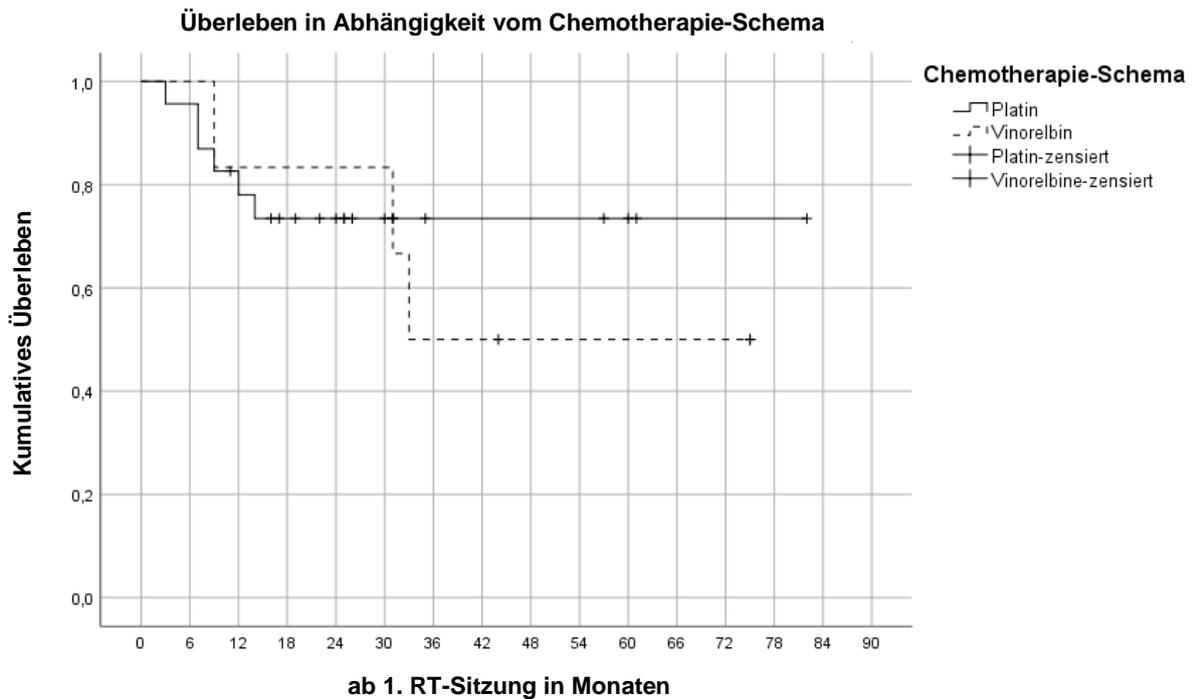


Abbildung 10: Überleben in Abhängigkeit vom Chemotherapie-Schema

$p = 0,643$ (LogRank-Test); Chi-Quadrat: 0,214; Freiheitsgrade: 1 (nach Kaplan-Meier)

Betrachtet man die Gruppen nach Chemotherapie-Schema, ist das 1-Jahres-ÜL bei den 23 Patienten unter Platin-Chemotherapie mit 78,0% niedriger als bei den 6 Patienten unter Vinorelbin-Chemo mit 83,3%. Das 3-Jahres-ÜL ist unter Platin-Chemotherapie mit 73,4% höher als unter Vinorelbin-Chemotherapie (50%). Der Median unter Vinorelbin-Therapie beträgt 33 Monate, für die Platin-Therapie kann kein Median bestimmt werden.

3.7.5 Hämoglobin-Wert

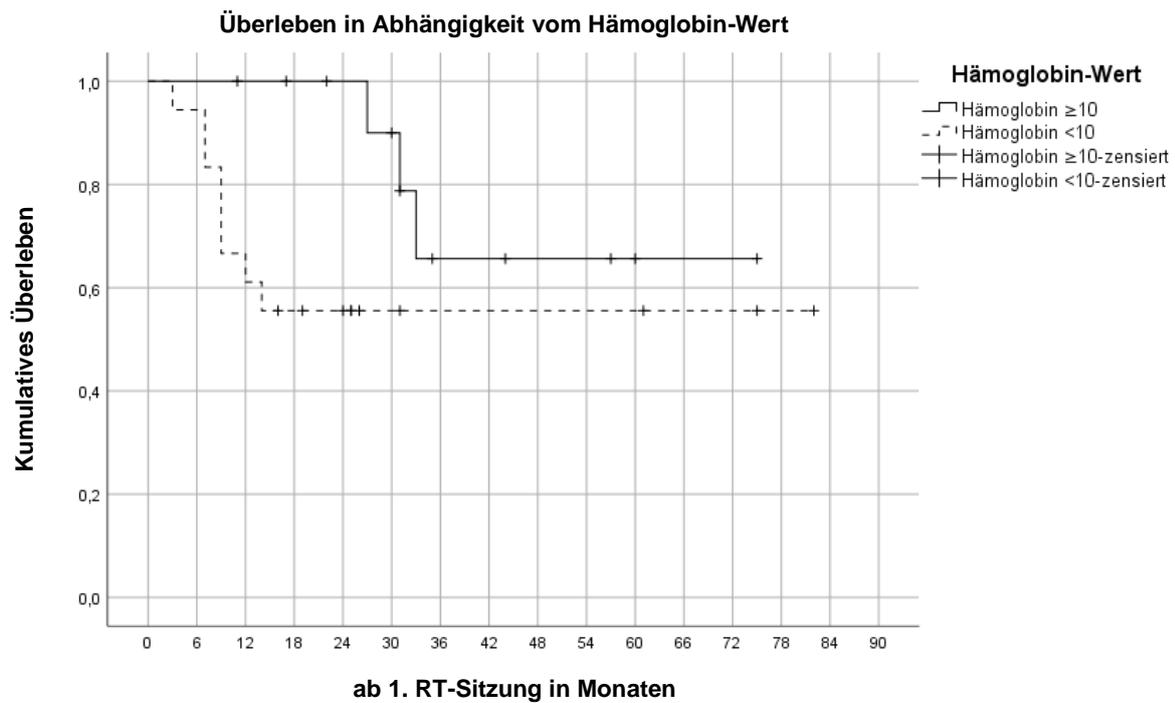


Abbildung 11: Überleben in Abhängigkeit vom Hämoglobin-Wert

$p = 0,086$ (LogRank-Test); Chi-Quadrat: 2,954; Freiheitsgrade: 1 (nach Kaplan-Meier)

Bei 18 Patientinnen sinkt der Hb-Wert unter 10g/dl, ihr 1-Jahres-ÜL beträgt 61,1%, das 3-Jahres-ÜL 55,6%. 13 Patientinnen haben stets einen Hb-Wert von mindestens 10g/dl, ihr 1-Jahres-ÜL beträgt 100%, das 3-Jahres-ÜL 65,5%.

3.8 Progressionsfreies Überleben

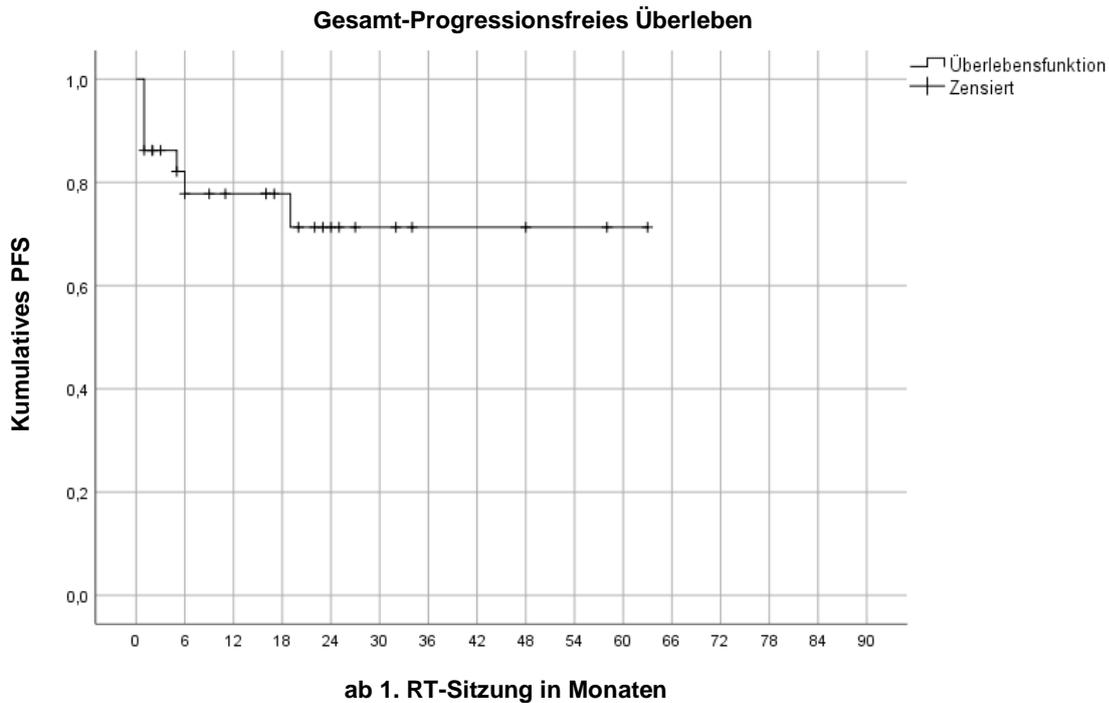


Abbildung 12: Gesamt-Progressionsfreies Überleben

Bei 11 Patienten wird eine komplette Remission (CR) nach definitiver RT, bei 9 Patienten eine partielle Remission, bei 2 Patienten eine Stabilisierung (stable disease = SD) und bei 7 Patienten eine Progression (PD) mit Metastasierung dokumentiert, eine dieser Patientinnen stirbt während der Therapie auf Station.

2 Patienten kommen nicht zum Follow Up, von ihnen gibt es keine Daten zu diesem Komplex. Somit beläuft sich das bezüglich des PFS untersuchte Kollektiv auf 29 Patienten.

Der Median kann nicht bestimmt werden, da bis zum Ende der Erhebung über 50% der Patientinnen progressionsfrei sind. Das 1-Jahres-PFS beträgt 77,8%, das 3-Jahres-PFS 71,3%.

3.8.1 Patienten- und Tumorcharakteristik

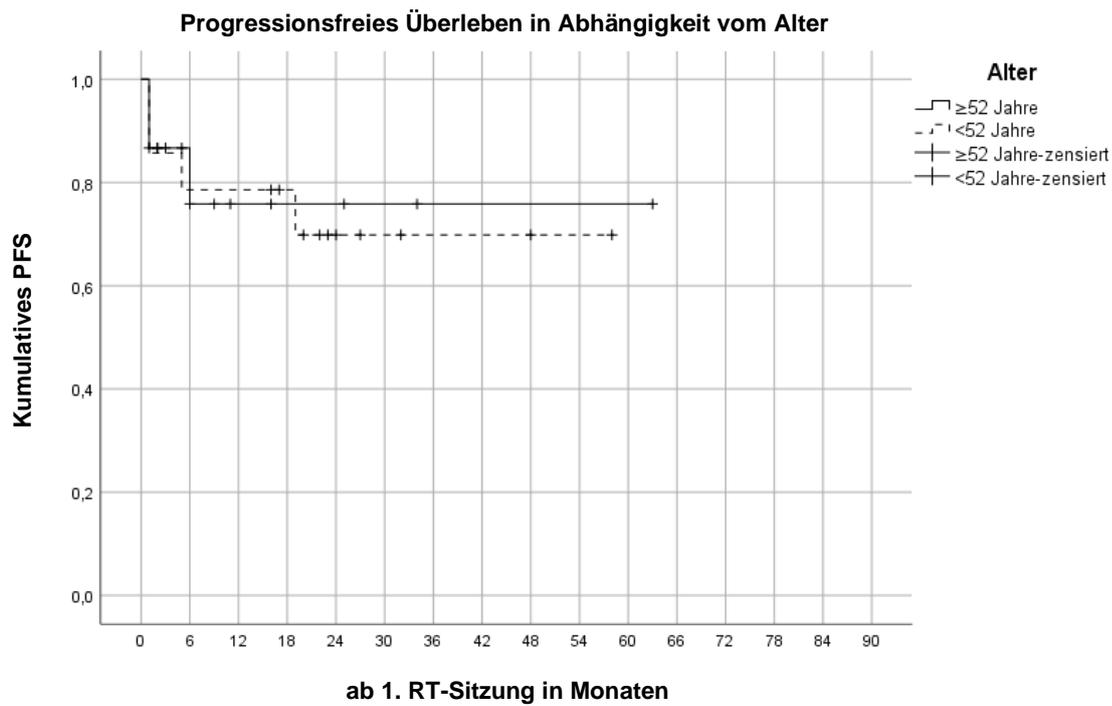


Abbildung 13: PFS in Abhängigkeit vom Alter

$p = 0,893$ (LogRank-Test); Chi-Quadrat: 0,018; Freiheitsgrade: 1 (nach Kaplan-Meier)

Das 1-Jahres-PFS beträgt bei den Patientinnen unter dem Median von 52 Jahren 78,6%, bei den Patientinnen über 52 Jahren 75,8%. Das 3-Jahres-PFS beträgt bei unter 52 Jahren 69,8%, bei über 52 Jahren 75,8%. Der Median kann nicht bestimmt werden.

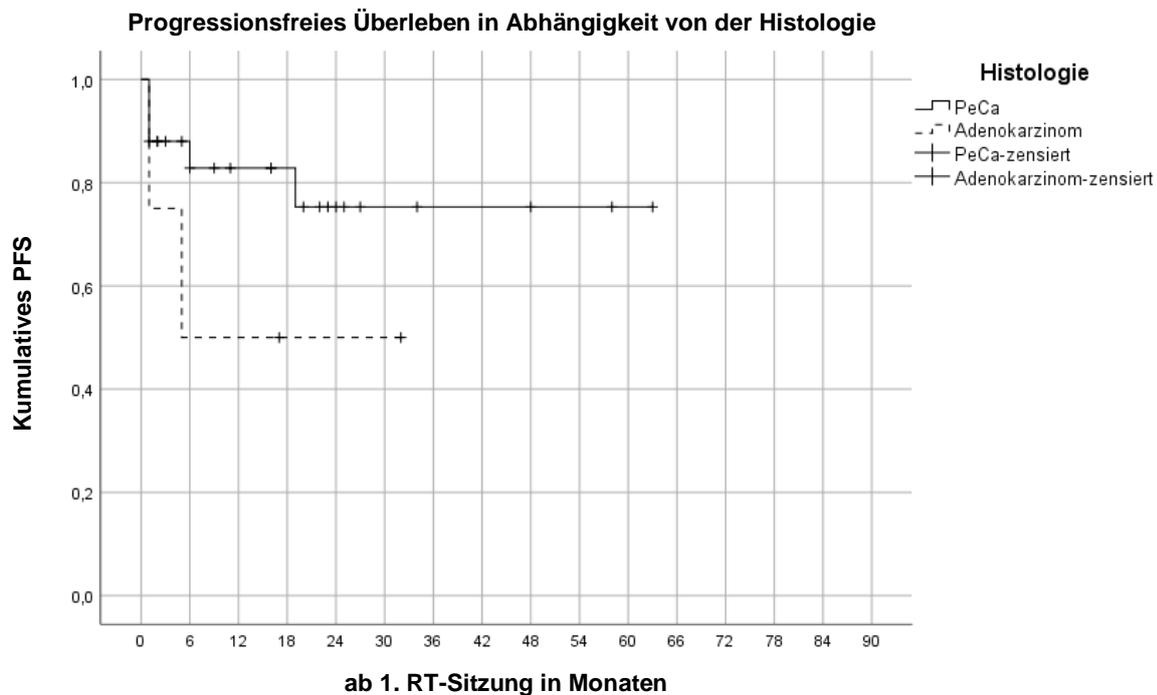
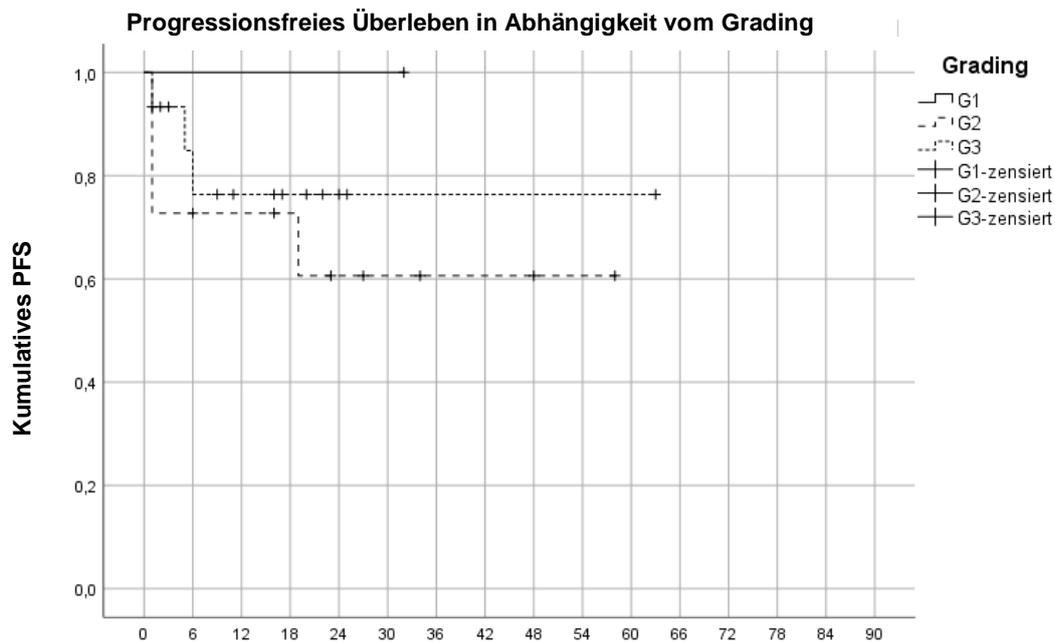


Abbildung 14: PFS in Abhängigkeit von der Histologie

$p = 0,187$ (LogRank-Test); Chi-Quadrat: 1,738; Freiheitsgrade: 1 (nach Kaplan-Meier)

Das 1-Jahres-PFS beträgt bei den 25 Patientinnen mit Plattenepithelkarzinom 82,8%, das 3-Jahres-PFS 75,3%. Die 4 Patientinnen mit Adenokarzinom haben ein 1-Jahres-PFS von 50%, der Median liegt bei 5 Monaten. Das 3-Jahres-PFS beträgt 0,0%.

