

Aus der Klinik für Strahlentherapie (Radioonkologie)
(Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Bernhard N. Kimmig)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der
Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**ERGEBNISSE DER MRT-GESTÜTZTEN 3D-BRACHYTHERAPIE BEI
ZERVIXKARZINOM (1998 - 2008 WIEN)**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Vorgelegt von
ANNA MAGDALENA SCHADT, geb. GRIMM
aus **Darmstadt**

Kiel, 2012

1. Berichterstatter: Privatdozent Dr. med. Razvan Galalae, Evang. Kliniken Gelsenkirchen
2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Schäfer, Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe

Tag der mündlichen Prüfung: 27.06.2013

zum Druck genehmigt: Kiel, den 18.04.2013

gez. _____

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1-12
1.1 Ätiologie und Epidemiologie.....	1
1.2 Anatomie / Histologie.....	2
1.3 Stadieneinteilung / Klassifikation.....	3
1.4 Früherkennung und Prävention	5
1.5 Behandlungsgrundlagen	7
1.5.1 Chirurgie	8
1.5.2 Chemotherapie	9
1.5.3 Strahlentherapie	9
1.5.3.1 Teletherapie	10
1.5.3.2 Brachytherapie	11
1.6 Fragestellung.....	12
2. Material & Methoden	13-21
2.1 Studiendesign.....	13
2.2 Staging	13
2.3 Therapie	14
2.3.1 Definition von Therapieparametern.....	14
2.3.2 Das Therapiekonzept	17
2.4 Nachsorge	18
2.5 Endpunkte	18
2.6 Gruppeneinteilung	20
2.7 Statistische Analyse	21
3. Ergebnisse	22-54
3.1 Gruppeneinteilung	22

3.2 Alter	22
3.3 Stadieneinteilung	22
3.4 Tumorcharakteristika	24
3.4.1 Tumorentität.....	24
3.4.2 Tumordifferenzierung	24
3.4.3 Tumordurchmesser	25
3.5 Lymphknoten	26
3.5.1 Methode des Lymphknotenstagings	26
3.5.2 Lymphknotenbefall	26
3.6 Therapie	27
3.6.1 Teletherapie	27
3.6.2 Brachytherapie	28
3.6.3 Chemotherapie	29
3.6.4 Paraaortalfeldbestrahlung	29
3.7 Nachsorgedauer	30
3.8 Endpunkte	30
3.8.1 Rezidive und Lokale Kontrolle.....	30
3.8.2 Späte Schwere Nebenwirkungen	45
3.8.2.1 Blase.....	45
3.8.2.2 Rektum.....	46
3.8.2.3 Darm	48
3.8.2.4 Vagina.....	49
3.8.3 Überleben.....	50
4. Diskussion	56-59
5. Zusammenfassung.....	60-61
6. Literaturverzeichnis.....	62-67

7. Anhang: LENT SOMA Score.....	68-75
Blase.....	68
Rektum.....	70
Darm	72
Vagina.....	74
8. Danksagung.....	76
9. Lebenslauf.....	77
10. Publikation.....	78

Tabellen- und Abbildungsübersicht

Tabellen:

Einleitung

Tabelle 1:	Stadieneinteilung	4
Tabelle 2:	Zytologie (Münchener Nomenklatur)	6
Tabelle 3:	Stadienabhängige Therapie	8

Material und Methoden

Tabelle 4:	Therapieparameter	15
Tabelle 5:	Endpunkte	19

Ergebnisse

Tabelle 6:	Gruppeneinteilung	22
Tabelle 7:	Stadieneinteilung	23
Tabelle 8:	Tumorentität	24
Tabelle 9:	Tumordifferenzierung	25
Tabelle 10:	Tumordurchmesser	25
Tabelle 11:	Methode des Lymphknotenstaging	26
Tabelle 12:	Lymphknotenbefall	27
Tabelle 13:	Lymphknotenboost	28
Tabelle 14:	Chemotherapie	29
Tabelle 15:	Paraaortalfeldbestrahlung	30
Tabelle 16:	Nachsorgedauer	30
Tabelle 17:	Rezidive	32
Tabelle 18:	Rezidivanteil	33
Tabelle 19:	lokale Kontrolle, Gesamtgruppe	34
Tabelle 20:	lokale Kontrolle, Gruppenvergleich	35
Tabelle 21:	lokale Kontrolle, Tumorgrößenvergleich	37
Tabelle 22:	Nebenwirkung Blase	46
Tabelle 23:	Nebenwirkung Rektum	47
Tabelle 24:	Nebenwirkung Darm	48
Tabelle 25:	Nebenwirkung Vagina	49

Tabelle 26:	Überleben	50
Tabelle 27:	aktuarisches Überleben, Gesamtgruppe	51
Tabelle 28:	aktuarisches Überleben, Gruppenvergleich	52
Tabelle 29:	aktuarisches Überleben, Tumorgrößenvergleich	53

Abbildungen:

Material und Methoden:

Abbildung 1:	Stadieneinteilung	23
--------------	-------------------	----

Ergebnisse:

Abbildung 2a:	Rezidive	32
Abbildung 2b:	Rezidivanteil	33
Abbildung 3 - 8:	Kaplan-Meyer Kurven Rezidive	38 – 45
3a - c	CCR tp	38 - 39
4a - c	CCR p	39 - 40
5a - c	PFS tp	41 - 42
6a - c	PFS p	42 - 43
7	PFS fm	44
8a - b	PFS overall	44 - 45
Abbildung 9 - 10:	Kaplan-Meyer Kurven Überleben	
9 a - b	CSS Gesamtgruppe	54
10a - b	OS	55

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis für Begriffe aus der Strahlentherapie

Abkürzung	Name; kurze Erläuterung
CCR	continious complete remission; Zeit von CR bis Rezidiv
CR	complete remission; keine Krankheit 3 Monate nach Therapiebeginn
CSS	cancer specific survival; von der Entnahme einer positiven Biopsie bis zum Tod durch Zervixkarzinom
CTV	clinical target volume; Sicherheitsabstand um GTV
D _{2cc}	dose to 2cc; Mindestdosis, mit der 2cm ³ des maximal bestrahlten Gewebes der OAR bestrahlt wurden
D100	Dosis, die 100 % einer bestimmten Struktur erhält
D90	Dosis, die 90 % einer bestimmten Struktur erhält
DVH	dose-volume-histogram
EQD ₂	equivalenz dose to 2 Gy; zur biologischen Wirkunseinschätzung
eV	Elektronenvolt; Maßeinheit für Energie, die durch Strahlen freigesetzt wird
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique ; Stadieneinteilung der Zervixkarzinome
GTV	gross target volume; makroskopisches Tumolvolumen (zu Beginn der Brachytherapie)
Gy	Gray; Maßeinheit für die Energiedosis [eV/kg]
HDR	high dose rate; Brachytherapie mit hoher Dosisrate
HR CTV	high risk CTV; sichtbarer Tumor + im MRT umgebende Grauzonen
ICRU-Punkt	International Commission on Radiation Units and Measuremen; Referenzpunkt zur Dosisangabe
IR CTV	intermediate risk CTV; ursprüngliche Tumorausdehnung (vor Bestrahlungsbeginn)
LDR	low dose rate; Brachytherapie mit geringer Dosisrate
LENT SOMA	Late Effects of Normal Tissues Subjective, Objective, Management and Analytic Categories; zur Evaluation später Nebenwirkungen
LQD ₂	Linear-quadratisches Modell; zur mathematischen Beschreibung von Zellüberlebenskurven
OAR	organs at risk; Risikoorgane, die akzidentiell ebenfalls bestrahlt werden
OS	overall survival; von der Entnahme der pos. Biopsie bis Tod
PDR	pulse dose rate; Brachytherapie mit pulsatiler Dosisrate