20 Patientinnen weisen zum Zeitpunkt der Diagnose keine Fernmetastasen (M0) auf, ihr 1-Jahres-PFS beläuft sich auf 90%, ihr 3-Jahres-PFS ist ebenfalls 90%. Die 9 Patientinnen mit Fernmetastasierung (M+) haben ein 1-Jahres-PFS von 55,6% und ein 3-Jahres-PFS von 44,4%. Der Median kann nicht bestimmt werden. ($p=0,025$)

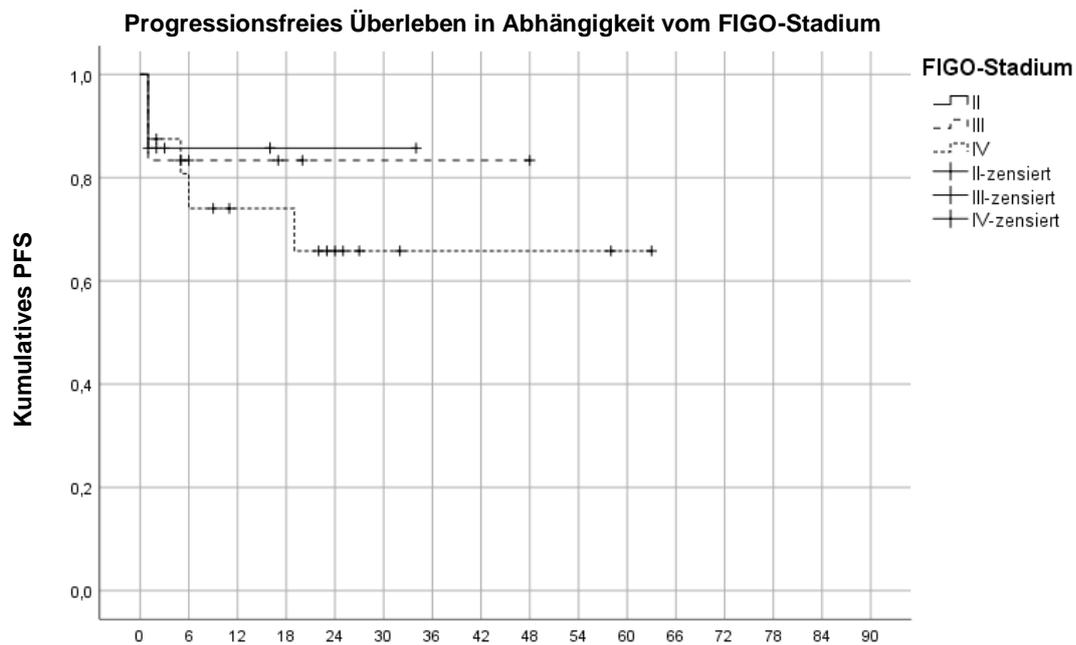


ab 1. RT-Sitzung in Monaten

Abbildung 15: PFS in Abhängigkeit vom Grading

$p = 0,638$ (LogRank-Test); Chi-Quadrat: 0,899; Freiheitsgrade: 2 (nach Kaplan-Meier)

Bei der einen Patientin mit dem Differenzierungsgrad von 1 beträgt das 1-Jahres-PFS 100%, genauso wie das 3-Jahres-PFS. Das 1-Jahres- sowie 3-Jahres-PFS ist bei den Patientinnen mit G3 höher als mit G2 (G2= 72,7% und 60,6% (n=11), G3= 76,4% und 76,4% (n=15)). Der Median kann nicht bestimmt werden.



ab 1. RT-Sitzung in Monaten

Abbildung 16: PFS in Abhängigkeit vom FIGO-Stadium

$p = 0,815$ (LogRank-Test); Chi-Quadrat: 0,409; Freiheitsgrade: 2 (nach Kaplan-Meier)

Je höher die FIGO-Klassifikation ist, desto niedriger ist das 1-Jahres-PFS (II= 85,7% (n=7), III= 83,3%, (n=6), IV= 74,0% (n=16)). Dies ist ebenso beim 3-Jahres-PFS (II= 85,7%, III= 83,3%, IV= 65,8%).

3.8.2 Umplanung

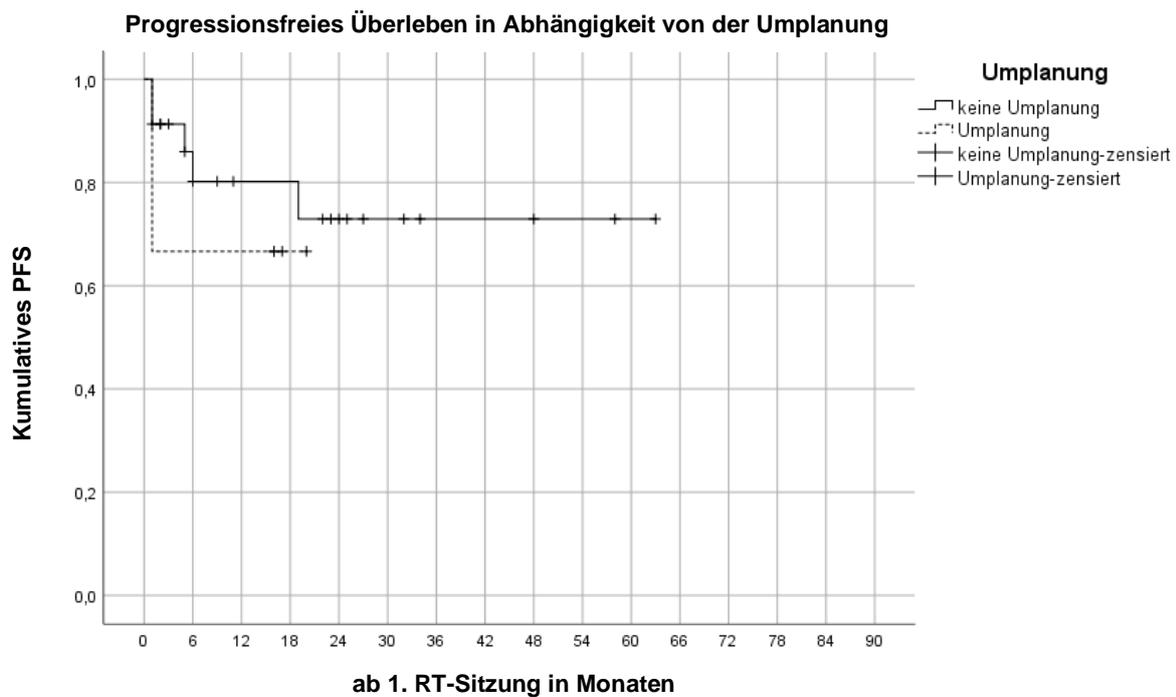


Abbildung 17: PFS in Abhängigkeit von der Umplanung

$p = 0,488$ (LogRank-Test); Chi-Quadrat: 0,482; Freiheitsgrade: 1 (nach Kaplan-Meier)

Bei den 23 Patientinnen ohne Umplanung beträgt das 1-Jahres-PFS 80,2%, das 3-Jahres-PFS 72,9%. Die 6 Patientinnen, die umgeplant wurden, haben ein 1-Jahres-PFS von 66,7%, dies ist auch das 3-Jahres-PFS. Der Median kann nicht bestimmt werden.

3.8.3 Brachytherapie

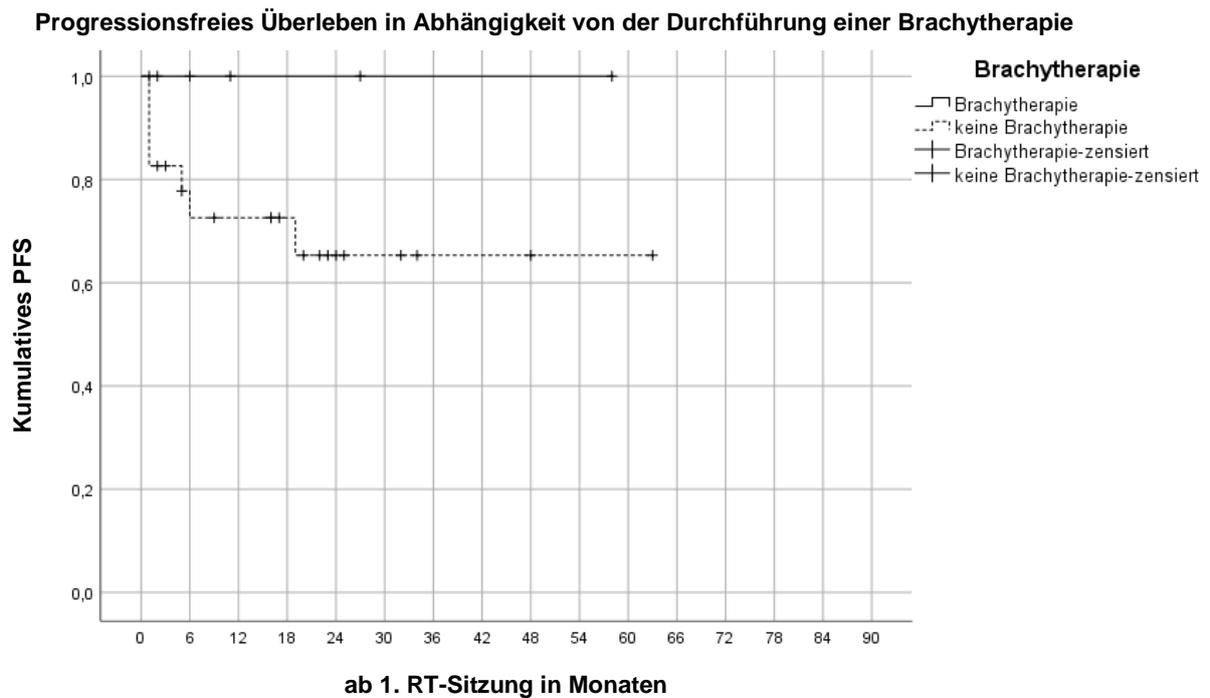


Abbildung 18: PFS in Abhängigkeit von der Durchführung einer Brachytherapie

$p = 0,172$ (LogRank-Test); Chi-Quadrat: 1,862; Freiheitsgrade: 1 (nach Kaplan-Meier)

Die 6 Patientinnen, die keine Brachytherapie erhielten, haben sowohl ein 1-Jahres-PFS als auch ein 3-Jahres-PFS von 100%. Das 1-Jahres-PFS ist mit 72,6% bei den 23 Patientinnen mit Brachytherapie daher niedriger, ebenso wie das 3-Jahres-PFS mit 65,3%. Der Median kann nicht bestimmt werden.

3.8.4 Chemotherapie

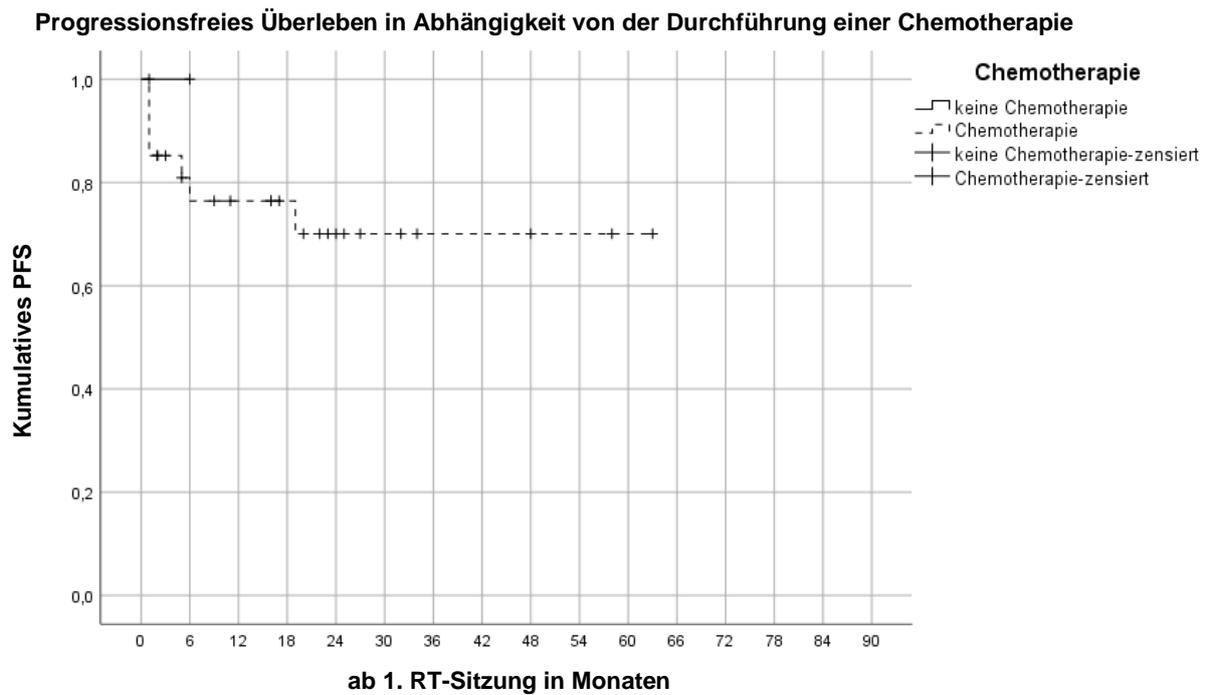


Abbildung 19: PFS in Abhängigkeit von der Durchführung einer Chemotherapie

$p = 0,509$ (LogRank-Test); Chi-Quadrat: 0,436; Freiheitsgrade: 1 (nach Kaplan-Meier)

Bei den zwei Patientinnen, die keine Chemotherapie erhielten, ist das 1- und 3-Jahres-PFS nicht zu ermitteln, da das Follow-Up nur für sechs Monate erfolgte. Bei den 27 Patientinnen, die eine Chemotherapie bekamen, beträgt die 1-Jahres-PFS 76,4%, die 3-Jahres-PFS 70,1%. Der Median kann nicht bestimmt werden.

Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit vom Chemotherapie-Schema

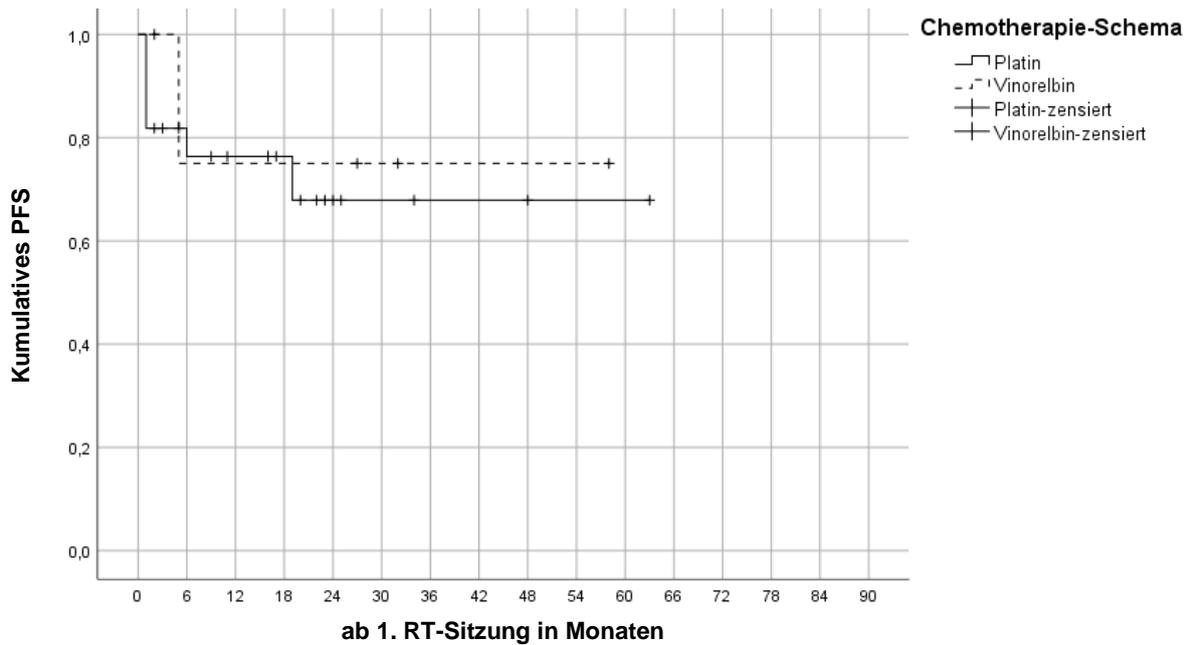


Abbildung 20: PFS in Abhängigkeit vom Chemotherapie-Schema

$p = 0,723$ (LogRank-Test); Chi-Quadrat: 0,125; Freiheitsgrade: 1 (nach Kaplan-Meier)

Das PFS bei den Patientinnen, die eine Chemotherapie mit Vinorelbin erhielten, ist nach 1 Jahr etwas niedriger, nach 3 Jahren etwas höher als bei den Patientinnen, die eine Chemotherapie mit Platin bekamen (Vinorelbin: 75,0% bzw. 75% (n=5), Platin: 76,4% bzw. 67,9% (n=22)). Der Median kann nicht bestimmt werden.

3.8.5 Hämoglobin-Wert

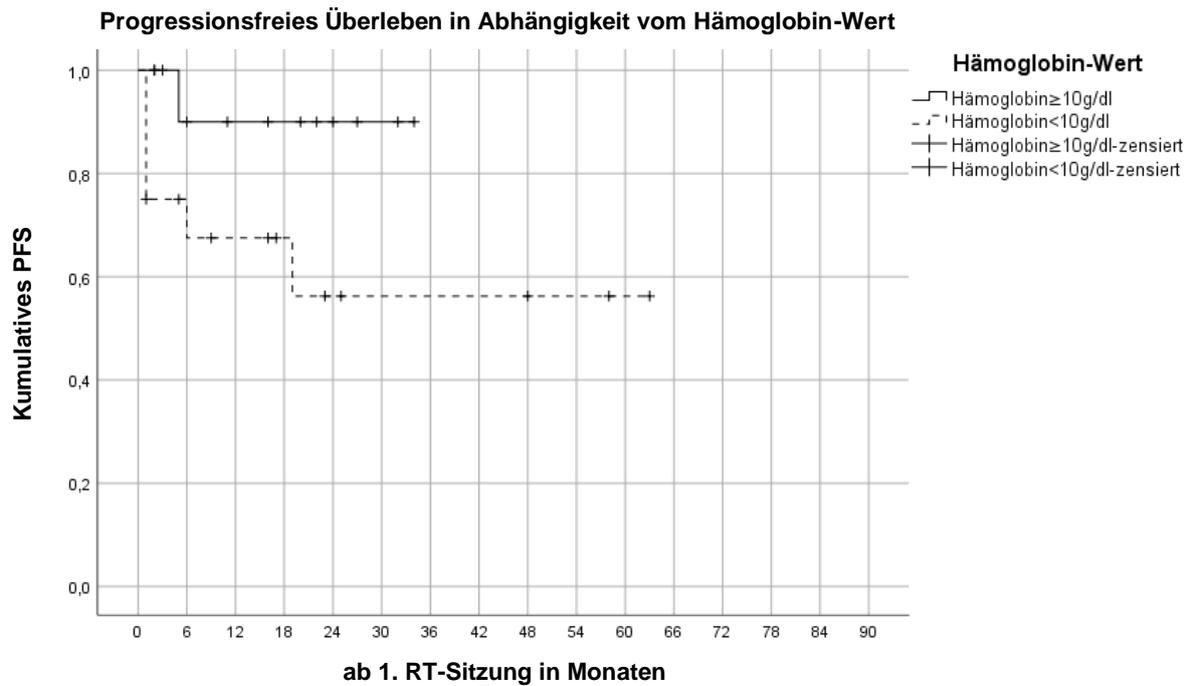


Abbildung 21: PFS in Abhängigkeit vom Hämoglobin-Wert

$p = 0,079$ (LogRank-Test); Chi-Quadrat: 3,083; Freiheitsgrade: 1 (nach Kaplan-Meier)

Das PFS der Patientinnen, die stets einen Hämoglobin-Wert unter 10 g/dl hatten, ist sowohl nach 1 Jahr als auch 3 Jahren niedriger als bei den Patientinnen, die immer mindestens einen Wert von 10 g/dl hatten (< 10 g/dl: 67,5% bzw. 56,3% ($n=16$), ≥ 10 g/dl: 90% bzw. 90% ($n=13$)). Der Median kann nicht bestimmt werden.

3.9 Lebensqualität

Von den 20 überlebenden Patientinnen schicken 11 (55%) die Fragebögen zur Lebensqualität wieder ausgefüllt zurück.

3.9.1 QLQ-C30

Die Frage nach dem globalen Gesundheitszustand wird im Mittel mit einem Score von 69,7% \pm 22,5 (33,3; 100) beantwortet. Die Ergebnisse der Evaluation des QLQ-C30 sind der untenstehenden Tabelle zu entnehmen.

	Mittelwert \pm SD	Minimalwert	Maximalwert
globaler Gesundheitszustand	69,70 \pm 22,55	33,33	100
Fatigue	34,34 \pm 25,71	0	77,78
Nausea und Erbrechen	1,52 \pm 4,79	0	16,67
Schmerz	30,30 \pm 31,64	0	83,33
Dyspnoe	33,33 \pm 24,62	0	66,67
Insomnie	42,42 \pm 37,85	0	100
Appetitverlust	6,06 \pm 12,86	0	33,33
Obstipation	9,09 \pm 20,55	0	66,67
Diarrhoe	15,15 \pm 32,92	-33,33	100
finanzielle Schwierigkeiten	36,36 \pm 38,81	0	100
physische Funktion	75,76 \pm 23,83	40	100
Rollenfunktion	62,12 \pm 32,64	0	100
emotionale Funktion	68,18 \pm 31,14	8,33	100
kognitive Funktion	69,70 \pm 26,42	33,33	100
soziale Funktion	65,15 \pm 33,68	0	100

Tabelle 32: Ergebnisse des QLQ-C30

3.9.2 QLQ-CX24

Die Ergebnisse der Evaluation des QLQ-CX24 sind der untenstehenden Tabelle zu entnehmen.

Sechs der 11 Patientinnen (54,5%) beantworten die Fragen 50 bis 54 nicht. Diese Fragen sollten nur beantwortet werden, falls man in den letzten 4 Wochen sexuell aktiv war. Da es sich hierbei nicht um klassische Missing Data handelt, wird der Mittelwert nur aus den Werten der anderen 5 Patientinnen, die die Fragen beantwortet haben, ermittelt.

	Mittelwert ± SD	Minimalwert	Maximalwert
Functional Scales			
Sexual Activity (sexuelle Aktivität)	18,18 ± 29,69	0	33,33
Sexual Enjoyment (sexueller Genuss)	13,33 ± 16,33	0	33,33
Symptom scales / items			
Symptom Experience (Symptomerleben)	14,33 ± 9,33	0	33,33
Body Image (Körperbild)	30,3 ± 23,73	0	66,67
Sexual/vaginal Functioning (sexuelle/vaginale Funktion)	31,67 ± 20,68	0	58,33
Lymphoedema (Lymphödem)	18,18 ± 16,6	0	33,33
Peripheral Neuropathy (periphere Neuropathie)	24,24 ± 32,07	0	100
Menopausal Symptoms (menopausale Symptome)	33,33 ± 34,82	0	100
Sexual Worry (sexuelle Sorge)	60,6 ± 48,86	-33,33	100

Tabelle 33: Ergebnisse des QLQ-CX24

4 Diskussion

4.1 Einordnung von Gesamtüberleben und progressionsfreiem Überleben

Durch die Etablierung von Immuntherapien sowie die Weiterentwicklung der Supportiv-Therapien hat sich die Prognose des fortgeschrittenen Zervixkarzinoms im Laufe der Zeit verbessert, dennoch ist sie weiterhin relativ schlecht (Ferrall, Lin, Roden, Hung, & Wu, 2021; Wendel Naumann & Leath, 2020). Trotz der guten medizinischen Versorgung in Deutschland und der raschen Anbindungsmöglichkeit an ein radioonkologisches Zentrum lag laut dem Robert-Koch-Institut die durchschnittliche relative 5-Jahres-Überlebensrate bei Erkrankung an einem invasiven Gebärmutterhalskrebs 2019 - 2020 bei 64%. Unter den Frauen, die an einem Zervixkarzinom im FIGO-Stadium 3 erkrankt sind, beläuft sich das relative 5-Jahres-Überleben auf 52%, im Stadium 4 beträgt dies 18% (Robert-Koch-Institut, 2023)

Hinsichtlich der 1-, 3- und 5-Jahres-Überlebensraten (77,3%, 56,0% und 56%) lässt sich unser Kollektiv gut in die Literatur einordnen. So wies die Studie von Vale et al. mit einem 5-Jahres OS von 55% für Patientinnen unter RCT und BT ähnliche Zahlen auf. (Vale, Tierney, Davidson, Drinkwater, & Symonds, 2010) Zu ähnlichen Zahlen kam auch die US-amerikanische Studie von Han et al., hier ist das 5-Jahres-OS 54%. (Han, Milosevic, Fyles, Pintilie, & Viswanathan, 2013) In obig genannter Studie vom Robert-Koch-Institut ist das 5-Jahres-Überleben mit 64% etwas höher. Bei dieser Studie wurden aber auch niedrigere Erkrankungsstadien berücksichtigt, welche grundsätzlich eine bessere Prognose haben, aber auch eine andere Therapie erhalten.

Auch bezüglich der 1- und 3-Jahres-PFS-Raten (77,8% und 71,3%) zeigt unsere Studie ähnliche Werte wie in der Literatur, wobei es auch hier kaum Studien gibt, die nur Patientinnen mit einem FIGO-Stadium III und IV betrachten. Dies macht jedoch besonders im Hinblick auf ein progressionsfreies Überleben einen großen Unterschied, da bei höheren FIGO-Stadien bereits eine Infiltrierung der umliegenden Strukturen stattgefunden hat. In der japanischen Studie von Dracham et al zeigen sich etwas höhere Raten (3-Jahres-OS 84,2% und 3-Jahres-PFS 80,6%), die sich vermutlich jedoch darin begründen, dass bei der Studie auch Patientin mit einem FIGO-Stadium II eingeschlossen wurden. (Elangovan et al., 2018) In der Studie von Small et al. zeigt sich ein 3-Jahres-PFS von 88,9%, wobei auch hier niedrigere FIGO-Stadien ab IB mit einbezogen wurden. (Small et al., 2023)

4.1.1 Einfluss der Histologie auf onkologische Endpunkte

Die Patientinnen mit einem Plattenepithelkarzinom hatten in der vorliegenden Studie stets ein besseres Überleben und PFS als die Patientinnen mit einem Adenokarzinom. Das Adenokarzinom hat eine Tendenz dazu, endozervikal zu proliferieren und früher zu metastasieren. Somit sind für die betroffenen Patientinnen schon bei der Diagnosesicherung die Bedingungen schlechter und ein höheres FIGO-Stadium häufig. (Vandenbroucke et al., 2013)

Auch in anderen Studien hat sich gezeigt, dass Patientinnen mit einem Adenokarzinom gegenüber solchen mit einem Plattenepithelkarzinom eine schlechtere Überlebensrate und eine schlechtere PFS haben. Hu et al. kamen zu dem Schluss, dass ein Zervixkarzinom vom histologischen Subtyp eines Adenokarzinoms zu einem signifikant schlechteren 3-Jahres-ÜL als auch 3-Jahres-PFS führt, Chen et al bestätigen dies für das 5-Jahres-Überleben sowie 5-Jahres-PFS. (Chen et al., 2014; Hu, Wang, Liu, Meng, & Zhang, 2018) Yokoi et al. kamen zeigten ebenfalls ein für das Adenokarzinom wesentlich schlechteres 5-Jahres-ÜL (Yokoi et al., 2017) Rose et al. stellten allerdings fest, dass diese Abweichungen nur feststellbar waren, wenn die Patientinnen keine simultane Chemotherapie, also lediglich Strahlentherapie bekamen. (P. G. Rose et al., 2014) Bei einer RCT bestand bei Rose et al. kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden histologischen Subtypen.

Da in unserem Patientenkollektiv nur 4 der 31 Patientinnen an einem Adenokarzinom erkrankt waren, ist eine endgültige Aussage zu dieser Fragestellung schwer zu treffen. Für ein endgültiges Urteil empfiehlt es sich, ein größeres Patientenkollektiv zu untersuchen.

4.1.2 Einfluss des Metastasierungsstadiums auf onkologische Endpunkte

Bei Fernmetastasierung bestand gegenüber dem Metastasen-freien Stadium ein geringeres 1- sowie 3-Jahres-ÜL und -PFS.

Mit diesen Werten lag unser Patientenkollektiv deutlich über den Werten von Li et al. Hierbei muss jedoch beachtet werden, dass die Berechnungen von Li et al. den Zeitraum bis 2012 betrachteten. (Li, Wu, & Cheng, 2016) Der Beobachtungszeitraum (2005 – 2013) bei Osborne et al. endete ebenfalls früher als am Rdl. Bei Osborne wurde jedoch ein dem des Kollektivs des Rdl ähnelndes tumorspezifisches 5-Jahres-Überleben dokumentiert. (Osborne, Klopp, Jhingran, Meyer, & Eifel, 2017). Gerade in den letzten Jahren wurde mittels IMRT und IGRT die gezielte Bestrahlung von Metastasen deutlich besser und effektiver. Dies ist möglicherweise ein Grund für die besseren Überlebensraten bei unserem Patientenkollektiv gegenüber denen von Li et al, die von dieser mittlerweile sehr exakten Bestrahlung von lokoregionären LK-Metastasen noch nicht profitieren konnten.

4.1.3 Einfluss von Bestrahlungstechnik und -fraktionierung auf onkologische Endpunkte

Da eine hohe Dosis auf den Tumor obligat und effektiv ist und diese nicht allein durch die EBRT erreicht werden kann, wird im Anschluss oder auch parallel zur EBRT lokal Brachytherapie bzw. ein Boost appliziert. (Prezado et al., 2015) Ein Boost ist insbesondere indiziert, wenn die Patientin die Brachytherapie ablehnt.

Wird ein solcher Boost im Rahmen der EBRT durchgeführt, verbessert dies das OS der Patientinnen signifikant. Eine Brachytherapie stellt hinsichtlich des OS jedoch die beste Therapie dar. Dies bestätigt sich in mehreren Studien. In der folgenden Tabelle werden die Ergebnisse dieser verschiedenen Studien zusammengefasst.

Studie	OS		PFS
	EBRT+BT	EBRT	EBRT+BT
Rdl (unsere)	3 Jahre: 57,9% 5 Jahre: 57,9%	5 Jahre: 53,6%	3 Jahre: 53,6% 5 Jahre: 65,3%
Bae	3 Jahre: 82%		3 Jahre: 89%
Han	4 Jahre: 58,2%	4 Jahre: 46,2%	
Karlsson	5 Jahre: 68,5%	5 Jahre: 35,4%	
Lakosi	3 Jahre: 81%		3 Jahre: 74%
Pötter	3 Jahre: 61%		3 Jahre: 73% (ganzes Becken)
Sturdza	5 Jahre: 65%		5 Jahre (lokale Kontrolle): 89%
Zolciak-Siwinska	5 Jahre: 66,4%		5 Jahre: 58,5%

Tabelle 34: Vergleich des Outcomes verschiedener Studien (Bae et al., 2016; Han et al., 2013; Karlsson, Dreifaldt, Mordhorst, & Sorbe, 2017; Lakosi et al., 2015; Pötter, Dimopoulos, et al., 2006; Sturdza et al., 2016; Zolciak-Siwinska et al., 2016)

Alle Studien ermittelten ein besseres Überleben für die Kombinationstherapie von EBRT und BT als für eine alleinige EBRT.

Dies zeigt sich auch bei unserem Kollektiv, wenn auch hier die Überlebensraten etwas niedriger als bei den anderen Studien sind. Die höheren OS-Raten sind bei den Studien von Sturdza, Karlsson, Zolciak-Siwinska und Lakosi vermutlich darauf zurückzuführen, dass auch Patientinnen mit einem FIGO-Stadium von IA und IB eingeschlossen wurden. Dies sind Stadien, die bei unserem Patientenkollektiv nicht vorhanden sind. Bei Patientinnen mit solch niedrigen Stadien ist das OS besser, was die insgesamt höheren Überlebenszeiten erklären kann. Bei Han et al. umfasste das Kollektiv alle Patientinnen mit dem Stadium IB2-IVB. Dies

ähnelt eher unserem Patientenkollektiv, hier sind die Überlebensraten auch den unseren ähnlicher (Han et al., 2013). Bei Bae et al. hingegen handelt es sich zwar um die gleichen Stadien wie bei Han et al., jedoch sind hier sowohl das PFS als auch das OS höher als bei unserem Kollektiv (Bae et al., 2016). Ein möglicher Grund hierfür mag die bei Bae et al. höhere verabreichte Dosis von 30 Gy in der Brachytherapie sein. Hinsichtlich des PFS ist die Varianz wesentlich größer. Der Grund hierfür ist wahrscheinlich, dass jede Studie einen anderen Progress gemessen hat. So unterteilte beispielsweise Lakosi et al. nochmal in einen regionalen, lokalen, pelvinen und insgesamt Progress (Lakosi et al., 2015). Hier ist auch zu berücksichtigen, dass in unserem Kollektiv mehr als die Hälfte der Patientinnen ein Zervixkarzinom mit einem FIGO-Stadium von IVA oder IVB hat, welches per definitionem prognostisch ungünstiger ist.

Schlussendlich sollte nicht unerwähnt bleiben, dass es sich mit 7 Patientinnen um eine relativ kleine Gruppe handelt, die eine alleinige EBRT ohne BT erhielt. Drei der Patientinnen waren nicht sonderbar, drei lehnten die Brachytherapie ab, eine Patientin erhielt eine palliative Therapie ohne Brachytherapie. Insgesamt lässt sich unser Kollektiv aber somit hinsichtlich der onkologischen Ergebnisse gut in die Literatur einordnen.

4.1.4 Einfluss von Umplanungen auf onkologische Endpunkte

Bei unserem Patientenkollektiv ist das 1- und 3-Jahres-ÜL ohne Umplanung höher als mit Umplanung. Ebenso verhält es sich beim 1- und 3-Jahres-PFS. Dies lässt sich vermutlich auch bei nicht signifikanten Zahlen darauf zurückführen, dass vor allem die Patientinnen mit einem großen Tumor umgeplant wurden, da hier mehr Regredienz zu sehen ist. Gleichzeitig haben diese Patientinnen aufgrund der Größe des Tumors aber eine schlechtere Prognose.

Bei einer Studie in China wurde nach 20 Fraktionen EBRT standardmäßig ein weiteres CT gemacht und umgeplant, da dort davon ausgegangen wurde, dass unter Therapie eine Tumorregression stattfindet. Im Rahmen der Brachytherapie wurden dort 30 bis 36 Gy verabreicht. In dieser Studie sind das 3-Jahres-ÜL und -PFS nach den Umplanungen deutlich höher. (W. Wang et al., 2018)

Es muss allerdings beachtet werden, dass nicht klar ist, welche der Patientinnen, die am Rdl gar keine Umplanung erhielten, nach den Kriterien der Studie von Wang et al. eine Umplanung erhalten hätten und wie daraus resultierend dann ihr Überleben bzw. PFS gewesen wäre. So geben die deutschen Leitlinien keine klaren Empfehlungen zu Umplanungen, insbesondere gibt es keine cut-off-Werte, beispielsweise bei der OAR-Belastung, die vorschreiben, ab wann eine Umplanung zu erfolgen hat. Somit ist die Entscheidung zur Umplanung dem Wissen und der Einschätzung des jeweiligen Strahlentherapeuten überlassen. Klar ist, dass auch durch Adaptierung des Planes die OAR-Belastung fast immer reduziert wird.

Ebenso muss beim Vergleichen der zwei Studien berücksichtigt werden, dass das chinesische Kollektiv bei der Brachytherapie eine wesentlich höhere Dosis erhielt. Dies und die mit großer Wahrscheinlichkeit unterschiedlichen Kriterien für eine Umplanung sind zwei Faktoren, die die höheren Überlebensraten bei Wang et al. durchaus plausibel erklären.

Am Rdl erhielten letztlich 6 Patientinnen eine Umplanung, das Konzept der Adaptierung ist noch nicht so lang etabliert und liegt wie bereits erwähnt immer im Ermessen des behandelnden Strahlentherapeuten. Die maximale Verlaufskontrolle bei den Patientinnen mit Umplanung beträgt mit 31 Monaten (n=1) weniger als 3 Jahre. Daher bedarf es weiterer Studien um aussagekräftige Daten zu erhalten.

4.1.5 Einfluss des Chemotherapie-Schemas auf Toxizitäten sowie onkologische Endpunkte

In der Literatur gibt es wenige Studien, die auf die alleinige Therapie mit Vinorelbin eingehen. Meist wird entweder eine rein Platin-haltige Chemotherapie durchgeführt, oder eine Kombination mit beispielsweise Vinorelbin.

Die Arbeit von Coronel et al. ist eine der wenigen Studien, in der diese Fragestellung betrachtet wird. Bei dieser kleinen Kohorte mit 39 Patienten bestand zwischen den Patientinnen, die eine alleinige Therapie mit Vinorelbin und den Patientinnen, die eine Platin-haltigen Chemotherapie erhielten, kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des OS und PFS. Das mediane Follow-up betrug 16 Monate. Ebenso zeigte sich bei beiden Patientengruppen als häufigste Nebenwirkung die Lymphopenie zweiten und dritten Grades. (Coronel et al., 2013) Auch Morris et al. geht auf diese Fragestellung ein und untersuchte die Wirkung einer alleinigen Therapie mit Vinorelbin. Hier zeigte sich ein medianes Überleben von 11 Monaten, auch hier war die Leukopenie dritten oder vierten Grades die häufigste Nebenwirkung (61%). (Morris et al., 1998)

Auch Fu et al. untersuchte die Effektivität von 12 verschiedenen Chemotherapie-Schemata, eine Gruppe erhielt ausschließlich Vinorelbin. Leider waren in dieser Studie keine genauen Daten bezüglich des OS und PFS dokumentiert, jedoch schien Vinorelbin, ebenso wie Cisplatin, zu geringeren gastrointestinalen Nebenwirkungen zu führen als die meisten anderen Chemotherapeutika. (Fu et al., 2017)

Bei den 23 Patientinnen unseres Kollektivs, die eine Platin-basierte Chemotherapie erhielten, war das 1-Jahres-ÜL geringer als bei den sechs Patientinnen, die eine Vinorelbin-basierte-Chemotherapie erhielten. Bei zwei dieser sechs Patientinnen lag eine Fernmetastasierung vor. Die anderen vier Patientinnen erhielten aufgrund einer verringerten Nierenfunktion eine Vinorelbin-basierte Chemotherapie, sie befanden sich daher vermutlich allgemein in einem

schlechteren Gesundheitszustand. Aufgrund der verschiedenen Begleiterkrankungen und Stadien in den verschiedenen Studien ist es insgesamt schwer, unser Patientenkollektiv mit der Literatur zu vergleichen. Bei Metastasierung ist grundsätzlich eine andere Überlebens- und PFS-Rate zu erwarten als bei Patientinnen ohne Fernmetastasierung. Außerdem beeinflusst eine verringerte Leistung der Niere sicherlich auch das Überleben der Patientinnen.

Die alleinige Gabe von Vinorelbin bleibt eine Reserve-Option in der Therapie des Zervixkarzinoms, sollte jedoch bei Patientinnen, die aufgrund einer niedrigen Nierenfunktion keine Platin-basierte-Therapie erhalten können, auf jeden Fall in Erwägung gezogen werden. Die Cisplatin-basierte Chemotherapie ist jedoch weiterhin die Therapie der Wahl und sollte grundsätzlich vorrangig gegeben werden, solange keine Kontraindikationen für diese Therapie vorliegen. In Betracht gezogen werden kann allerdings auch eine Kombination aus Cisplatin und Vinorelbin, da diese in obigen Studien zu einer Reduktion der Nebenwirkungen führt. Dies könnte gegebenenfalls gesondert in einer weiteren Studie untersucht werden.

Der sich auf das OS und PFS positiv auswirkende Effekt einer kombinierten RCT im Vergleich zu einer alleinigen Strahlentherapie wird auch in einigen Meta-Analysen als signifikant beschrieben. (Green et al., 2005; Lukka et al., 2002; Peters et al., 2000; N. Wang et al., 2011) Die RCT hat sich daher seit einiger Zeit als Standardtherapie gegenüber der alleinigen RT durchgesetzt und wird so auch in der S3-Leitlinie empfohlen. Dies spiegelt sich auch beim Patientenkollektiv des Rdl wider. Die zwei Patientinnen, die sich gegen eine Chemotherapie und für eine alleinige Strahlentherapie entschieden, hatten ein signifikant schlechteres OS als die 29 Patientinnen, die eine RCT erhielten.

4.2 Einfluss von Bildgebung auf Therapieplanung und -durchführung

Die Bildgebung ist ein elementarer Bestandteil für die Therapieplanung und -durchführung des Zervixkarzinoms. So wird mithilfe des CTs und MRTs die genaue Lage und Ausdehnung des Tumors bestimmt und auf Basis dessen zum einen entschieden, ob eine Operation durchgeführt wird und zum anderen damit das PTV festgelegt.

Unterschiedliche Füllungen von Blase und Rektum führen zudem zu einer hohen Varianz der Uterus-, Zervix- und Vagina-Lage, welche schwer vorherzusagen ist. (Maemoto et al., 2017) Wiederholte Bildgebung während der RT führt somit zu einer adäquaten Anpassung des PTVs und zu einer Verminderung der Dosis auf die OAR. (Lucia et al., 2018)

Da im MRT die Weichteile besser zu erkennen sind, ist vor allem ein MRT unabdingbar. Bei der Frage, ob pathologische LK vorliegen, ist das MRT in Kombination mit dem PET eine wichtige Säule in der Diagnostik, da das Vorliegen eines pathologischen LK die Therapie und Prognose für die Patientin sehr verändert. In der Metaanalyse von Bipat et al. wurde festgestellt, dass auch das alleinige MRT bei der Detektion von pathologischen LK einen klaren Vorteil gegenüber dem CT bietet. (Bipat et al., 2003) Liu et al. kommen zu dem Schluss, dass ein DWI-MRT die höchste Sensitivität unter den Bildgebungsmodalitäten besitzt. (Liu, Gao, & Li, 2017) Follen et al. kam ebenfalls zu diesem Schluss, jedoch wird hier auch erwähnt, dass das CT, speziell in Kombination mit dem PET, zur Bestimmung der Tumorgöße und insbesondere zu einer besseren Identifizierung von Tumoren dient, die nicht auf die Chemotherapie ansprechen. (Follen et al., 2003)

Die Durchführung von PET-CTs dient auch dazu, pathologische LK und Metastasen zu identifizieren. (Fleming et al., 2014) Keine der 6 Patientinnen, die mindestens ein PET-CT erhielten, wurde umgeplant, jedoch erhielten diese Patientinnen einen Boost speziell auf die pathologischen LK. Elit et al. beschrieb ebenfalls, dass Patientinnen, die ein PET-CT erhielten, tendenziell eine extensivere RCT erhielten als Patientinnen, die ein CT bekamen, da in einem PET-CT häufiger befallene LK detektiert werden, die mittels konventioneller Diagnostik als nicht befallen deklariert worden wären. Das Überleben unterschied sich hier in den beiden Gruppen PET-CT vs. CT nicht, jedoch war auch bei dieser Studie das Problem, dass die Versuchsgruppe zu klein war um statistisch signifikante Aussagen bezüglich des Benefits treffen zu können. Das PET-CT ist nicht Teil der Routine-Diagnostik und wird vor allem bei Verdacht auf Metastasierung durchgeführt. Hierbei ist jedoch zu beachten, dass das Rdl eines der wenigen Krankenhäuser ist, bei dem es die Möglichkeit gibt bei unklarem Befund, Verdacht auf Metastasierung oder im Rahmen von Studien ein PET-CT relativ einfach und unkompliziert anzufordern. Aufgrund der hohen Kosten und der schlechteren Verfügbarkeit eines PET-CTs wird dies vermutlich auch in Zukunft keine entscheidende Rolle in der Therapieplanung spielen und nur in ausgewählten Fällen gemacht werden. (Elit et al., 2018)

Zur Betrachtung einer Korrelation zwischen Hämatoxizität und applizierter Strahlendosis auf das Becken kann zur exakten Lokalisierung des aktiven Knochenmarks eine FDG-PET durchgeführt werden. Hierdurch kann der Bereich, welcher möglichst wenig Strahlung erhalten soll, nochmals genauer bestimmt werden und mittels VMAT oder IMRT gezielt ausgespart werden um somit eventuell auftretende Hämatoxizitäten zu reduzieren. Eine durch Nebenwirkungen verursachte Verzögerung oder gar ein Abbruch der Therapie kann somit vermieden werden. In der Studie von Yagi et al. wurde eine Reduktion des FDG-Uptakes nach Beendigung der Strahlentherapie gemessen.(Yagi et al., 2015) Dies unterstreicht im Umkehrschluss, wie wichtig eine möglichst große Dosisreduktion auf die Risikoorgane ist. Jedoch basieren nur wenige Studien auf dieser Methode. Diese Untersuchung bleibt zudem einem kleinen Teil der strahlentherapeutischen Zentren vorbehalten, welche einfachen und schnellen Zugriff zu solch einer diagnostischen Methode haben.

4.3 Akut- und Spät-Toxizitäten

Während und nach der Strahlentherapie entstehen am Normalgewebe durch die toxische Wirkung von Chemo- und Strahlentherapie akute und späte Nebenwirkungen. Hier handelt es sich um hämatologische (Leukopenie, Thrombopenie und Anämie) und nicht-hämatologische Toxizitäten (Gewichtsverlust, Fatigue, Diarrhoe, Dermatitis sowie verschiedene urogenitale Beschwerden).

Da es sich um eine retrospektive Studie handelt, war es nicht möglich, standardisierte Bögen zur Erhebung der Toxizitäten zu verwenden. Eine Einordnung anhand der CTC- und RTOG-Klassifikation auf Basis der Patientenakten war nicht immer eindeutig möglich. Wurde eine Toxizität nicht erwähnt, wurde angenommen, dass diese Toxizität nicht vorliegt.

Die folgenden Tabellen geben einen Überblick über das Auftreten von akuten und späten Nebenwirkungen bei Studien mit Radiochemotherapie und anschließender Brachytherapie beim fortgeschrittenen Zervixkarzinom.