PFS	progression free survival; Biopsie bis Progression
PFSdm	PFS distant metastases; PFS für Fernmetastasen
PFSp	PFS pelvis; PFS im gesamten Becken
PFS _p	PFS _{tr} ue pelvis = lokale Konrtolle, PFS im kleinen Becken
PTV	planning target volume; Bestrahlungsvolumen
Punkt A	veraltet: zur Messung der Dosis

1. Einleitung

1.1 Ätiologie und Epidemiologie

Das Zervixkarzinom ist der acht häufigste Krebs der Frau in Europa. Im Jahr 2004 lag die Inzidenz des Zervixkarzinoms in der Europäischen Union bei 30.400. Dies entspricht 3 % aller Krebsneuerkrankungen bei Frauen. Pro Jahr erkrankten etwa 5.560 Frauen in Deutschland und 510 Frauen in Österreich am Zervixkarzinom. Dabei wurden zwei Altersgipfel identifiziert: der erste liegt bei 35-54 Jahren, der zweite ab dem 65. Lebensjahr. Mit einem mittleren Erkrankungsalter von 51 Jahren liegt das Zervixkarzinom ferner 18 Jahre unter dem mittleren Erkrankungsalter für Krebserkrankungen im Allgemeinen. Im Jahr 2004 verstarben in der Europäischen Union 13.500 Frauen am Zervixkarzinom. Damit verursachte es 1,7 % aller Krebstodesfälle bei Frauen. Das Lebenszeitrisiko für eine Frau in der Europäischen Union ein Zervixkarzinom zu entwickeln, liegt bei 0,93 %. Die Wahrscheinlichkeit, an einem Zervixkarzinom zu sterben, bei 0,34 % (Boyle, Ferlay 2005; Arbyn et al. 2007, Batzler 2008).

Das Zervixkarzinom revolutionierte die Erkenntnisse zur Krebsentstehung, als Ende der 70er Jahre Harald zur Hausen das Humane Papillomavirus (HPV) als Ursache dieser Krebserkrankung aufzeigen konnte. Erstmals konnte eine Infektion für die maligne Entartung von Zellen verantwortlich gemacht werden. 2008 erhielt zur Hausen dafür den Nobelpreis für Medizin.

Eine Studie in über neun Ländern zeigte, dass von 1918 Patientinnen mit Zervixkarzinom 90,7 % HPV-positiv waren. Die Kontrollgruppe war mit 13 % durchseucht (Munoz et al. 2003). Mit den 2003 gebräuchlichen Nachweistechiken war das HP-Virus in 95-100 % der Karzinomzellen detektierbar. Seitdem gilt das humane Papillomavirus als Ursache des Zervixkarzinom (Bosch, Sanjose 2003).

Das humane Papillomavirus gehört zur Familie der Papillomaviridae. Papillomaviren sind unbehüllte doppelsträngige DNS-Viren, die sich ausschließlich im Zellkern vermehren. Sie infizieren die Epithelzellen der Haut und Schleimhaut und rufen dort hauptsächlich benigne Entartungen hervor (Warzen, Kondylome, Papillome). In seltenen Fällen entstehen maligne Karzinome wie das Zervixkarzinom. Dabei nistet sich das Virus in die Basalzellen der Transformationszone der Zervix ein, aus denen im Laufe eines Reifungsprozesses das gesamte Zervixepithel entsteht. Durch die Induktion einer erhöhten Proliferation und durch

die verursachte Genominstabilität leistet das HPV so die Grundlage zu der Entstehung des Zervixkarzinoms. Dieser Prozess benötigt viele Jahre.

Das Virus wird durch Geschlechtsverkehr übertragen. Die Infektion verläuft meist inapparent und das Virus wird in den meisten Fällen nach Wochen bis Monaten vom Immunsystem eliminiert. Kondome schützen nicht sicher vor der Übertragung (Rosenblatt, Campos Guidi 2009), da nicht nur die Schleimhäute, sondern auch das umgebene Epithel befallen sein können.

Das Lebenszeitrisko einer sexuell aktiven Frau, einmal mit HPV infiziert zu werden, liegt bei bis zu 70 %. Die weltweite Prävalenz der Infektion liegt bei bis zu 20 % (Bosch, Sanjose 2003). Folglich haben zwar viele Frauen eine zeitweise Infektion mit den Viren, aber nur ein Bruchteil von ihnen kann das Virus nicht mehr eliminieren und wird schlussendlich ein Karzinom entwickeln. Diese Tatsache weist auf nötige Kofaktoren hin, welche die Wahrscheinlichkeit erhöhen, dass das Immunsystem des Wirtes versagt. Als Kofaktoren gelten generelle Immunsuppression (z.B. durch HIV oder nach Organtransplantation), andere Infektionen der Geschlechtsorgane, hohe Promiskuität, Multiparitas, Dauereinnahme oraler Kontrazeptiva, mangelnde Genitalhygiene, rauchen und niedriger sozialer Status (Bosch, Sanjose 2003, Batzler 2008).

1.2 Anatomie / Histologie

Die Vagina reicht mit einer Länge von 8-10 cm bis an die Portio vaginalis cervicis heran (äußerer Muttermund, auch Ektozervix oder kurz „Portio“ genannt). Sie ist der untere Teil der Cervix uteri. Bei der geschlechtsreifen Frau geht hier das gräulich-weißliche Plattenepithel der Vagina in das drüsenreiche rötliche Zylinderepithel des Uterus über. Diese Stelle heißt „Transformationszone“ und ist für den Untersucher gut sichtbar. Stellen, an denen sich Übergänge von Epithelien befinden, bieten günstige Bedingungen für Zellveränderungen.

Die Vorstufen des Zervixkarzinoms werden als cervikale intraepitheliale Neoplasie (CIN) bezeichnet. Man unterteilt die CIN in drei Stufen, wobei die Eindringtiefe der Neoplasie in das Epithel das Einteilungskriterium darstellt: Ist das unterste Drittel verändert, spricht man von CIN I. Dabei ist das Stratum spinosum der Zervix verdickt. Klinisch entsteht das Bild eines flachen Kondyloms. Mikroskopisch sind typische Koilozyten und Dyskeratozyten zu erkennen: Zellen mit perinukleärer Zytoplasmaaufhellung sowie unregelmäßigen und hyperkeratotischen Zellkernen. Es liegt nur eine geringe Dysplasie vor. Bei CIN II sind schon 2/3 der Höhe des Epithels verändert und es liegt eine mäßige Dysplasie vor. Bei CIN III ist an

einer bestimmten Stelle das gesamte Zervixepithel dysplastisch. CIN III und ein Carcinoma in situ (Cis) sind weder klinisch noch histologisch zu unterscheiden. Somit gilt CIN III als obligate Kanzerose (Böcker et al. 2004).

Etwa 90 % der Karzinome sind Plattenepithelkarzinome, 10 % sind Adenokarzinome. Letzteren wird ein aggressiverer Krankheitsverlauf zugeschrieben, ihr Anteil ist steigend. Einen geringen Prozentsatz machen adenosquamöse Tumoren, klarzellige Tumoren und andere Entitäten aus. Sie gehen ebenfalls mit einer schlechteren Prognose einher (Beckmann et al. 2008).