4.3.1 Einordnung der Akut-Toxizitäten in die Literatur

Starke akute Nebenwirkungen können einen Einfluss auf die Therapie haben. Eine zu ausgeprägte Leukopenie kann zu einer Unterbrechung oder zum Abbruch der Chemotherapie führen. Auch andere Nebenwirkungen können den Allgemeinzustand der Patientin so stark beeinträchtigen, dass die Therapie unterbrochen werden muss. Von starken Nebenwirkungen spricht man ab der CTC-Klassifikation dritten Grades. Bei den akuten hämatologischen Nebenwirkungen wurde bei unserem Patientenkollektiv die drittgradige Leukopenie am häufigsten dokumentiert. Bei den nicht-hämatologischen Nebenwirkungen waren dies die Nausea, Diarrhoe, Dysurie sowie die Miktionsfrequenz.

Unser Patientenkollektiv lässt sich auch hier hinsichtlich Therapie und Nebenwirkungen gut in die Literatur einordnen.

Es liegen nur wenige Studien vor, die detailliert auf diese Nebenwirkungen eingehen, im Folgenden nun eine vergleichende Übersicht:

Studie	Pat. (n)	EBRT-Dosis [Gy]	BT-Dosis [Gy]	Chemotherapie	Akut-Toxizität	
Rdl	31	45-50	HDR BT 3-5x5-7Gy	Cisplatin 40mg/m ² , Carboplatin AUC2, Vinorelbin 15mg/m ² , 40mg/m ² , 70mg/m ² uvm.	Leukopenie °3/°4:	45,2% /3,2%;
					Anämie °3:	16,2%
					Thrombopenie °3:	9,7%
					Nausea °3:	19,4%
					Diarrhoe °3/°4:	6,5%/ 3,2%
					Dysurie °3:	6,5%
					Miktionsfrequenz °3:	6,5%
					vaginaler Ausfluss°3:	3,2%
Izmajłowicz	175	50,4 (1x 45Gy, 1x 59,4Gy)	HDR 2-6 Fraktionen 15-36Gy	Cisplatin 40mg/m ²	Leukopenie°3/°4:	35,5% /0,6%
					Thrombopenie°3:	1,7%
					Anämie°3:	0%
					Blase°3:	0%
					Diarrhoe°3/°4:	1,2%/ 0,6%
Pötter	48	45 (3D- konformale- 4-Felder)	HDR 5–6x7 Gy (MRT- basiert)	Cisplatin 40mg/m ²	Anämie °3:	4%
					Leukopenie °3/°4:	21%, 2%
					Thrombopenie °3:	10%
Wang	73	50-50,4	HDR 5-7 x 5-6Gy	Cisplatin 30-40 mg/m ²	hämatologisch >°3:	31,5%
					gastrointestinal >°3:	19,1%
					urogenital >°3:	12,3%
Zhang	45	50	HDR 4-5x 6Gy	Cisplatin 40mg/m ²	gastrointestinal °3:	6,7%
					urogenital °3:	2,2%
					hämatologisch °3:	20%

Tabelle 35: Vergleich der Akut-Toxizitäten der verschiedenen Studien (Izmajłowicz et al., 2017; Pötter, Dimopoulos, et al., 2006; Weiping Wang et al., 2017; G. Zhang et al., 2014)

Bei allen Studien war die Leukopenie die häufigste hämatologische Akut-Toxizität. Bei den nicht-hämatologischen ist die nur in der Studie von Izmajłowicz et al. erwähnte Nausea bei unserem Kollektiv die häufigste Nebenwirkung. Des Weiteren litten einige Patientinnen unter Diarrhoe und urogenitalen Nebenwirkungen. (Izmajłowicz et al., 2017; Pötter, Dimopoulos, et al., 2006; Weiping Wang et al., 2017; G. Zhang et al., 2014)

Eine adäquate Behandlung dieser Nebenwirkungen ist sehr wichtig und muss sorgfältig durchgeführt werden, da dies entscheidend dazu beiträgt, dass die Patientinnen die Therapie ohne Unterbrechung und komplett abschließen.

4.3.2 Einordnung der Spät-Toxizitäten in die Literatur

Bei den Spät-Toxizitäten erfolgte zum einen die Dokumentation der Symptome unterschiedlich genau, also entweder nur differenziert nach den Organsystemen hämatologisch/gastrointestinal/urogenital oder aber aufgeschlüsselt nach unterschiedlichen

Symptomen, dann oft aber nicht für alle Organsysteme. Zum anderen wurden oft verschiedene Klassifikations-Systeme verwendet, am häufigsten der LENT-SOMA-Score sowie die RTOG-Klassifikation. Ein exakter Vergleich ist hierdurch nicht möglich, jedoch ähneln sich die Einteilungen, sodass eine grobe Gegenüberstellung durchaus möglich ist.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sowohl bei unserem Kollektiv, als auch bei den anderen Studien die Rate an Patientinnen, die an einer höhergradigen Spät-Toxizität litten, klein war. Trotzdem muss auch hier die Wichtigkeit einer guten Behandlung der Symptome erkannt werden, da dies entscheidend dazu beiträgt, dass die Patientinnen nach Ende der Therapie wieder ein möglichst hohes Maß an Lebensqualität erlangen.

Studie	Pat. (n)	EBRT-Dosis [Gy]	BT-Dosis [Gy]	Chemotherapie	Spät-Toxizität	
Rdl	31	45-50	HDR BT 3-5x5-7Gy	Cisplatin 40mg/m ² , Carboplatin AUC2, Vinorelbin 15mg/m ² , 40mg/m ² , 70mg/m ² uvm.	Gewichtsverlust °3:	3,4%
					Diarrhoe °3:	3,4%
					Blase °3:	13,8%
					Vaginale Fibrose °3:	3,4%
Jensen	1176	45-50	HDR, PDR	Cisplatin 5-6 Zyklen (Dosis unklar)	Diarrhoe >°3:	1,5%
Mazon	960	45-50	HDR, PDR	Nicht genannt	Proktitis °3:	0,4%
Ribeiro	170	45-50	LDR, PDR		Diarrhoe °3:	0,6%
					Miktionsinkontinenz °3:	1,2%
					Vaginale Stenose °3:	2,9%
Pötter	48	45 (3D-konformale-4-Felder)	HDR 5-6x7 Gy (MRT-basiert)	Cisplatin 40mg/m ²	Blase °4: (LENT-SOMA-Score)	4%
Wang	73	50-50,4	HDR 5-7 x 5-6Gy	Cisplatin 30-40 mg/m ²	Gastrointestinal >°3:	4,1%
					Urogenital >°3:	2,7%
					Hämatologisch >°3:	31,5%
Zhang	45	50	HDR 4-5x 6Gy	Cisplatin 40mg/m ²	Sigmoid-Stenose°3:	2,2%
					Dünndarm-Obstruktion°3:	4,4%

Tabelle 36: Vergleich der Spät-Toxizitäten der verschiedenen Studien (Jensen et al., 2018; Mazon et al., 2016; Pötter, Dimopoulos, et al., 2006; Ribeiro et al., 2016; Weiping Wang et al., 2017; G. Zhang et al., 2014)

Während die Akut-Toxizitäten bei den Patientinnen oft im Bereich von Grad 3 oder 4 liegen, ist die Anzahl der Patientinnen, die an höhergradigen Spät-Toxizitäten leiden, eher gering. Dies veranschaulicht sehr gut die akut starken Nebenwirkungen einer Radio- und Brachytherapie, die langfristig jedoch sehr gut vom Körper toleriert werden. Darüber hinaus gibt es Hinweise darauf, dass eine RCT im Vergleich zu einer definitiven RT zu einer höheren

akuten hämatologischen Nebenwirkungsrate führt, sich dieser Unterschied bei den späten Nebenwirkungen aber nicht mehr zeigt. (Weiping Wang et al., 2017)

Es kann die Aussage getroffen werden, dass gerade die Akut-Toxizitäten häufig auftreten und adäquat therapiert werden müssen, da nur dann die Patientinnen in vollem Umfang von der multimodalen Therapie profitieren können. Jedoch müssen auch im Rahmen der Nachsorge eventuelle Spät-Toxizitäten evaluiert und entsprechend behandelt werden um den Frauen eine möglichst hohe Lebensqualität zurück geben zu können.

4.3.3 Korrelation zwischen Blutwerten und Dosen auf Beckenknochen bzw. Femurköpfe

Das Knochenmark von Becken und Femurköpfen ist einer der wichtigsten Orte der Hämatopoese. Daher stellt sich die Frage, ob die Strahlung, die im Rahmen einer definitiven Radiochemotherapie auf diese Region trifft, einen Einfluss auf die Blutwerte hat.

Zur besseren Vergleichbarkeit mit den anderen Studien wird hier nur das Patientenkollektiv betrachtet, welches nicht paraaortal bestrahlt wurde.

So zeigt sich bei der Pearson-Korrelation unter anderem eine Signifikanz zwischen den absoluten Leukozytenwerten und V_{5Gy} , V_{30Gy} , V_{40Gy} , V_{50Gy} und der medianen Dosis des Beckens. Bei den Hämoglobinwerten gab es signifikante Korrelationen mit V_{30Gy} und V_{50Gy} und bei den Thrombozytenwerten mit V_{5Gy} , V_{10Gy} und V_{40Gy} des Beckens. Für die maximale Dosis des Beckens ergab sich keine signifikante Korrelation, was vermutlich daran liegt, dass nur ein geringer Teil des Beckens tatsächlich diese maximale Dosis erhalten hat. In der logistischen Regressionsanalyse zeigten sich keine Signifikanzen, jedoch zeigt sich in den erstellten Streudiagrammen eine scheinbare Korrelation zwischen höheren Toxizitätsgraden und höheren DVH-Parametern.

In der Spearman-Korrelation zur Betrachtung der Toxizitäten entsprechend der CTCAE-Klassifikation zeigten sich ebenso Signifikanzen, so für die Leukopeniegrade und V_{5Gy} und V_{50Gy} beider Femurköpfe sowie V_{30Gy} , V_{40Gy} und V_{50Gy} des Beckens. Es bestand nur eine signifikante Korrelation zwischen dem Anämiegrad und V_{50Gy} des Beckens. Betrachtet man den höchsten Hämatotoxizitätsgrad unter den drei Blutwerten, ergaben sich Signifikanzen für V_{5Gy} und V_{50Gy} beider Femurköpfe sowie V_{30Gy} , V_{40Gy} und V_{50Gy} des Beckens.

Ein Zusammenhang zwischen applizierter Strahlendosis und dokumentierter Hämatotoxizität wird auch in anderen Studien beschrieben (Albuquerque et al., 2011; Hui et al., 2014; Kumar et al., 2019; Mell et al., 2006; B. S. Rose et al., 2011; B.-Z. Zhang et al., 2023; Zhou et al., 2018; Zhu et al., 2015):

In einer multivariaten Analyse von Zhang et al zeigten sich signifikante Korrelationen zwischen für V_5 bis V_{30} und Lymphopenie, wobei es sich dabei bei 68,38% um Grad 3- oder 4-Toxizitäten handelte. Insgesamt litten 94,88% der Patientinnen unter solch einer Nebenwirkung. Zudem wurde je nach Größe des bestrahlten Volumens zwischen großem und kleinem Bestrahlungsvolumen unterschieden. Es zeigte sich eine signifikant geringere Anzahl an Lymphopenien in der Gruppe, die ein kleineres Bestrahlungsvolumen erhielt (B.-Z. Zhang et al., 2023).

Die Studien von Albuquerque et al., Rose et al. und Zhu et al. kommen ebenfalls zu dem Ergebnis, dass eine Korrelation zwischen den applizierten Dosen auf das Becken und den Blutwerten besteht. Albuquerque et al. kamen zu dem Schluss, dass $V_{20Gy} \geq 80\%$ ein deutlich höheres Risiko birgt, eine Hämatotoxizität zweiten oder höheren Grades zu erleiden. Für diese Ergebnisse wurde das lineare Regressionsmodell herangezogen, bei dieser ebenfalls retrospektiven Studie erhielten 40 Patientinnen eine Radiochemotherapie mit IMRT und Cisplatin. Bei Rose et al zeigte sich ab $V_{10Gy} \geq 95\%$ ein deutlicher Anstieg der Leukopenien dritten Grades. Therapie und Statistik sind hier ähnlich wie bei Albuquerque et al, jedoch wurde hier für eine aussagekräftigere Statistik das retrospektiv betrachtete Patientenkollektiv von 44 Patientinnen mit 37 Patientinnen von einer vorherigen, ähnlichen Studie zusammengeführt (Albuquerque et al., 2011; B. S. Rose et al., 2011). Zhu et al. berichten von einem signifikanten Zusammenhang zwischen einer Zunahme der Strahlendosis und der Abnahme der Leukozyten- und Thrombozytenzahl (Zhu et al., 2015).

Mell et al. stellten fest, dass eine Erhöhung von V_{10Gy} des Beckens zu einem Anstieg der Leukopenien und Thrombopenien zweiten Grades führt. Bei einem $V_{10Gy} \geq 90\%$ hatten deutlich mehr Patientinnen Leukopenien und Neutropenien zweiten oder höheren Grades. Eine signifikante Korrelation zwischen Strahlendosis und Anämie wurde nicht gezeigt. In dieser ersten Studie von Mell et al wurde der Beckenknochen in lumbosakrale Wirbelsäule, Ilium und unteres Becken unterteilt. Die erhobenen DVH-Parameter waren $V_{10Gy-40Gy}$. Es handelt sich um eine retrospektive Studie über 37 Patientinnen, welche Radiochemotherapie mit IMRT und Cisplatin erhielten. (Mell et al., 2006).

Kumar et al. untersuchte zusätzlich Teilvolumina des Beckens in Hinsicht auf unterschiedliche Strahlenexposition. So fand hier eine genauere Betrachtung von Ilium, lumbosakraler Wirbelsäule und unterem Becken statt. In diese Studie wurden 114 Patientinnen eingeschlossen, welche eine RCT erhielten, jedoch erhielten nur 25% der Patientinnen eine IMRT. Die multivariate Analyse zeigte, dass im Bereich des unteren Beckens $V_{5Gy} > 95\%$ und $V_{20Gy} > 45\%$, im Bereich des Ilium $>31Gy$ und des gesamten Beckenknochens $V_{20Gy} > 65\%$ mit einer Hämatotoxizität vierten Grades korrelieren. (Kumar et al., 2019)

In der Studie von Hui et al. erhielten 20 Patientinnen eine RCT mit 4 Zyklen Cisplatin und einer Bestrahlung in IMRT- oder 3D-konformaler Technik. Die Dosen auf das Knochenmark $V_{30\text{Gy}-50\text{Gy}}$ waren unter IMRT signifikant geringer. Es zeigte sich zwar keine signifikante Korrelation zwischen applizierter Strahlendosis und erhobener Hämatotoxizität, jedoch litt die Gruppe der Patientinnen, welche mittels IMRT bestrahlt wurde, unter deutlich geringeren Leuko- und Neutropenien als die Gruppe, welche mit 3D-konformaler Technik bestrahlt wurde ($V_{30\text{Gy}}$: 62,93% vs. 76,91%; $V_{40\text{Gy}}$: 31,36% vs. 39,60%; $V_{50\text{Gy}}$: 9,79% vs. 15,44%). (Hui et al., 2014)

Bei Zhou et al. wurden 31 Patientinnen mit CRT retrospektiv untersucht. Es zeigte sich, dass mit Volumen-Zunahme des von Strahlung geschonten aktiven Knochenmarks die Häufigkeit der Grad-3-Hämatotoxizitäten abnimmt. So zeigten sich für $V_{40\text{Gy}}$ bei einer Schonung von mehr als 739cm² signifikant weniger Hämatotoxizitäten dritten Grades. Im Bereich der niedrigen Dosen zeigten sich keine signifikanten Korrelationen. Die Bestimmung des aktiven Knochenmarks erfolgte mit Hilfe von FDG-PET-Aufnahmen, die Patientinnen wurden vorwiegend mit der 3D konformalen Technik bestrahlt. (Zhou et al., 2018)

Bei allen Studien zeigt sich somit ein scheinbarer Einfluss der Höhe der Strahlendosis auf den Grad der Hämatotoxizität. Schon die Applikation von niedrigen Strahlendosen auf das Becken wie $V_{5\text{Gy}}$, $V_{10\text{Gy}}$, $V_{20\text{Gy}}$ führt zu nennenswerten Toxizitäten. Dies spiegelt sich in unserer Studie ebenfalls wider, darüber hinaus zeigten sich bei uns auch signifikante Korrelationen für hohe Strahlendosen wie $V_{50\text{Gy}}$ bei den Femurköpfen sowie $V_{30\text{Gy}-50\text{Gy}}$ für das Becken.

Eine Zusammenfassung der oben erwähnten Dosisrestriktionen aus den einzelnen Studien zeigt nachfolgende Tabelle.

Dosisrestriktionen für das Knochenmark

Bestrahlungstechnik	IMRT/VMAT, IGRT		
Definition des Knochenmarks	FDG-PET (über dem mittleren SUV (standardized uptake value)) oder Beckenknochen (+/- Begleitstrukturen), Femurköpfe, lumbosakrale Wirbelsäule		
DVH-Parameter			
	Anatomische Region	Restriktionen	Referenz
	Unteres Becken	$V_{5\text{Gy}} < 95\%$	(Kumar et al., 2019)
	Beckenknochen	$V_{10\text{Gy}} < 90\%$	(Mell et al., 2006)
		$V_{20\text{Gy}} < 80\%$	(Albuquerque et al., 2011)
		$V_{20\text{Gy}} < 65\%$	(Kumar et al., 2019)
	Ilium	Mean dose < 31 Gy	(Kumar et al., 2019)
	Aktives Knochenmark (FDG-PET)	$V_{40\text{Gy}}$: Schonung > 739 cm ²	(Zhou et al., 2018)

Tabelle 37: empfohlene Dosisrestriktionen für das Knochenmark
(Albuquerque et al., 2011; Kumar et al., 2019; Mell et al., 2006; Zhu et al., 2015)

Im Gegensatz zu unserer Studie wird bei den meisten der oben erwähnten Studien nicht mittels IMRT-Techniken wie z.B. IGRT-VMAT bestrahlt. Dies ist heutzutage jedoch die Standardtherapie und erschwert somit den Vergleich. Ein weiterer wichtiger Unterschied zwischen den Patientenkollektiven der vier Studien und dem Kollektiv des Rdl ist, dass bei uns über die Hälfte der Patientinnen ein Zervixkarzinom mit FIGO-Stadium IV hat, ein Stadium, welches in keiner der vier Studien repräsentiert ist. Patientinnen dieses Stadiums haben meistens einen schlechteren Allgemeinzustand, was vermutlich auch erklärt, warum unser Kollektiv als einziges einen durchschnittlichen Hämoglobin-Wert von unter 10g/dl hat. Unser Kollektiv kann daher hinsichtlich der Erythropoese nur eingeschränkt mit den anderen Studien verglichen werden. Bei der grundsätzlichen Frage ob die auf das Becken applizierte Strahlendosis einen Einfluss auf die Blutwerte hat, ist außerdem unbedingt zu beachten, dass

die simultan gegebene Chemotherapie maßgeblich zu einer Deprivation/Suppression der Hämatopoese beiträgt. (de Boer et al., 2016; Peters et al., 2000)

Es kann auch ohne konkrete Werte die Empfehlung ausgesprochen werden, die Dosis auf das Becken kleinstmöglich zu halten. Es ist anzustreben, bei gleichbleibender Dosis auf das PTV die Dosis auf Becken und Femurköpfe als Orte der Hämatopoese möglichst zu schonen, da wie schon im vorherigen Kapitel erwähnt, niedrige Blutwerte oft zu einer Verzögerung oder sogar dem Abbruch der Therapie führen. Diese Dosisreduktion kann beispielsweise durch die Anwendung einer IMRT erfolgen.

4.3.4 Korrelation zwischen urogenitalen Akut-Toxizitäten und Dosen auf Nieren sowie Blase

Hinsichtlich einer Korrelation zwischen den Dosen auf Blase und Niere und den urogenitalen Akut-Toxizitäten wurde nur eine Korrelation zwischen der durchschnittlichen und maximalen Dosis auf die Blase und vaginaler Akut-Toxizität errechnet.

Diese Korrelation beruht vermutlich darauf, dass Blase und Vagina direkt benachbart sind und somit ähnlich hohe Dosen erhalten.

Den Miktionsvorgang betreffende Akut-Toxizitäten wiesen keine signifikante Korrelation mit den Dosen auf Niere und Blase auf. Hierbei ist zu beachten, dass beispielsweise Schmerz ein sehr subjektives und schwer objektivierbares Gefühl ist, welches vermutlich hinsichtlich der anderen vorhandenen Akut-Toxizitäten eine eher untergeordnete Rolle spielt. Ebenso fand, wie schon erwähnt, die Dokumentation der Nebenwirkungen nicht mithilfe eines standardisierten Frage- oder Dokumentations-Bogen statt, sondern nur mithilfe schriftlicher Notizen der behandelnden Ärzte. Die Dysurie ist ein sehr häufiges Symptom bei Patientinnen, die diese Therapie erhalten, weswegen im Stationsalltag immer danach gefragt wird. Oft wird dieses Symptom jedoch nur als erhöhte Miktionsfrequenz dokumentiert.

4.3.5 Korrelation zwischen Akuttoxizität Diarrhoe und Dosen auf den Darm

Es zeigten sich signifikante Korrelationen zwischen der Akut-Toxizität Diarrhoe und der medianen Dosis des Rektums sowie V_{50Gy} des Sigmoids. Dies bestätigt die Annahme, dass eine hohe Dosis auf diese beiden Abschnitte des Gastrointestinaltrakts zu einem erhöhten Auftreten von gastrointestinalen Nebenwirkungen führt. Auch in der Literatur wird dies beschrieben.

Klopp et al zeigt, dass das Vorkommen von Diarrhoe bei den Patientinnen, welche mittels IMRT bestrahlt wurden, deutlich geringer ist als bei den Patientinnen, welche eine

konventionelle RT erhielten. (Klopp et al., 2018) Auch Cihoric et al. stellen fest, dass eine Therapie mittels IMRT deutlich weniger Diarrhoe höheren Grades hervorruft. (Cihoric et al., 2015) Jedoch ist auch bei dieser Toxizität die Rolle des Chemotherapeutikums nicht zu unterschätzen. So führt Cisplatin zu zwei verschiedenen Effekten: einerseits ruft das Chemotherapeutikum an sich eine Obstipation hervor, welche laut Ohno et al. auch in den ersten Wochen der Therapie von den Patienten beschrieben wird. Andererseits führt Cisplatin zu einer erhöhten Radiosensitivität und damit einer toxischen Wirkung an den Organen des Gastrointestinaltraktes und damit zu einer Diarrhoe. (Ohno et al., 2006) Bei unserem Kollektiv wurde die Obstipation nicht evaluiert. Um eine genauere Aussage zum Einfluss des Chemotherapeutikums auf die gastrointestinale Toxizität treffen zu können, bedarf es weiterer Untersuchungen.

Abschließend lässt sich auch hier feststellen, dass eine Reduktion der Dosis speziell auf Rektum und Sigmoid zu einer Verringerung der Nebenwirkungen führt und somit zu einem geringeren Leidensdruck für die Patientinnen.

Eine möglichst hohe Reduktion der Dosen auf die direkt an den Tumor angrenzenden OARs sollte auch in Zukunft angestrebt werden. Die mittlerweile große Bandbreite an Applikationsmöglichkeiten im Rahmen der EBRT und BT bietet viele Möglichkeiten für eine individuell auf die Anatomie und Beschwerden der Patientin abgestimmte Therapie. Dieses Potential sollte zur Gänze ausgeschöpft werden.

4.4 Lebensqualität

Neben der deskriptiven Erhebung der Daten bildete die Erhebung der momentanen Lebensqualität der Patientinnen die zweite Säule. Ziel dieser Erhebung war es, die subjektive Lebensqualität der Patientinnen nach Ende der Strahlentherapie zu erfahren und daraus etwaige Schlüsse bezüglich der Spät-Toxizitäten zu ziehen.

Diese Erhebung spiegelte eine Momentaufnahme wider. Während der Strahlentherapie wurden die Lebensqualitätsbögen QLQ-C30 und QLQ-CX24 nicht von den Patientinnen ausgefüllt, daher ist leider kein Verlauf des Wohlbefindens beurteilbar. Die Antworten der Fragebögen wurden in unterschiedlich langem Abstand zum Ende der Strahlentherapie erhoben, im Mittel war dies etwa 2 Jahre nach Ende der strahlentherapeutischen Behandlung. Diese Erhebung lässt trotzdem Tendenzen erkennen und es sollte in Betracht gezogen werden, die Patientinnen routinemäßig während und am Ende der strahlentherapeutischen Behandlung sowie im Rahmen der Nachsorgeuntersuchungen diese Fragebögen ausfüllen zu lassen. Dadurch könnte eine gezielt auf die Beschwerden der jeweiligen Patientin abgestimmte adjuvante Behandlung und eventuell eine Optimierung der Therapie für zukünftige Patientinnen erfolgen.

Alle überlebenden Patientinnen erhielten die beiden Fragebögen. Ging innerhalb von 2 Monaten keine Antwort ein, wurden die Bögen ein weiteres Mal zugesendet.

Von den 11 Patientinnen, die den Fragebogen ausgefüllt zurückschickten, beantworteten 6 Patientinnen (54,5%) die Fragen 50 bis 54 nicht. Diese Fragen sollten nur beantwortet werden, falls man in den letzten 4 Wochen sexuell aktiv war. Eine Nichtbeantwortung der Fragen kann verschiedene Ursachen haben. So kann es sein, dass die Patientinnen schmerzbedingt oder aus anderen Gründen keinen Geschlechtsverkehr hatten. Es ist aber ebenso möglich, dass die Patientinnen die Fragen aus Scham oder aus einem anderen Grund nicht beantworteten, obwohl sie eigentlich Geschlechtsverkehr hatten.

Die Interpretation der Fragebögen erwies sich als schwierig. So stellt sich die Frage, was nun ein Wert von bspw. 60 bedeutet. Diese Problematik wird auch schon im Scoring Manual für den QLQ-C30 angedeutet. Ebenso stellt sich die Frage, ob ein Wert von bspw. 60 in einer Kategorie das gleiche bedeutet wie der Wert 60 in einer anderen Kategorie. Gerade weil keine Verlaufsbeobachtung möglich war, bot es sich an, die von uns erhobenen Daten mit der Literatur zu vergleichen. Zum Vergleich wurden hier die Werte 2 Jahre nach Behandlungsende herangezogen, da dies der durchschnittliche Zeitraum ist, nach dem wir die Antworten erhielten.

Hinsichtlich Therapie und dokumentierter Lebensqualität ähnelt unser Kollektiv dem von Kirchheiner et al. In den symptombezogenen Kategorien Schmerz, Dyspnoe und Insomnie

gaben unsere Patientinnen höhere Werte an. Bei den funktionsbezogenen Kategorien wies unsere Gruppe kleinere Werte auf, mit Ausnahme der finanziellen Situation.

Ein Grund für die höheren Werte bei den symptombezogenen Kategorien ist wahrscheinlich, dass unser Kollektiv im Verhältnis zu der Studie von Kirchheiner et al. mehr Patientinnen mit einem höheren FIGO-Stadium vorwies, was sich mit Sicherheit auch auf die Symptomatik auswirkte. Bei den funktionsbezogenen Kategorien, welche sehr stark auf das psychische Wohlbefinden der Patientin abzielen, lassen die niedrigeren Zahlen bei unserem Kollektiv vermuten, dass in den letzten Jahren die Wichtigkeit einer guten psychischen Betreuung während und nach einer Krebserkrankung erkannt wurde und dementsprechend verbessert wurde.

In weiteren Studien wurde festgestellt, dass eine strahlentherapeutische Behandlung zu einer stärkeren Verminderung der Lebensqualität führt als wenn diese nicht Teil der Behandlung ist. Dies ist vor allem darauf zurückzuführen, dass die Strahlentherapie einen starken Einfluss auf die anatomischen Verhältnisse im Vaginalbereich hat und somit auch auf die Sexualität. (Bjelic-Radisic et al., 2012)

Im Vergleich mit dem Kollektiv von Kirchheiner et al. fällt bei der Betrachtung der Daten des Zervix-spezifischen Fragebogens auf, dass unser Kollektiv einen wesentlich geringeren sexuellen Genuss angab sowie eine größere Sorge, dass der Geschlechtsverkehr schmerzhaft sein könnte. Ebenso gaben die Patientinnen des Rdl an, eine negativere Wahrnehmung von ihrem Körper zu haben als bei Kirchheiner et al.

Auch wenn sich hinsichtlich einer Reduktion der Nebenwirkungen in den letzten Jahren in der Behandlung des Zervixkarzinoms viel getan hat, führt die Behandlung, wie bei jeder Krebserkrankung, nach wie vor zu einer Verschlechterung der Lebensqualität. Gerade die strahlentherapeutische Behandlung hat einen großen Einfluss auf die Sexualität. Hier muss in Zukunft weiterhin versucht werden, die Therapie diesbezüglich zu optimieren und die Nebenwirkungen zu reduzieren und entsprechend zu behandeln. Hierfür wird den Patientinnen am Rdl im Rahmen der Nachsorge der Einsatz von Vaginaldilatoren zur Dehnung der Vagina empfohlen. Dies soll eine Enge und Schmerzen beim Geschlechtsverkehr verhindern. In der folgenden Tabelle sind die Ergebnisse unserer Studie der Studie von Kirchheiner et al. gegenübergestellt.

	Rdl	Kirchheiner et al.
Anzahl Patientinnen	11	744
globaler Gesundheitszustand	69,70 ± 22,55	74,17 ± 21,15
Fatigue	34,34 ± 25,71	25,82 ± 26,37
Nausea und Erbrechen	1,52 ± 4,79	5,23 ± 14,76
Schmerz	30,30 ± 31,64	18,04 ± 27,47
Dyspnoe	33,33 ± 24,62	11,79 ± 21,62
Insomnie	42,42 ± 37,85	23,23 ± 30,43
Appetitverlust	6,06 ± 12,86	8,02 ± 19,63
Obstipation	9,09 ± 20,55	7,85 ± 19,38
Diarrhoe	15,15 ± 32,92	13,86 ± 23,54
finanzielle Schwierigkeiten	36,36 ± 38,81	12,57 ± 26,05
Physische Funktion	75,76 ± 23,83	85,92 ± 18,41
Rollenfunktion	62,12 ± 32,64	83,79 ± 26,19
emotionale Funktion	68,18 ± 31,14	79,78 ± 22,15
kognitive Funktion	69,70 ± 26,42	84,54 ± 21,92
soziale Funktion	65,15 ± 33,68	88,22 ± 23,37

Tabelle 38: Vergleich der Studien hinsichtlich QLQ-C30, Mittelwert ± Standardabweichung

	Rdl	Kirchheiner et al.
Anzahl Patientinnen	11	744
Functional Scales		
sexual Activity (sexuelle Aktivität)	18,18 ± 29,69	21,03 ± 27,14
sexual Enjoyment (sexuelles Vergnügen)	13,33 ± 16,33	54,50 ± 30,87
Symptom scales / items		
Symptom Experience (Symptomerleben)	14,33 ± 9,33	10,70 ± 11,47
Body Image (Körperwahrnehmung)	30,3 ± 23,73	15,45 ± 24,35
Sexual/vaginal Function (sexuelle/vaginale Funktion)	31,67 ± 20,68	26,46 ± 23,48
Lymphoedema (Lymphödem)	18,18 ± 16,6	14,53 ± 25,95
Peripheral Neuropathy (periphere Neuropathie)	24,24 ± 32,07	18,97 ± 29,82
Menopausal Symptoms (menopausale Symptome)	33,33 ± 34,82	28,96 ± 32,99
Sexual Worry (sexuelle Sorge)	60,6 ± 48,86	21,64 ± 31,46

Tabelle 39: Vergleich der Studien hinsichtlich QLQ-CX24; Mittelwert ± Standardabweichung

5 Schlussfolgerung

In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, wie verschiedene Therapieschemata hinsichtlich Bestrahlungstechnik und Chemotherapie das Therapie-Outcome beeinflussen. Zudem erfolgte eine Einordnung unseres Patientenkollektivs in die aktuelle Literatur bezüglich Toxizität und Effektivität der Therapie.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die möglichst hohe Dosisapplikation auf den Tumor weiterhin wichtigstes Ziel ist, da dies vor Allem im Falle eines Plattenepithelkarzinoms zu einem besseren OS und PFS führt. Im gleichen Zug ist eine Dosisreduktion auf die OAR von großer Relevanz. Dies kann am besten mithilfe der BT erreicht werden, jedoch auch durch eine Adaptierung des Bestrahlungsplanes unter Therapie mittels IGRT.