Zervixkarzinome metastasieren vor allem per continuitatem in Uterus, Vagina, Parametrien, Blase und Rektum. Nur sehr selten sind die Adnexen betroffen. Metastasen finden sich häufig in den pelvinen Lymphknoten, die entlang der Beckengefäße liegen. Im fortgeschrittenen Krankheitsverlauf sind auch paraaortale Lymphknoten befallen. Hämatogene Metastasen finden sich sehr selten und spät. Betroffen sind dann primär Knochen, Leber und Lunge.

1.3 Stadieneinteilung / Klassifikation

Liegt ein Karzinom vor, so wird es nach der FIGO-Klassifikation (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique) in Stadien eingeteilt (Wittekind, Meyer 2010; Tabelle 1: Stadieneinteilung). Diese Einteilung beruht auf der klinischen und bildgestützten Untersuchung. Die TNM-Klassifikation entspricht als T-Kategorie der FIGO-Einteilung. FIGO 0 entspricht dabei Tis („is“ steht für in situ). Regionäre Lymphknoten werden nach Nx, 0 oder 1 klassifiziert, je nachdem, ob die Lymphknoten nicht beurteilbar, frei oder befallen sind. Für Fernmetastasen gilt entsprechendes (M). Weiterhin gibt es eine Klassifikation nach der WHO (ICD10).

Tabelle 1: Stadieneinteilung

FIGO	Beschreibung	TNM
0	Carcinoma in situ	Tis
I	beschränkt auf Zervix	T1
IA	mikroinvasives Karzinom	T1a
IA1	Tiefe \leq 3 mm, horizontale Ausbreitung \leq 7 mm	T1a1
IA2	Tiefe $>$ 3 mm, horizontale Ausbreitung $>$ 7 mm	T1a2
IB	klinisch sichtbare Läsion	T1b
IB1	\leq 4 cm	T1b1
IB2	$>$ 4 cm	T1b2
II	Überschreitung des Uterus, allerdings nicht bis in das untere Vaginaldrittel oder an die Beckenwand	T2
IIA	Parametrien frei, Tumor reicht in die oberen 2/3 der Vagina	T2a
IIA1	\leq 4 cm	T2a1
IIA2	$>$ 4 cm	T2a2
IIB	Parametrien sind befallen	T2b
III	Überschreitung des Uterus bis in das untere Vaginaldrittel oder an die Beckenwand oder Hydronephrose / stumme Niere	T3
IIIA	Tumor reicht in unteres Vaginaldrittel	T3a
IIIB	Parametrien sind bis zur Beckenwand befallen und / oder eine Hydronephrose oder eine stumme Niere liegen vor	T3b
IV	Infiltration der Nachbarorgane, Metastasen	
IVA	Infiltration der Blasen- oder Rektumwand	T4
IVB	Metastasen außerhalb des kleinen Beckens	M1
-	regionärer Lymphknotenbefall	N1

1.4 Früherkennung und Prävention

Das Zervixkarzinom ist ein hervorragendes Beispiel für den Nutzen von Vorsorgeuntersuchungen. Seit den 1970er Jahren ist für Frauen die zytologische Untersuchung von Zellen des Gebärmutterhalses Teil des Angebotes der Krebsfrüherkennung. Gesucht wird nach Zellveränderungen, den zervikalen intraepithelialen Neoplasien (CIN, Tabelle 2: Zytologie). Seit der Einführung der Vorsorgeuntersuchungen ist die Inzidenz des Zervixkarzinoms stark gesunken. Die Mortalität betrifft vor allem Frauen, die nicht an den Vorsorgeuntersuchungen teilgenommen haben (International Agency of Cancer Research 2005). Dies ist ein starker Hinweis dafür, dass dem Zervixkarzinom eine definitive Prämalignom-Karzinom-Sequenz zu Grunde liegt. Erkennt man die Vorstufen, wird diese Sequenz durchbrochen. Die Vorsorgeuntersuchung ist somit eine wirksame präventive Maßnahme. Außer beim Zervixkarzinom liegt diese eindeutige Korrelation nur beim Kolonkarzinom vor.

Die Mindestanforderungen der jährlich angebotenen Vorsorgeuntersuchung für Frauen ab 20 Jahren sind:

1. gezielte Anamnese
2. Inspektion der genitalen Hautregion
3. Spiegeleinstellung der Portio (Spekulauntersuchung)
4. orientierende Kolposkopie
5. Entnahme von Untersuchungsmaterial von der Portiooberfläche (Spatel) und aus dem Zervikalkanal (Bürste) zur zytologischen Untersuchung nach Papanicolaou
6. bimanuelle Tastuntersuchung
7. palpatorische Leistenkontrolle (inguino-femorale Lymphknoten)
8. rektovaginale Kontrolle
9. Befundmitteilung und Beratung; bei auffälligen Befunden werden weitere Schritte eingeleitet.

(Bundesministerium der Justiz 2010)

Beurteilt werden die zytologischen Befunde in Deutschland nach der Münchener Nomenklatur, die auf den griechischen Pathologen George Nicolas Papanicolaou (1883-1962) zurückgehen (Tabelle 2: Zytologie).

Tabelle 2: Zytologie (Münchener Nomenklatur)

Zytologie	Befund	weiteres Vorgehen
PAP I, II	Normalbefund	Kontrolle in einem Jahr
PAP IIw	Ausgeprägte reaktive Veränderungen; Kontrollbedürftigkeit	Kontrolle in 6 Monaten
PAP III	Unklar, suspekt auf CIN	Sofortige histologische Abklärung (Biopsie, Kürettage)
PAP IIID	CIN I	Kontrolle in 3-6 Monaten
	CIN II	Sofortige histologische Abklärung
PAP IIIG	Atypisches Drüsenepithel	Hysteroskopie, Kürettage
PAP IV	CIN III	Sofortige histologische Abklärung
PAP V	Maligne Tumorzellen	Sofortige histologische Abklärung und Einleitung einer geeigneten Therapie

CIN = cervicale intraepitheliale Neoplasie

CIN I bildet sich in 60 % der Fälle wieder zurück, 20-40 % der Fälle persistieren und 10-15 % sind progredient. Eine CIN III bildet sich in 20-40 % der Fälle zurück, persistiert zu 35-70 % und geht in 20-70 % in ein invasives Karzinom über. Klinisch sind die CIN, und auch die Anfangsstadien des Karzinoms, meist unauffällig. Fortgeschrittene Karzinome manifestieren sich eventuell mit vaginalen Blutungen, leicht auszulösenden Kontaktblutungen (bei der Untersuchung ebenso wie beim Geschlechtsverkehr), foetidem Fluor, Druckgefühl und/oder Schmerzen. Durch fortgeschrittene Infiltration in den Parametrien können die Ureteren eingeklemmt werden, wodurch Hydroureteren und -nephrosen entstehen (Böcker et al. 2004, Beckmann 2008).

Seit 2007 empfiehlt die Ständige Impfkommission in Deutschland eine Impfung gegen HPV. Die Impfung ist rein präventiv und wird somit für Mädchen vor dem ersten Geschlechtsverkehr empfohlen. Durch die flächendeckende Impfung gegen HPV wird eine weitere Reduktion der Zervixkarzinome um 61 % angenommen. Die Impfung ist in Deutschland mit dem bivalenten Impfstoff Cervarix® und dem tetravalenten Impfstoff Gardasil® zugelassen. Geimpft wird damit gegen die high risk-HPV-Typen 16 und 18, bei letzterem zusätzlich gegen die low risk-Typen 6 und 11. Schutz wird für mindestens 5 Jahre erwartet, evtl. liegt sogar ein lebenslanger Schutz vor (Robert-Koch-Institut 2007).