Es zeigen sich sowohl bei unserem Patientenkollektiv als auch in der Literatur signifikante Korrelationen zwischen hohen KM-Dosen und niedrigen Thrombo-, Leuko- und Erythrozytenwerten. Ein Hämoglobinwert von weniger als 10g/dl scheint zu einem signifikant schlechteren OS und PFS zu führen. Aber auch eine Dosisreduktion auf die anderen OAR reduziert die Akuttoxizitäten, wie zum Beispiel Diarrhoe, Dysurie und Nausea.

Da diese Nebenwirkungen zu einer Unterbrechung oder einem Abbruch der Therapie führen können, haben sie einen entscheidenden Einfluss auf PFS und OAS. Doch auch die Lebensqualität der Patientinnen verbessert sich durch eine Reduktion vor Allem im Bereich der Spättoxizitäten. Besonders im palliativen Setting spielt dies eine große Rolle.

Es empfiehlt sich daher zum einen die standardmäßige und einheitliche Dokumentation der Akut-, und Spättoxizitäten und zum anderen die Implementierung der zwei Lebensqualitätsbögen während und nach der Therapie.

Insgesamt lässt sich das Kollektiv des Rdl gut mit den Kollektiven aus der Literatur vergleichen. Unsere Werte hinsichtlich des Outcomes sind vergleichbar mit den Daten aus publizierten Studien und als international gut einzuordnen.

Um statistisch signifikante Aussagen zu den in dieser Arbeit behandelten Fragestellungen treffen zu können, bedarf es weiterer Studien über einen längeren Zeitraum. Da die Anzahl der Patientinnen, die eine definitive RCT erhielten, durch die mittlerweile flächendeckend durchgeführten Vorsorgeuntersuchungen recht gering ist, bietet es sich an, eine erneute Evaluation in Rahmen einer multizentrischen Studie durchzuführen, um ein größeres und damit repräsentativeres Patientenkollektiv zu erhalten

6 Literaturverzeichnis

- Al-Mansour, Z., & Verschraegen, C. (2010). Locally advanced cervical cancer: what is the standard of care? *Current opinion in oncology*, 22(5), 503-512. doi:10.1097/CCO.0b013e32833af426
- Albuquerque, K., Giangreco, D., Morrison, C., Siddiqui, M., Sinacore, J., Potkul, R., & Roeske, J. (2011). Radiation-related predictors of hematologic toxicity after concurrent chemoradiation for cervical cancer and implications for bone marrow-sparing pelvic IMRT. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 79(4), 1043-1047. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.12.025
- Bae, H. S., Kim, Y. J., Lim, M. C., Seo, S. S., Park, S. Y., Kang, S., . . . Kim, J. Y. (2016). Predictors of Radiation Field Failure After Definitive Chemoradiation in Patients With Locally Advanced Cervical Cancer. *International journal of gynecological cancer*, 26(4), 737-742. doi:10.1097/igc.0000000000000662
- Berrington de González, A., Sweetland, S., & Green, J. (2004). Comparison of risk factors for squamous cell and adenocarcinomas of the cervix: a meta-analysis. *British journal of cancer*, 90(9), 1787-1791. doi:10.1038/sj.bjc.6601764
- Bipat, S., Glas, A. S., van der Velden, J., Zwinderman, A. H., Bossuyt, P. M., & Stoker, J. (2003). Computed tomography and magnetic resonance imaging in staging of uterine cervical carcinoma: a systematic review. *Gynecologic Oncology*, 91(1), 59-66. doi:10.1016/s0090-8258(03)00409-8
- Bjelic-Radisic, V., Jensen, P. T., Vlastic, K. K., Waldenstrom, A. C., Singer, S., Chie, W., . . . Greimel, E. (2012). Quality of life characteristics in patients with cervical cancer. *European journal of cancer* 48(16), 3009-3018. doi:10.1016/j.ejca.2012.05.011
- Bjordal, K., de Graeff, A., Fayers, P. M., Hammerlid, E., van Pottelsberghe, C., Curran, D., . . . Kaasa, S. (2000). A 12 country field study of the EORTC QLQ-C30 (version 3.0) and the head and neck cancer specific module (EORTC QLQ-H&N35) in head and neck patients. EORTC Quality of Life Group. *European journal of cancer* 36(14), 1796-1807.
- Budach, V. (2013a). Acute Reactions. In L. W. Brady & T. E. Yaeger (Eds.), *Encyclopedia of Radiation Oncology* (pp. 4-4). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Budach, V. (2013b). Late Reactions. In L. W. Brady & T. E. Yaeger (Eds.), *Encyclopedia of Radiation Oncology* (pp. 424-424). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Burnet, N. G., Thomas, S. J., Burton, K. E., & Jefferies, S. J. (2004). Defining the tumour and target volumes for radiotherapy. *Cancer Imaging*, 4(2), 153-161. doi:10.1102/1470-7330.2004.0054
- Chen, J. L., Huang, C. Y., Huang, Y. S., Chen, R. J., Wang, C. W., Chen, Y. H., . . . Kuo, S. H. (2014). Differential clinical characteristics, treatment response and prognosis of locally advanced adenocarcinoma/adenosquamous carcinoma and squamous cell carcinoma of cervix treated with definitive radiotherapy. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*, 93(7), 661-668. doi:10.1111/aogs.12383
- Cihoric, N., Tsikkinis, A., Tapia, C., Aebersold, D. M., Zlobec, I., & Lössl, K. (2015). Dose escalated intensity modulated radiotherapy in the treatment of cervical cancer. *Radiation oncology*, 10, 240. doi:10.1186/s13014-015-0551-0
- Coronel, J. A., Cetina Ldel, C., Cantu, D., Cerezo, O., Hernandez, C. S., Rivera, L., . . . Duenas-Gonzalez, A. (2013). A randomized comparison of cisplatin and oral vinorelbine as radiosensitizers in aged or comorbid locally advanced cervical cancer patients. *International journal of gynecological cancer*, 23(5), 884-889. doi:10.1097/IGC.0b013e3182915c69

- de Boer, S. M., Powell, M. E., Mileshekin, L., Katsaros, D., Bessette, P., Haie-Meder, C., . . . Creutzberg, C. L. (2016). Toxicity and quality of life after adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *The Lancet. Oncology*, *17*(8), 1114-1126. doi:10.1016/s1470-2045(16)30120-6
- Eifel, P. J., Winter, K., Morris, M., Levenback, C., Grigsby, P. W., Cooper, J., . . . Mutch, D. G. (2004). Pelvic irradiation with concurrent chemotherapy versus pelvic and para-aortic irradiation for high-risk cervical cancer: an update of radiation therapy oncology group trial (RTOG) 90-01. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, *22*(5), 872-880. doi:10.1200/jco.2004.07.197
- Elangovan, A., Dracham, C. B., Mahajan, R., Ghoshal, S., Bhattacharya, T., & Rai, B. (2018). Toxicity and clinical outcomes with definitive three-dimensional conformal radiotherapy (3DCRT) and concurrent cisplatin chemotherapy in locally advanced cervical carcinoma. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, *49*(2), 146-152. doi:10.1093/jjco/hyy164
- Elit, L. M., Fyles, A. W., Gu, C. S., Pond, G. R., D'Souza, D., Samant, R., . . . Levine, M. N. (2018). Effect of Positron Emission Tomography Imaging in Women With Locally Advanced Cervical Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*, *1*(5), e182081. doi:10.1001/jamanetworkopen.2018.2081
- EORTC. (2019). Questionnaires. Retrieved from <https://qol.eortc.org/questionnaires/>
- Ferrall, L., Lin, K. Y., Roden, R. B. S., Hung, C. F., & Wu, T. C. (2021). Cervical Cancer Immunotherapy: Facts and Hopes. *Clinical Cancer Research : an official journal of the American Association for Cancer Research*, *27*(18), 4953-4973. doi:10.1158/1078-0432.Ccr-20-2833
- Fleming, S., Cooper, R. A., Swift, S. E., Thygesen, H. H., Chowdhury, F. U., Scarsbrook, A. F., & Patel, C. N. (2014). Clinical impact of FDG PET-CT on the management of patients with locally advanced cervical carcinoma. *Clinical radiology*, *69*(12), 1235-1243. doi:10.1016/j.crad.2014.07.006
- Follen, M., Levenback, C. F., Iyer, R. B., Grigsby, P. W., Boss, E. A., Delpassand, E. S., . . . Fishman, E. K. (2003). Imaging in cervical cancer. *Cancer*, *98*(9 Suppl), 2028-2038. doi:10.1002/cncr.11679
- Fritz, P., Roth, S. L., Pötter, R., Hensley, F. W., Muskalla, K., Weber, K.-J., . . . Dimopoulos, J. (2013). Grundlagen und Technik der Brachytherapie. In M. Wannemacher, F. Wenz, & J. Debus (Eds.), *Strahlentherapie* (pp. 125-175). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Fu, Z. Z., Li, K., Peng, Y., Zheng, Y., Cao, L. Y., Zhang, Y. J., & Sun, Y. M. (2017). Efficacy and toxicity of different concurrent chemoradiotherapy regimens in the treatment of advanced cervical cancer: A network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, *96*(2), e5853. doi:10.1097/md.0000000000005853
- Green, J., Kirwan, J., Tierney, J., Vale, C., Symonds, P., Fresco, L., . . . Collingwood, M. (2005). Concomitant chemotherapy and radiation therapy for cancer of the uterine cervix. *Cochrane Database Syst Rev*(3), Cd002225. doi:10.1002/14651858.CD002225.pub2
- Greimel, E. R., Kuljanic Vlastic, K., Waldenstrom, A. C., Duric, V. M., Jensen, P. T., Singer, S., . . . Wydra, D. (2006). The European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality-of-Life questionnaire cervical cancer module: EORTC QLQ-CX24. *Cancer*, *107*(8), 1812-1822. doi:10.1002/cncr.22217
- Han, K., Milosevic, M., Fyles, A., Pintilie, M., & Viswanathan, A. N. (2013). Trends in the utilization of brachytherapy in cervical cancer in the United States. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, *87*(1), 111-119. doi:10.1016/j.ijrobp.2013.05.033

- Heilsberg, G. (2017). Strahlentherapie. In M. Kahl-Scholz & C. Vockelmann (Eds.), *Basiswissen Radiologie: Nuklearmedizin und Strahlentherapie* (pp. 89-95). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Hu, K., Wang, W., Liu, X., Meng, Q., & Zhang, F. (2018). Comparison of treatment outcomes between squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of cervix after definitive radiotherapy or concurrent chemoradiotherapy. *Radiation Oncology*, *13*(1), 249. doi:10.1186/s13014-018-1197-5
- Hui, B., Zhang, Y., Shi, F., Wang, J., Wang, T., Wang, J., . . . Liu, Z. (2014). Association between bone marrow dosimetric parameters and acute hematologic toxicity in cervical cancer patients undergoing concurrent chemoradiotherapy: comparison of three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiation therapy. *International journal of gynecological cancer*, *24*(9), 1648-1652. doi:10.1097/igc.0000000000000292
- Izmajlowicz, B., Rusiecka, M., Sztuder, A., Stepień, M., Ignatowicz-Pacyna, A., Slocka-Romaniuk, B., . . . Kornafel, J. (2017). Tolerance of combined radiochemotherapy in cervical cancer patients. *Advances in clinical and experimental medicine : official organ Wroclaw Medical University*, *26*(4), 587-594. doi:10.17219/acem/62454
- Jemal, A., Bray, F., Center, M. M., Ferlay, J., Ward, E., & Forman, D. (2011). Global cancer statistics. *CA: a cancer journal for clinicians*, *61*(2), 69-90. doi:10.3322/caac.20107
- Jensen, N. B. K., Pötter, R., Kirchheiner, K., Fokdal, L., Lindegaard, J. C., Kirisits, C., . . . Tanderup, K. (2018). Bowel morbidity following radiochemotherapy and image-guided adaptive brachytherapy for cervical cancer: Physician- and patient reported outcome from the EMBRACE study. *Radiotherapy and Oncology*, *127*(3), 431-439. doi:10.1016/j.radonc.2018.05.016
- Karlsson, J., Dreifaldt, A. C., Mordhorst, L. B., & Sorbe, B. (2017). Differences in outcome for cervical cancer patients treated with or without brachytherapy. *Brachytherapy*, *16*(1), 133-140. doi:10.1016/j.brachy.2016.09.011
- Kirchheiner, K., Potter, R., Tanderup, K., Lindegaard, J. C., Haie-Meder, C., Petric, P., . . . Nout, R. A. (2016). Health-Related Quality of Life in Locally Advanced Cervical Cancer Patients After Definitive Chemoradiation Therapy Including Image Guided Adaptive Brachytherapy: An Analysis From the EMBRACE Study. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, *94*(5), 1088-1098. doi:10.1016/j.ijrobp.2015.12.363
- Klopp, A. H., Yeung, A. R., Deshmukh, S., Gil, K. M., Wenzel, L., Westin, S. N., . . . Bruner, D. W. (2018). Patient-Reported Toxicity During Pelvic Intensity-Modulated Radiation Therapy: NRG Oncology-RTOG 1203. *Journal of Clinical Oncology*, *36*(24), 2538-2544. doi:10.1200/jco.2017.77.4273
- Koh, W. J., Abu-Rustum, N. R., Bean, S., Bradley, K., Campos, S. M., Cho, K. R., . . . Scavone, J. L. (2019). Cervical Cancer, Version 3.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, *17*(1), 64-84. doi:10.6004/jnccn.2019.0001
- Kreuzer, K.-A. e. a. (2016). Strahlentherapie. In *Hämatologie und Onkologie* (pp. 153 - 155): Georg Thieme Verlag, Stuttgart.
- Kumar, T., Schernberg, A., Busato, F., Laurans, M., Fumagalli, I., Dumas, I., . . . Chargari, C. (2019). Correlation between pelvic bone marrow radiation dose and acute hematological toxicity in cervical cancer patients treated with concurrent chemoradiation. *Cancer management and research*, *11*, 6285-6297. doi:10.2147/cmar.S195989
- Kurman R.J., Carcangiu M.L., Herrington C.S., & R.H., Y. (2014). *WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs* (4th ed. Vol. 6). IARC.