Zusammenfassend ist herauszustellen, dass die obligate Beziehung zwischen Präkanzerose und invasivem Tumor für das Zervixkarzinom eine zentrale Bedeutung hat. Durch konsequente und optimierte Vorsorgeuntersuchungen wird ein weiterer Inzidenzrückgang der Tumoren der Zervix erwartet. Die konsequente Impfprophylaxe junger Mädchen lässt zudem einen Rückgang der HPV-Infektionen erwarten, womit in den nächsten Jahren auch die Inzidenz der Präkanzerosen sinken wird. Durch optimale Prävention ist das Zervixkarzinom somit bereits aktuell im Rückzug begriffen.

1.5 Behandlungsgrundlagen

Die Wahl der adäquaten Therapie eines Zervixkarzinoms wird für jede Patientin individuell und interdisziplinär besprochen. Generell stehen eine chirurgische und/oder eine strahlentherapeutische Behandlung (Radiatio) zur Verfügung (Tabelle 3: Stadienabhängige Therapie). Die Strahlentherapie sollte als Radiochemotherapie durchgeführt werden, da die Kombination aus Strahlen- und Chemotherapie das krankheitsfreie Überleben sowie Gesamtüberleben günstig beeinflusst (Eifel 2006, Nagy et al. 2009). Allerdings sollten dabei die schweren akuten Nebenwirkungen der Chemotherapie (Anämie, Übelkeit, Elektrolytentgleisungen) gut gegen ihren Nutzen abgewogen werden (Eifel 2006). Für frühe Erkrankungsstadien ist die Chirurgie Therapie der Wahl. In den Stadien FIGO Ib und II sind die Langzeitergebnisse von Chirurgie und Strahlentherapie gleichwertig (Landoni et al. 1997, Chang et al. 2000). In Deutschland wird die Chirurgie bevorzugt, in Österreich, den USA und Asien die primär definitive Strahlentherapie. Im Stadium FIGO III und IV besteht die Indikation zur definitiven Radiatio, wobei diese in Stadium IV oft nicht mehr kurativ eingesetzt werden kann. Generell sollte sorgfältig zwischen Chirurgie und Strahlentherapie abgewogen werden. Die unnötige Kombination aus beiden Therapien verschlechtert das Outcome der Patienten insbesondere funktionell erheblich (Landoni et al. 1997).

Tabelle 3: Stadienabhängige Therapie

Stadium	Therapie	Therapie Deutschland (bei Abweichungen)
Ia	Konisation Resektionsränder weit genug im Gesunden: ausreichend. Falls nicht: einfache Hysterektomie	
Ib1	bei fehlenden Risikofaktoren: einfache Trachelektomie (Uterus bleibt erhalten) mit pelviner Lymphknotenentfernung	
Ib	radikale Operation nach Wertheim-Meigs. Bei zusätzlichen Risikofaktoren: postoperative Scheidenstumpfprophylaxe (HDR-Brachytherapie) bzw. Radiochemotherapie.	
IIa	Radiochemotherapie	radikale Operation nach Wertheim-Meigs mit postoperativer Scheidenstumpfprophylaxe (HDR-Brachytherapie); bei Risikofaktoren: Radiochemotherapie
IIb	Radiochemotherapie	radikale Operation nach Wertheim-Meigs bis zur Beckenwand mit adjuvanter Radiochemotherapie; alternativ: primäre Radiochemotherapie
III	Radiochemotherapie	
IV	Radiochemotherapie (zum Großteil allerdings mit palliativer Intention)	

1.5.1 Chirurgie

Als chirurgische Therapie des Zervixkarzinoms stehen zur Verfügung:

- Konisation; zur Entfernung von prämaligen oder mikroinvasiven Läsionen in sano
- Laparoskopie oder -tomie; als Staging Goldstandard
- systematische pelvine Lymphadenektomie; zur Entfernung von Lymphknoten im Sinne einer diagnostischen Maßnahme und zur Senkung des Rezidivrisikos bzw. bei Metastasen
- radikale Hysterektomie nach Wertheim-Meigs. Dabei werden Uterus, angrenzende Parametrien und proximale Scheidenanteile entfernt, sowie eine Lymphonodektomie durchgeführt.

Die Wahl des geeigneten Operationsverfahrens richtet sich nach Tumorstadium, Vorliegen von Risikofaktoren und Komorbiditäten. Generell gilt, dass die Erkrankung nicht weit fortgeschritten sein darf, da die Chirurgie eine rein lokale Behandlung ist. So werden

Lymphonodektomien abgebrochen, wenn paraaortale Lymphknoten schon befallen sind. Liegt ein geringer Befall vor und fehlen Risikofaktoren, so kann der Uterus erhalten bleiben. Unerfüllte Kinderwünsche können hier berücksichtigt werden. Auch bei Rezidiven oder Metastasen kann eine chirurgische Intervention auch sinnvoll sein.

1.5.2 Chemotherapie

Die Chemotherapie ist bei Plattenepithel- und Adenokarzinomen der Zervix uteri wirksam. Gebräuchlich sind vor allem platinhaltige Chemotherapeutika, allen voran Cisplatin. Aber auch Vincristin, Bleomycin und 5`FU werden alleine oder in Kombination angewandt. Eine alleinige Chemotherapie spielt in der kurativen Therapie des Zervixkarzinoms keine Rolle (Al Mansour, Verschraegen 2010).

In der Radiochemotherapie wird vorwiegend Cisplatin eingesetzt (1x pro Woche 40 mg / m² Körperoberfläche). Trotz dieser eher geringen Dosierung treten erhöhte Nebenwirkungen auf. Deswegen wird versucht, die Dosis weiter zu reduzieren (Patyanik et al. 2009, Torbe et al. 2010). Die Kombination von Chemotherapie und Radiotherapie nutzt mehrere Effekte aus. Grundlage ist, dass beide Therapien an sich wirksam sind und sich durch Kombination ergänzen und unterstützen. So erreicht die Chemotherapie z.B. schon ausgebrochene Zellklone (systemische Wirkung). Hypoxische Tumorzellen sprechen schlecht auf Strahlen-, aber gut auf Chemotherapie an. Die durch die Chemotherapie verkleinerte Tumormasse wird besser oxygeniert und somit strahlensensibler (neoadjuvanter Effekt). Außerdem schädigt Chemotherapie die Tumorzellen zusätzlich, z.B. an ihrem Reparatursystem. Damit können Strahlenschäden von Tumorzellen noch schlechter repariert werden, als ohnehin schon, womit ein weiterer Überlebensnachteil erzielt wird.

Der neoadjuvante Einsatz wird bislang in Studien überprüft. Er ist vor allem bei kleineren Tumorstadien mit folgender Chirurgie vielversprechend (Benedetti-Panici et al. 2002, Mori et al. 2010). Palliativ ist der Einsatz von Chemotherapie ebenfalls in fortgeschrittenen Stadien möglich.

1.5.3 Strahlentherapie

Bei der Strahlentherapie wird Photonenstrahlung in Form von hochenergetischer Röntgenstrahlung eingesetzt. Die durch die Strahlen freigesetzte Energie wird in Elektronenvolt [eV] gemessen. Für die Strahlentherapie werden 6-15 Mega-Elektronenvolt [MeV] verwendet. Die Strahlendosis, mit der ein Patient bestrahlt wird, wird als Energiedosis

in Gray [Gy] angegeben. Die Energiedosis drückt die von der Materie absorbierte Energie aus, also Elektronenvolt pro kg.

Der adjuvante Einsatz der Strahlentherapie ist indiziert, wenn Risikofaktoren nach einer Operation vorliegen. Risikofaktoren sind R1- oder R2-Resektionen, Invasion der Parametrien, eine Scheidenmanschette weniger als 10 mm im Gesunden, Lymphknotenmetastasen, Tumoren größer 5 cm, Stromainvasion mehr als 10 mm, Gefäßeinbrüche, Adenokarzinome oder ein hohes Grading (Sauer 2010).

Bei der definitiven Radiatio erhält jede Patientin eine Zieldosis, durch die ihr Tumor kurativ behandelt wird. Beim Zervixkarzinom liegt diese Dosis zwischen 80 und 90 Gy. Die Gesamtdosis wird in Fraktionen unterteilt, welche in der Regel in täglichen Dosen von 1,8-2 Gy appliziert werden. Weicht man dabei vom Standardschema ab, spricht man bei mehr Fraktionen pro Tag mit einer geringeren Einzeldosis von Hyperfraktionierung, bei weniger Fraktionen mit einer erhöhten Einzeldosis von Hypofraktionierung.

Es stehen generell zwei Formen der Strahlentherapie zur Verfügung: Tele- und Brachytherapie.

1.5.3.1 Teletherapie

Bei der Teletherapie (gr: fern), auch als perkutane Strahlentherapie bezeichnet, wird der Tumor von außen (durch die Haut) bestrahlt. Sie wird als Photonenhochvolttherapie angewendet und sollte Energien von 10-15 MeV erreichen (mindestens 6 MeV). Diese Energien werden heute vorwiegend von Linearbeschleunigern erzeugt. Linearbeschleuniger sind sehr präzise in Eindringtiefe, Feldformung und Lagerungskontrolle. Durch die Teletherapie wird nicht nur der Tumor bestrahlt, sondern auch seine Umgebung. Die Bestrahlungsgrenzen sind stadienabhängig. Sie gehen nach kranial bis max. LWK 3 (bei iliakalem Lymphknotenbefall), nach kaudal bis zu den Foramina obturatoria, wobei bei Vaginalbefall ausreichend über den Tumor hinab bestrahlt werden muss. Dorsal liegt die Bestrahlungsgrenze in der Rektummitte. Ist das Lig. sacrouterinum bzw. weitere parametranne Strukturen befallen, wird bis zum Os sakrum bestrahlt (Sauer 2010). Bestrahlt wird an 5 Tagen der Woche mit 1,8-2 Gy. Insgesamt sollen Dosen von 45-50 Gy erreicht werden. Die Therapie wird allgemein gut vertragen. Es können jedoch akute und chronische strahlenbedingte Toxizitäten auftreten. Typische Nebenwirkungen sind Hautrötungen, Durchfall, Probleme beim Wasserlassen, vaginale Trockenheit und Reizung.

1.5.3.2 Brachytherapie

In der Brachytherapie (gr: kurz, nah) wird die Strahlenquelle in direkte Nähe zu dem zu behandelnden Gewebe gebracht. Auf diese Weise lässt sich der Tumor stärker angreifen und das Nachbargewebe besser schonen, da die Strahlen nicht erst anderes Gewebe durchlaufen müssen, um in das Zielgebiet zu gelangen. Beim Zervixkarzinom wird die Brachytherapie benötigt, um die schwer zu therapierenden „zentralen Rezidive“ zu minimieren (also Rezidive im Bereich der Zervix). Auch postoperativ kann eine alleinige Brachytherapie im Scheidenstumpf eingesetzt werden, um das Rezidivrisiko zu minimieren. Zu Beginn der Brachytherapie muss der Tumor klein genug sein, damit die Strahlenquelle richtig platziert werden kann und die Dosisverteilung das Tumorgebiet ausreichend abdecken kann. Es muss also eventuell eine andere Therapieform vorgeschaltet werden.

Man unterscheidet in der Brachytherapie nach dem Modus der Platzierung der Strahlenquelle in den Körper:

1. interstitiell: die Quelle wird mit Hilfe von speziellen Applikatoren in das Gewebe implantiert. Dies ist immer der Fall bei der Therapie der Mamma oder der Prostata und wird in bestimmten Fällen auch beim Zervixkarzinom durchgeführt. Eine solche Situation wäre z.B. bei weit fortgeschrittenem Tumor gegeben (FIGO-Stadium III und IV).
2. intrakavitär: die Strahlenquelle wird in eine präformierte Körperhöhle eingeführt. In der Therapie des Zervixkarzinoms würde der Applikator über die Vagina in den Uterus eingeführt werden.
3. Oberflächenbrachytherapie: an der Haut/Körperoberfläche, z.B. beim Vulvakarzinom.

Des Weiteren unterteilt man die Brachytherapie nach der Dosisrate (also Dosis pro Zeit), die die benutzten Strahlenquellen emittieren.

1. LDR (low dose rate): Bei der Low dose rate beträgt die Dosisrate <1 Gy/h: Die Strahler (heute Caesium-137 oder Iridium-192) emittieren 0,4-0,8 Gy/h. Man kann sie sich als optimale Hyperfraktionierung vorstellen: unendlich viele Fraktionen mit kleinster Dosis. Probleme entstehen durch die lange Anwendungsdauer: Während der Behandlungszeit ändert sich die Anatomie der Patientin; zum einen füllen und leeren sich Rektum und Blase, zum anderen schrumpft der Tumor durch die Behandlung. Das Bestrahlungsvolumen kann also im Behandlungsverlauf nicht genau vorherbestimmt und aktuell nachvollzogen werden. Weiterhin liegt eine erhöhte Strahlenbelastung der Umgebung vor (Personal). Nicht zu vernachlässigen ist auch die durch die lange Anwendungsdauer resultierende Isolation der Patientinnen, die erhebliche psychische

Belastungen verursachen kann. Vorteil dieser Therapie ist ihre gute Verträglichkeit. Eine Fraktionierung ist nicht notwendig.

2. HDR (high dose rate): Mit >12 Gy/h ist dies eine Strahlenquelle (heute Iridium-192), die nur relativ kurz im Körper verweilen sollte. Diese Form der Therapie wird unter anderem in Wien angewendet. Die Patientin erhält 4-7 Fraktionen á 5-8 Gy, wobei jede Fraktion 10-15 Minuten dauert. Absoluter Vorteil dieser Behandlungsmethode ist die hohe tumorizide Potenz der Strahlenquelle. Sie zwingt zwar, zum Schutz des Umgebungsgewebes die Behandlung zu fraktionieren, aber absoluter Vorteil ist die kurze Anwendungszeit: Anatomische Veränderungen sind in diesem kurzen Zeitraum (Minuten) nicht zu erwarten. Es ist also eine optimale Berechnung der Dosisverteilung und eine präzise Applikation möglich, wenn man Kenntnisse über die exakten anatomischen Gegebenheiten hat (z.B. durch eine Bildgebung mittels Magnetresonanztomografie (MRT), Dimopoulos et al. 2006).
3. PDR (pulse dose rate): Die PDR ist der Versuch, die Vorteile von HDR und LDR zu kombinieren. Jede Stunde wird ein Bestrahlungspuls von 0,5-0,8 Gy gegeben. Damit ergibt sich ein biologischer Effekt wie bei der LDR-Therapie. Allerdings ist die Patientin zwischen den Pulsgaben zugänglich für das Personal. In Frankreich z.B. werden in der Mehrheit PDR-Therapien durchgeführt. Auch hier ist ein Nachteil darin zu sehen, dass sich Tumolvolumen und Lage der Risikoorgane während der Behandlungszeit ändern. Somit kann die Dosisverteilung nicht so optimal geplant werden, wie es bei einer HDR-Therapie der Fall ist.