- Lakosi, F., de Cuyper, M., Viet Nguyen, P., Jansen, N., Warlimont, B., Gulyban, A., . . . Kridelka, F. (2015). Clinical efficacy and toxicity of radio-chemotherapy and magnetic resonance imaging-guided brachytherapy for locally advanced cervical cancer patients: A mono-institutional experience. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)*, *54*(9), 1558-1566. doi:10.3109/0284186x.2015.1062542
- Lang, S., Nulens, A., Briot, E., Kirisits, C., De Brabandere, M., Dumas, I., . . . Pötter, R. (2006). Intercomparison of treatment concepts for MR image assisted brachytherapy of cervical carcinoma based on GYN GEC-ESTRO recommendations. *Radiotherapy and Oncology*, *78*(2), 185-193. doi:10.1016/j.radonc.2006.01.001
- Lasch, L., & Fillenberg, S. (2017). Uterus: Zervix und Corpus uteri. In *Basiswissen Gynäkologie und Geburtshilfe* (pp. 78-82): Springer, Berlin, Heidelberg.
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, D. K., & AWMF). (2022). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom, Langversion 2.2, 2022, AWMF-Registernummer: 032/033OL. Retrieved from <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/zervixkarzinom/>
- Li, H., Wu, X., & Cheng, X. (2016). Advances in diagnosis and treatment of metastatic cervical cancer. *Journal of gynecologic oncology*, *27*(4), e43-e43. doi:10.3802/jgo.2016.27.e43
- Liu, B., Gao, S., & Li, S. (2017). A Comprehensive Comparison of CT, MRI, Positron Emission Tomography or Positron Emission Tomography/CT, and Diffusion Weighted Imaging-MRI for Detecting the Lymph Nodes Metastases in Patients with Cervical Cancer: A Meta-Analysis Based on 67 Studies. *Gynecologic and obstetric investigation*, *82*(3), 209-222. doi:10.1159/000456006
- Lucia, F., Schick, U., Pradier, O., Espenel, S., de Crevoisier, R., & Chargari, C. (2018). Radiothérapie guidée par l'image des cancers gynécologiques. *Cancer/Radiothérapie*, *22*(6), 608-616. doi:10.1016/j.canrad.2018.06.011
- Lukka, H., Hirte, H., Fyles, A., Thomas, G., Elit, L., Johnston, M., . . . Browman, G. (2002). Concurrent cisplatin-based chemotherapy plus radiotherapy for cervical cancer--a meta-analysis. *Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))*, *14*(3), 203-212.
- Maemoto, H., Toita, T., Ariga, T., Heianna, J., Yamashiro, T., & Murayama, S. (2017). Predictive factors of uterine movement during definitive radiotherapy for cervical cancer. *Journal of radiation research*, *58*(3), 397-404. doi:10.1093/jrr/rrw101
- Mazon, R., Fokdal, L. U., Kirchheiner, K., Georg, P., Jastaniyah, N., Segedin, B., . . . Potter, R. (2016). Dose-volume effect relationships for late rectal morbidity in patients treated with chemoradiation and MRI-guided adaptive brachytherapy for locally advanced cervical cancer: Results from the prospective multicenter EMBRACE study. *Radiotherapy and Oncology*, *120*(3), 412-419. doi:10.1016/j.radonc.2016.06.006
- Mell, L. K., Kochanski, J. D., Roeske, J. C., Haslam, J. J., Mehta, N., Yamada, S. D., . . . Mundt, A. J. (2006). Dosimetric predictors of acute hematologic toxicity in cervical cancer patients treated with concurrent cisplatin and intensity-modulated pelvic radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, *66*(5), 1356-1365. doi:10.1016/j.ijrobp.2006.03.018
- Morris, M., Brader, K. R., Levenback, C., Burke, T. W., Atkinson, E. N., Scott, W. R., & Gershenson, D. M. (1998). Phase II study of vinorelbine in advanced and recurrent squamous cell carcinoma of the cervix. *Journal of clinical oncology*, *16*(3), 1094-1098. doi:10.1200/jco.1998.16.3.1094
- Ohno, T., Kato, S., Wakatsuki, M., Noda, S.-e., Murakami, C., Nakamura, M., & Tsujii, H. (2006). Incidence and temporal pattern of anorexia, diarrhea, weight loss, and leukopenia in patients with cervical cancer treated with concurrent radiation therapy and weekly cisplatin:

- Comparison with radiation therapy alone. *Gynecologic Oncology*, 103(1), 94-99. doi:10.1016/j.ygyno.2006.01.048
- Osborne, E. M., Klopp, A. H., Jhingran, A., Meyer, L. A., & Eifel, P. J. (2017). Impact of treatment year on survival and adverse effects in patients with cervical cancer and paraortic lymph node metastases treated with definitive extended-field radiation therapy. *Practical radiation oncology*, 7(3), e165-e173. doi:10.1016/j.prro.2016.09.003
- Peters, W. A., 3rd, Liu, P. Y., Barrett, R. J., 2nd, Stock, R. J., Monk, B. J., Berek, J. S., . . . Alberts, D. S. (2000). Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 18(8), 1606-1613. doi:10.1200/jco.2000.18.8.1606
- Pötter, R., Dimopoulos, J., Bachtiry, B., Sissolak, G., Klos, B., Rheinthaller, A., . . . Knocke-Abulesz, T.-H. (2006). 3D conformal HDR-brachy- and external beam therapy plus simultaneous Cisplatin for high-risk cervical cancer: Clinical experience with 3 year follow-up. *Radiotherapy and Oncology*, 79(1), 80-86. doi:10.1016/j.radonc.2006.01.007
- Pötter, R., Haie-Meder, C., Limbergen, E. V., Barillot, I., Brabandere, M. D., Dimopoulos, J., . . . Kirisits, C. (2006). Recommendations from gynaecological (GYN) GEC ESTRO working group (II): Concepts and terms in 3D image-based treatment planning in cervix cancer brachytherapy—3D dose volume parameters and aspects of 3D image-based anatomy, radiation physics, radiobiology. *Radiotherapy and Oncology*, 78(1), 67-77. doi:10.1016/j.radonc.2005.11.014
- Prezado, Y., Deman, P., Varlet, P., Jouvion, G., Gil, S., Le Clec, H. C., . . . Sarun, S. (2015). Tolerance to Dose Escalation in Minibeam Radiation Therapy Applied to Normal Rat Brain: Long-Term Clinical, Radiological and Histopathological Analysis. *Radiation research*, 184(3), 314-321. doi:10.1667/rr14018.1
- Rhomberg, W., & Dunst, J. (2006). Radiosensitizer. In H.-J. Schmoll, K. Höffken, & K. Possinger (Eds.), *Kompendium Internistische Onkologie: Standards in Diagnostik und Therapie* (pp. 619-625). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Ribeiro, I., Janssen, H., De Brabandere, M., Nulens, A., De Bal, D., Vergote, I., & Van Limbergen, E. (2016). Long term experience with 3D image guided brachytherapy and clinical outcome in cervical cancer patients. *Radiotherapy and Oncology*, 120(3), 447-454. doi:10.1016/j.radonc.2016.04.016
- Robert-Koch-Institut, G. d. e. K. i. D. e. V. (2023). Krebs in Deutschland für 2019/2020. In (14th ed., pp. 16, 86-89). Berlin: Robert-Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.
- Rose, B. S., Aydogan, B., Liang, Y., Yeginer, M., Hasselle, M. D., Dandekar, V., . . . Mell, L. K. (2011). Normal tissue complication probability modeling of acute hematologic toxicity in cervical cancer patients treated with chemoradiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 79(3), 800-807. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.11.010
- Rose, P. G., Bundy, B. N., Watkins, E. B., Thigpen, J. T., Deppe, G., Maiman, M. A., . . . Insalaco, S. (1999). Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med*, 340(15), 1144-1153. doi:10.1056/nejm199904153401502
- Rose, P. G., Java, J. J., Whitney, C. W., Stehman, F. B., Lanciano, R., & Thomas, G. M. (2014). Locally advanced adenocarcinoma and adenosquamous carcinomas of the cervix compared to squamous cell carcinomas of the cervix in gynecologic oncology group trials of cisplatin-based chemoradiation. *Gynecologic Oncology*, 135(2), 208-212. doi:10.1016/j.ygyno.2014.08.018

- Small, C., Prior, P., Nasief, H., Zeitlin, R., Saeed, H., Paulson, E., . . . Bedi, M. (2023). A general framework to develop a radiomic fingerprint for progression-free survival in cervical cancer. *Brachytherapy*, 22(6), 728-735. doi:10.1016/j.brachy.2023.06.004
- Sturdza, A., Potter, R., Fokdal, L. U., Haie-Meder, C., Tan, L. T., Mazon, R., . . . Lindegaard, J. C. (2016). Image guided brachytherapy in locally advanced cervical cancer: Improved pelvic control and survival in RetroEMBRACE, a multicenter cohort study. *Radiotherapy and Oncology*, 120(3), 428-433. doi:10.1016/j.radonc.2016.03.011
- Thilmann, C., Oelfke, U., & Sterzing, F. (2013). Intensitätsmodulierte Strahlentherapie. In M. Wannenmacher, F. Wenz, & J. Debus (Eds.), *Strahlentherapie* (pp. 271-286). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Vale, C. L., Tierney, J. F., Davidson, S. E., Drinkwater, K. J., & Symonds, P. (2010). Substantial Improvement in UK Cervical Cancer Survival with Chemoradiotherapy: Results of a Royal College of Radiologists' Audit. *Clinical Oncology*, 22(7), 590-601. doi:10.1016/j.clon.2010.06.002
- Vandenbroucke, L., Robert, A. L., Lavoue, V., Foucher, F., Henno, S., & Leveque, J. (2013). Adenocarcinoma of the uterine cervix: particularities in diagnosis and treatment. *Journal de gynecologie, obstetrique et biologie de la reproduction*, 42(3), 207-216. doi:10.1016/j.jgyn.2012.07.003
- Wang, N., Guan, Q. L., Wang, K., Zhou, X., Gao, C., Yang, H. T., & Ni, T. G. (2011). Radiochemotherapy versus radiotherapy in locally advanced cervical cancer: a meta-analysis. *Archives of gynecology and obstetrics*, 283(1), 103-108. doi:10.1007/s00404-010-1385-5
- Wang, W., Hou, X., Yan, J., Shen, J., Lian, X., Sun, S., . . . Zhang, F. (2017). Outcome and toxicity of radical radiotherapy or concurrent Chemoradiotherapy for elderly cervical cancer women. *BMC cancer*, 17(1), 510-510. doi:10.1186/s12885-017-3503-2
- Wang, W., Zhang, F., Hu, K., & Hou, X. (2018). Image-guided, intensity-modulated radiation therapy in definitive radiotherapy for 1433 patients with cervical cancer. *Gynecologic Oncology*, 151(3), 444-448. doi:10.1016/j.ygyno.2018.09.024
- Wendel Naumann, R., & Leath, C. A., 3rd. (2020). Advances in immunotherapy for cervical cancer. *Current opinion in oncology*, 32(5), 481-487. doi:10.1097/cco.0000000000000663
- Wittekind, C., & Wagner, G. (1997). Gynäkologische Tumoren. In C. Wittekind & G. Wagner (Eds.), *TNM Klassifikation maligner Tumoren* (pp. 127-155). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- World-Health-Organization. (2019). Cervical Cancer. Retrieved from <https://www.who.int/cancer/prevention/diagnosis-screening/cervical-cancer/en/>
- Yagi, M., Froelich, J., Arentsen, L., Shanley, R., Ghebre, R., Yee, D., & Hui, S. (2015). Longitudinal FDG-PET Revealed Regional Functional Heterogeneity of Bone Marrow, Site-Dependent Response to Treatment and Correlation with Hematological Parameters. *Journal of cancer*, 6(6), 531-537. doi:10.7150/jca.11348
- Yokoi, E., Mabuchi, S., Takahashi, R., Matsumoto, Y., Kuroda, H., Kozasa, K., & Kimura, T. (2017). Impact of histological subtype on survival in patients with locally advanced cervical cancer that were treated with definitive radiotherapy: adenocarcinoma/adenosquamous carcinoma versus squamous cell carcinoma. *Journal of gynecologic oncology*, 28(2), e19. doi:10.3802/jgo.2017.28.e19
- Zhang, B.-Z., Li, Y., Xu, L.-M., Chai, Y.-L., Qu, C., Cao, Y.-J., . . . Zhang, J. (2023). The relationship between the radiation dose of pelvic-bone marrow and lymphocytic toxicity in concurrent

chemoradiotherapy for cervical cancer. *Radiation oncology*, 18(1), 12. doi:10.1186/s13014-023-02205-8

- Zhang, G., He, F., Fu, C., Zhang, Y., Yang, Q., Wang, J., & Cheng, Y. (2014). Definitive extended field intensity-modulated radiotherapy and concurrent cisplatin chemosensitization in the treatment of IB2-IIIB cervical cancer. *Journal of gynecologic oncology*, 25(1), 14-21. doi:10.3802/jgo.2014.25.1.14
- Zhou, Y. M., Freese, C., Meier, T., Go, D., Khullar, K., Sudhoff, M., . . . Kharofa, J. (2018). The absolute volume of PET-defined, active bone marrow spared predicts for high grade hematologic toxicity in cervical cancer patients undergoing chemoradiation. *Clinical and translational oncology*, 20(6), 713-718. doi:10.1007/s12094-017-1771-6
- Zhu, H., Zakeri, K., Vaida, F., Carmona, R., Dadachanji, K. K., Bair, R., . . . Mell, L. K. (2015). Longitudinal study of acute haematologic toxicity in cervical cancer patients treated with chemoradiotherapy. *Journal of medical imaging and radiation oncology*, 59(3), 386-393; quiz 394. doi:10.1111/1754-9485.12297
- Zolciak-Siwinska, A., Gruszczynska, E., Bijok, M., Jonska-Gmyrek, J., Dabkowski, M., Staniaszek, J., . . . Milanowska, K. (2016). Computed Tomography-Planned High-Dose-Rate Brachytherapy for Treating Uterine Cervical Cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 96(1), 87-92. doi:10.1016/j.ijrobp.2016.04.025

7 Anhang

7.1 QLQ-C30

GERMAN



EORTC QLQ-C30 (Version 3)

Wir sind an einigen Angaben interessiert, die Sie und Ihre Gesundheit betreffen. Bitte beantworten Sie die folgenden Fragen selbst, indem Sie die Zahl einkreisen, die am besten auf Sie zutrifft. Es gibt keine „richtigen“ oder „falschen“ Antworten. Ihre Angaben werden streng vertraulich behandelt.

Bitte tragen Sie Ihre Initialen ein:

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Ihr Geburtsdatum (Tag, Monat, Jahr):

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Das heutige Datum (Tag, Monat, Jahr):

31

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

	Überhaupt			
	nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
1. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, sich körperlich anzustrengen (z. B. eine schwere Einkaufstasche oder einen Koffer zu tragen)?	1	2	3	4
2. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen <u>längeren</u> Spaziergang zu machen?	1	2	3	4
3. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine <u>kurze</u> Strecke außer Haus zu gehen?	1	2	3	4
4. Müssen Sie tagsüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?	1	2	3	4
5. Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?	1	2	3	4
Während der letzten Woche:				
6. Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen tagtäglichen Beschäftigungen eingeschränkt?	1	2	3	4
7. Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?	1	2	3	4
8. Waren Sie kurzatmig?	1	2	3	4
9. Hatten Sie Schmerzen?	1	2	3	4
10. Mussten Sie sich ausruhen?	1	2	3	4
11. Hatten Sie Schlafstörungen?	1	2	3	4
12. Fühlten Sie sich schwach?	1	2	3	4
13. Hatten Sie Appetitmangel?	1	2	3	4
14. War Ihnen übel?	1	2	3	4
15. Haben Sie erbrochen?	1	2	3	4
16. Hatten Sie Verstopfung?	1	2	3	4

Bitte wenden

7.2 QLQ-CX24

GERMAN



EORTC OLO – CX24

Patientinnen berichten manchmal die nachfolgend beschriebenen Symptome oder Probleme. Bitte beschreiben Sie, wie stark Sie diese Symptome oder Probleme empfunden haben.

Während der letzten Woche:	Überhaupt			
	nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
31. Hatten Sie Bauchkrämpfe?	1	2	3	4
32. Hatten Sie Schwierigkeiten, den Stuhl zu halten?	1	2	3	4
33. Hatten Sie Blut im Stuhl?	1	2	3	4
34. Mussten Sie häufig Wasser lassen?	1	2	3	4
35. Hatten Sie ein Brennen oder Schmerzen beim Wasser lassen?	1	2	3	4
36. Hatten Sie Harnverlust oder Blasenschwäche?	1	2	3	4
37. Hatten Sie Schwierigkeiten, Ihre Blase zu entleeren?	1	2	3	4
38. Hatten Sie Schwellungen in einem oder beiden Beinen?	1	2	3	4
39. Hatten Sie Schmerzen im Unterleib?	1	2	3	4
40. Hatten Sie Kribbeln/Taubheit und/oder ein vermindertes Gefühl in Ihren Händen oder Füßen?	1	2	3	4
41. Hatten Sie ein gereiztes oder schmerzhaftes Gefühl in der Scheide oder an den Schamlippen?	1	2	3	4
42. Hatten Sie Ausfluss aus der Scheide?	1	2	3	4
43. Hatten Sie krankheitsbedingte Blutungen aus der Scheide?	1	2	3	4
44. Hatten Sie Hitzewallungen und/oder Schweißausbrüche?	1	2	3	4
45. Fühlten Sie sich als Folge Ihrer Erkrankung oder Behandlung körperlich weniger anziehend?	1	2	3	4
46. Fühlten Sie sich wegen Ihrer Erkrankung oder Behandlung weniger weiblich?	1	2	3	4
47. Waren Sie mit Ihrem Körper unzufrieden?	1	2	3	4

Bitte wenden

Während der letzten vier Wochen:

	Überhaupt nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
48. Hatten Sie Sorge, dass der Geschlechtsverkehr schmerzhaft sein könnte?	1	2	3	4
49. Waren Sie sexuell aktiv?	1	2	3	4

Bitte beantworten Sie die folgenden Fragen nur, wenn Sie während der letzten vier Wochen sexuell aktiv waren:

	Überhaupt nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
50. Hatten Sie eine trockene Scheide bei sexuellen Aktivitäten?	1	2	3	4
51. Hatten Sie das Gefühl, dass sich Ihre Scheide verkürzt hat?	1	2	3	4
52. Hatten Sie das Gefühl, dass sich Ihre Scheide verengt hat?	1	2	3	4
53. Hatten Sie Schmerzen beim Geschlechtsverkehr oder bei anderen sexuellen Aktivitäten?	1	2	3	4
54. Empfanden Sie sexuelle Aktivitäten als angenehm?	1	2	3	4