1.6 Fragestellung

In Wien wurde eine hochpräzise MRT-gestützte 3D-HDR-Brachytherapie entwickelt, die seit 1998 angewendet wird. In dieser Studie soll an einem großen Patientinnenkollektiv geklärt werden, ob die MRT-gestützte 3D-Brachytherapie im Langzeitoutcome hält, was sie durch vorangegangene Studien an exzellenten Ergebnissen gezeigt hat (Pötter et al. 2007, Dimopoulos, Lang et al. 2009). Dafür werden vor allem die lokale Tumorkontrolle und die Nebenwirkungen der Therapie geprüft. Im Hinblick auf den Nutzen der Therapie werden aber auch das Gesamtüberleben bzw. das tumorfreie Überleben der Patientinnen und die Häufigkeit des Auftretens von lokoregionären Rezidiven bestimmt.

2. Material und Methoden

2.1. Studiendesign

1998 wurde in Wien die MRT-gestützte 3D-Brachytherapie in das Behandlungskonzept des Zervixkarzinoms eingeführt. In mehreren vorangegangenen Studien wurde die Überlegenheit dieser Behandlungsform gegenüber der herkömmlichen Brachytherapie gezeigt (Pötter et al. 2007, Dimopoulos, Lang et al. 2009). Bei der hier vorliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive Kohortenstudie. Die Beobachtungsperiode endete im Januar 2011.

Zweihundertneunundzwanzig (229) Patientinnen mit Zervixkarzinom, die von 1998 - 2008 an der Universitätsklinik für Strahlentherapie des Allgemeinen Krankenhauses Wien behandelt wurden, haben folgende Einschlusskriterien erfüllt:

1. Tumorstadium IB - IVA nach FIGO
2. eine kurative Therapieintention

Ausschlusskriterien waren:

1. generalisierte Erkrankung
2. Zweitmalignome

2.2 Staging

Zur Verifizierung der Diagnose „Zervixkarzinom“ erhielten alle Patientinnen eine Biopsie ihres Tumors. Fiel die Diagnose positiv aus, wurden anhand der Biopsie die Histologie und das Grading des Tumors bestimmt. Um die Ausdehnung des Tumors zu bestimmen, wurde eine gynäkologische Untersuchung durchgeführt und ein Magnetresonanztomogramm (MRT) angefertigt. Es folgte ein Computertomogramm (CT) des Abdomens und Thorax, um Fernmetastasen auszuschließen. Danach wurden per Laparoskopie die Lymphknoten beurteilt. Diese Untersuchung gilt als Goldstandard des Lymphknotenstaging. Befallene Lymphknoten wurden dabei entfernt. Konnte man keine Laparoskopie durchführen (Alter, Allgemeinzustand, Nebenerkrankungen), wurde im CT nach Lymphknoten gesucht, die Kontrastmittel aufnahmen, größer als 1 cm und/oder pathologisch geformt waren. War der Tumor schon weit fortgeschritten, wurde eine Zysto- und Rektoskopie veranlasst, um Infiltrationen der Blase und des Darmes auszuschließen.

2.3 Therapie

2.3.1 Definition von Therapieparametern

Die Dosisangaben der Strahlentherapie ergeben sich aus der Summe der Dosen, die in Tele- und Brachytherapie verwendet wurden. Da die Strahlendosen unterschiedlich verabreicht werden (Tele- oder Brachytherapie, Hyper- oder Hypofraktionierung), haben sie unterschiedliche biologische Effekte. Um Vergleichbarkeit zu erzielen, werden sie in biologisch äquivalente Dosen zu 2 Gy pro Fraktion umgerechnet (EQD₂), da dies die in der Strahlentherapie gebräuchlichste Dosisfraktionierung ist. Die Basis der Berechnung ist das Linearquadratische Modell für Reparatur an subletalen DNS-Schäden.

Um die biologisch äquivalente Dosis in 2 Gy zu berechnen (EQD₂) benötigt man die biologisch effektive Dosis BED:

$$\text{BED} = dN \left(1 + G \frac{d}{\beta} \right) \quad (1)$$

mit

d = Dosis pro Fraktion

N = Anzahl der gleichen Fraktionen

G = Funktion der Reparatur, für Tele- und HDR-Brachytherapie liegt sie bei

1, weil hier die Bestrahlungszeit zu kurz ist für eine effektive Reparatur während der Bestrahlung

(α/β) = Charakteristika der Zell-Überlebens-Kurve, für Tumoren werden generell 10 Gy angenommen, für Späteffekte an den Risikoorganen 3 Gy

Die EQD₂ errechnet sich dann aus:

$$\text{EQD}_2 = \frac{\text{BED}}{1 + 2/\frac{\alpha}{\beta}} \quad (\text{Lang et al. 2006}) \quad (2)$$

Die Strahlendosis, mit der eine Patientin in der Brachytherapie behandelt wurde, basierte auf der Berechnung mit einem Dosis-Volumen-Histogramm (DVH). In diesem Histogramm werden die Dosen (als relative Angabe in %) gegen das Volumen einer betrachteten Struktur aufgetragen, um grafisch kurz und übersichtlich darzustellen, wie viel Volumen einer bestimmten Struktur wie viel Dosis erhalten wird. Dies ermöglicht eine optimale Therapiedosis. Die betrachteten Strukturen bezeichnet man als DVH-Parameter (siehe Tabelle 4), ihre Definition entspricht Richtlinien, die von der gyn-GEC-ESTRO-Gruppe publiziert

wurden (gynaecological-Groupe Européen de Curietherapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology; Haie-Meder et al. 2004, Pötter et al. 2006).

In der unten stehenden Tabelle sind der Vollständigkeit halber zwei Ausnahmen in Klammern aufgelistet (Punkt A und ICRU Punkt): Sie sind keine DVH-Parameter, sondern stammen aus der Röntgen basierten 2D-Brachytherapie und geben die Dosis an einem vordefinierten Punkt an.

Tabelle 4: Therapieparameter

DVH-Parameter	Definition, Kommentar
GTV: Erkennbares Zielvolumen	Mit dem erkennbaren Zielvolumen (gross target volume) ist das makroskopisch erkennbare Tumolvolumen im MRT zu Beginn der Brachytherapie beschrieben.
CTV: Klinisches Zielvolumen	Das klinische Zielvolumen (clinical target volume) beschreibt neben dem erkennbaren Tumolvolumen auch subklinische Bereiche, die mit einer bestimmten Wahrscheinlichkeit mikroskopische Tumorzellen enthalten.
HR CTV: Hochrisiko-CTV	Das Hochrisiko CTV (high risk CTV) umfasst den im MRT sichtbaren Tumor zu Beginn der Brachytherapie, immer die Zervix, sowie die vermuteten extrazervikalen Tumorreste. Das hohe Rezidivrisiko erklärt sich durch noch bestehende makroskopische Tumorreste.
IR CTV: Intermediär- risiko CTV	Im Intermediärrisiko CTV (intermediate risk CTV) wird die ursprüngliche Tumorausdehnung vor Bestrahlungsbeginn erfasst. Da nur mikroskopische Tumorreste bestehen, ist das Rezidivrisiko in diesem Gebiet geringer.
OAR Risikoorgane	Risikoorgane (organs at risk) sind die Organe, die auf Grund ihrer anatomischen Nähe zu dem bestrahlten Gebiet ungewollt ebenso eine gewisse Strahlendosis erhalten. Überschreitet diese Strahlung einen Grenzwert, so sind Funktionsverluste des Organs zu erwarten. Betroffene Organe sind Blase, Rektum, Darm und Vagina. Sie werden im MRT markiert und bei der Therapieplanung berücksichtigt.
(Punkt A) (1/2)	Im Punkt A wurde früher die verabreichte Dosis normiert (Referenzisodosis). Punkt A wird am MRT-Bild berechnet und liegt am Schnittpunkt zwischen zwei Geraden

(Tabelle 4: Therapieparameter)	
(Punkt A) (2/2)	Die erste liegt parallel zum Ring-Applikator 2 cm hinter der Ringebene, die zweite verläuft 2 cm parallel neben dem Stift. Statt Punkt A werden heute zum Vergleichen D90 und D100 angegeben, zur Dosisplanung wird Punkt A aber weiterhin genutzt.
D90	Die Dosis, die 90 % des Volumens einer bestimmten Struktur erhält. Erhält z.B. 90 % des HR CTVs 86 Gy, so wäre $D90_{HR\ CTV} = 86\ Gy$. Dieser Parameter wird heute verwendet, um anzugeben, wie viel Dosis tatsächlich an einer bestimmten Struktur angekommen ist.
D100	Die Dosis, die 100 % des Volumens einer bestimmten Struktur erhält. Für Dosisangaben wird D100 weniger verwendet als D90, da bei D100 schon bei kleinsten Ungenauigkeiten bei der Einzeichnung des Zielgebietes große Wertschwankungen entstehen (Dimopoulos, Pötter et al. 2007).
(ICRU-Punkt)	Referenzpunkt, um verabreichte Dosen vergleichen zu können Die „International Commission on Radiation Units and Measurements“ existiert seit 1925. Ihre Ziele sind die Entwicklung international akzeptierter Empfehlungen für Größen und Einheiten für Strahlen und Strahlenaktivität, Vorschläge, wie sich diese klinische anwenden lassen und die Einführung physikalischer Daten, um Einheitlichkeit in den Berichten zu erreichen. Unter anderem hat die ICRU für die Brachytherapie Referenzpunkte eingeführt, um die an diesen Punkten erreichte Dosis messen und vergleichen zu können. Sie betreffen Blase, Rektum, Beckenwand und Knochenstrukturen. Im ICRU Bericht Nr. 38 werden sie genau beschrieben. Die ICRU-Punkte werden heute meist durch das D_{2cc} ersetzt, wobei für den Referenzpunkt am Rektum eine gute Korrelation mit dem D_{2cc} belegt ist (Kirisits et al. 2005).
D_{2cc} = Dosis in $2cm^3$	Das D_{2cc} ist die Mindestdosis, mit der $2cm^3$ des maximal bestrahlten Gewebes der OAR bestrahlt wurden (ebenso kann als maximal bestrahltes Volumen $0,1\ cm^3$, $1\ cm^3$, $5\ cm^3$ und $10\ cm^3$ angegeben werden). Für Rektum und Blase ist es der beste prädiktive Wert für schwere späte Nebenwirkungen (Georg, Pötter et al. 2011).

2.3.2 Das Therapiekonzept

Alle Patientinnen erhielten eine bildgestützte, externe 3D-Radiotherapie (Teletherapie) des gesamten Beckens mit 45 bzw. 50,4 Gy (25 bzw. 28 x 1,8 Gy). Diese Behandlung wurde am Linearbeschleuniger mit Photonen (Energie 18-25 MeV) in einer 4-Felder-Box-Technik durchgeführt. In das Zielgebiet wurden der Tumor mit Sicherheitsabstand, die Beckenlymphabflußwege entlang der obturatorischen und iliakalen Gefäße bis zur Aortenbifurkation und die gesamte Gebärmutter eingeschlossen.

Alle Patientinnen, die nach April 1999 behandelt wurden, erhielten bei fehlenden Kontraindikationen (hohes Alter, reduzierter Allgemeinzustand, begleitende Morbidität) zusätzlich eine konkomitante Chemotherapie mit 40 mg / m² KOF Cisplatin einmal wöchentlich (Nagy et al. 2009).

Für im CT sichtbare Lymphknotenmetastasen wurde ein Bestrahlungsboost mit 9 bzw. 10 Gy zur lokalen Dosisaufsättigung eingesetzt (also bei Patientinnen, die keine Laparoskopie erhalten hatten). Waren vorrangig parailiakale Lymphknoten befallen, so erhielten diese Patientinnen zusätzlich eine Bestrahlung im Paraaortalfeld bis 45 Gy (Paraaortalfeldbestrahlung).

Anschließend erhielten die Patientinnen eine intrakavitäre Brachytherapie mit Iridium-192 (HDR-Brachytherapie). Zieldosis waren dabei insgesamt 28 Gy (4 x 7 Gy). Dabei wurde ein Stift-Ring Applikator (Tandem Ring Applicator®, Nucletron, Venendaal, Niederlande) verwendet. Die Fixierung des Applikators erfolgte durch straffe Vaginaltamponade.

Waren die Tumoren lokal sehr ausgedehnt, erhielten einige Patientinnen zusätzlich eine interstitielle Brachytherapie. Bis 2001 wurde die interstitielle Brachytherapie ausschließlich bei Patientinnen angewandt, deren Tumoren schlecht ansprachen. Seit 2001 wurde sie aber auch genutzt, um einer ungenügenden Abdeckung des Zielvolumens mit der Referenzisodose vorzubeugen.

Zwei Tage vor Beginn der Brachytherapie wurde der Darm durch Einnahme von Polyethylen-Glykol 3350 und Elektrolytgaben vorbereitet. Ziel waren ein leeres Sigmoid und Rektum. Die Blase wurde zu Beginn der Behandlung (seit 1998) durch einen Katheter vorbereitet, der geschlossen wurde, ohne die genaue Füllung der Blase zu dokumentieren. Seit 2002 wurde ein anderes Blasenprotokoll initiiert: die Blase wurde durch Öffnung des Katheters geleert, dann direkt vor der Brachytherapiesitzung mit 50 ml Natrium-Chlorid-Lösung gefüllt.

Die Bestrahlungsplanung erfolgte nach MRT-gestützter 3D-Computerplanung (PLATO® Planungssystem, Nucletron, Venendaal, Niederlande), wobei die Informationen aus der gynäkologischen Untersuchung vor der Brachytherapie berücksichtigt wurden. Es wurde

versucht, vor jeder Brachytherapiesitzung eine MRT-Bildgebung durchzuführen, denn Änderungen in den Lagen der Organe und des Zielvolumens (der Tumor ist durch die Therapie in Schrumpfung begriffen) haben große Auswirkungen auf die Bestrahlungsplanung (Kirisits et al. 2006). Der Bestrahlungsplan basierte immer auf Punkt A und wurde manuell, unter Berücksichtigung der DVH-Parameter, angepasst. Dabei waren für das Zielvolumen das D90 des HR CTV (Dimopoulos, Pötter et al. 2009) und für die OAR das D_{2cc} entscheidend (Georg, Pötter et al. 2011). Ziel der Behandlungsplanung war, in den Zielgebieten Dosen ≥ 85 Gy zu erzielen und dabei in den Risikoorganen unter den angegebenen Grenzwerten zu bleiben, d.h. für die Blase ≤ 100 Gy und das Rektum ≤ 75 Gy (Georg, Lang et al. 2011).

2.4 Nachsorge

Die Nachsorge (Follow-up) sucht nach Rezidiven, Metastasen und erfragt Nebenwirkungen der Therapie. Sie erfolgt nach abgeschlossener Therapie zuerst engmaschig, da Rezidive zu Anfang häufiger zu erwarten sind. Mit andauerndem Therapieerfolg sinkt die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs, sodass die Kontrollabstände größer werden dürfen. Die erste Kontrolle ist 3 Monate nach Ende der Therapie. Für die ersten 2 Jahre finden alle 3 Monate klinische Untersuchungen und alle 6 Monate eine Bildgebung per MRT statt. Nach 2 Jahren wird der Kontrollabstand auf 6 Monate erweitert und nach 5 Jahren sind Kontrollen nur noch jährlich sinnvoll.

2.5. Endpunkte

Die Strahlentherapie ist eine lokal wirksame Therapie. Über ihren Erfolg berichten die lokale Zerstörung des Tumors sowie die Zeitspanne, in der die Patientin keine lokalen Rezidive erleidet. Diese Parameter werden in der Vollständigen Remission (Complete Remission: CR), der Kontinuierlichen Vollständigen Remission (Continuous Complete Remission: CCR) und dem Progressionsfreien Überleben (Progression Free Survival: PFS) gemessen. Fernmetastasen spielen für den Therapieerfolg primär eine untergeordnete Rolle, da die Strahlentherapie keine systemische Therapie ist. Da wir aber auch beurteilen wollten, ob die Therapie relevante Verbesserungen für die Patientin bringt und mit einer guten Lebensqualität einhergeht, wurden weiterhin das Auftreten von Fernmetastasen, das Krebspezifische Überleben (Cancer Specific Survival: CSS), das Gesamtüberleben (Overall Survival: OS) und die Nebenwirkungen der Therapie beobachtet und ausgewertet. Diese Endpunkte sind in Tabelle 5 aufgeführt und definiert.

Tabelle 5: Endpunkte

Endpunkt	Beschreibung
Vollständige Remission CR	Vollständige Remission (complete remission) ist definiert als keinerlei Krankheitsanzeichen bei der ersten Kontrolluntersuchung, die 3 Monate nach Behandlungsbeginn stattfindet.
Kontinuierliche Vollständige Remission CCR	Die Kontinuierliche Vollständige Remission (continuous complete remission) ist der Zeitraum von der Vollständigen Remission bis zum erstmaligen Wiederauftreten von Krankheitszeichen (also der Zeitraum 3 Monate nach Therapieende bis zur Diagnose eines Rezidivs). Unterteilt wird dieser Parameter in Rezidive des kleinen Beckens CCRtp (true pelvis), zu dem Uterus, Vagina und die Parametrien gehören und Rezidive des Beckens CCRp (pelvis), das zusätzlich Lymphknoten enthält.
Ausgangspunkt der folgenden Parameter ist immer das Datum der gesicherten Erstdiagnose. Dieses entspricht dem Zeitpunkt, an dem die Biopsie des Tumors entnommen wurde.	
Progressionsfreies Überleben PFS	Progressionsfreies Überleben (progression free survival) ist der Zeitraum von der Biopsie bis zur erstmals dokumentierten Progression der Krankheit (Rezidiv, Metastase). Auch das PFS wird in PFStp des kleinen Beckens und PFSp des Beckens unterteilt. Sprechen wir von PFSdm (dm = distant metastasis: Fernmetastasen), so meinen wir den Zeitraum, bis isolierte Fernmetastasen auftreten. PFStp drückt die lokale Kontrolle des Tumors aus. Sie ist der Hauptendpunkt der Therapie.
Krebsspezifisches Überleben CSS	Das Krebspezifische Überleben (cancer specific survival) errechnet die Überlebensdauer vom Datum der Biopsie bis zum Tod durch Zervixkarzinom.
Gesamtüberleben OS	Das Gesamtüberleben (overall survival) zählt vom Datum der Biopsie bis zum Tod (unabhängig von der Todesursache).
Spätfolgen der Bestrahlung	Als Spätfolgen der Bestrahlung sind solche Nebenwirkungen gemeint, die frühestens 91 Tage nach Therapieende auftreten. Betroffen sind die Gewebe in der Nachbarschaft der bestrahlten Gebiete, hier also besonders Blase, Rektum, Darum und Vagina. (Anhang 1: LENT-SOMA Score).

Generell werden die Nebenwirkungen der Bestrahlung unterteilt in Nebenwirkungen, die unter der Therapie einsetzen (Akuttoxizität) und Nebenwirkungen, die später als 90 Tage nach Therapieabschluss auftreten (Langzeittoxizität). Ausgewertet wurden alleine die späten Nebenwirkungen, die im Gegensatz zu den akuten Nebenwirkungen eher nicht reversibel sind.

Die späten Nebenwirkungen der Strahlentherapie werden nach LENT SOMA in 4 Grade eingeteilt (LENT = Late Effects of Normal Tissues, also Späteffekte an Normalgeweben, SOMA = Subjective, Objective, Management and Analytic Categories, also subjektive, objektive, therapiebedingte und analytische Kriterien, die der Beschreibung von eingetretenen Nebenwirkungen dienen). Jedes von der Strahlentherapie eventuell betroffene Organ oder Gewebe wird dabei einzeln in den Nachsorgeuntersuchungen abgefragt und beurteilt. Dabei entspricht Grad 1 einer leichten und Grad 4 einer schweren Nebenwirkung (LENT SOMA tables 1995, Anhang 1: LENT-SOMA Score).

2.6 Gruppeneinteilung

Die Gruppeneinteilung erfolgte an Hand von Behandlungsperioden. Die MRT-computergestützte 3D-Brachytherapie wurde 1998 neu in Wien eingeführt. In der Zeit zwischen 1998 - 2000 wurde noch einiges erprobt, evaluiert und verbessert. Patientinnen, die in diesem Zeitraum behandelt wurden, bilden die Gruppe „Lernperiode“. Ab 2001 war die Methode so weit optimiert, dass keine gravierenden Neuerungen mehr eingeführt wurden. Somit beinhaltet die zweite Gruppe „Exzellenzperiode“ Patientinnen, die von 2001-2008 behandelt wurden. Weiterhin wurde für interessante Aspekte aus der Exzellenzperiode eine spezifizierte Vergleichsgruppe definiert. Sie enthält Patientinnen, deren Therapiezeitraum in den Jahren 2001 bis 2003 lag und dient einer guten Vergleichbarkeit mit der 2007 erschienenen Publikation (Pötter et al. 2007).

Bei der Errechnung der Überlebensparameter wurde jede der Perioden noch einmal unterteilt in Patientinnen, deren größter Tumordurchmesser kleiner oder gleich 5 cm maß („kleine Tumoren“) und in Patientinnen, bei denen der größte Tumordurchmesser größer als 5 cm war („große Tumoren“).

2.7 Statistische Analyse

Prozentwerte sind zum Vergleich in und zwischen den Gruppen angegeben. Aktuarische Werte wurden im SPSS-Programm errechnet (SPSS 15 für windows®). Um Aussagen über die Signifikanz der Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen und zwischen den Tumorgrößen zu treffen, sind p-Werte errechnet worden. Dabei zählen Aussagen im 95 % - Intervall als signifikant, d.h. der p-Wert muss kleiner oder gleich 5 % sein ($\leq 0,05$). Angewendet wurden die Kaplan-Meier Methode (Ziegler et al. 2002) und der Log-Rank-Test (Ziegler et al. 2007).

3. Ergebnisse

3.1 Gruppeneinteilung

Die 229 Patientinnen wurden entsprechend dem Jahr ihrer Behandlung in eine Lernperiode oder eine Exzellenzperiode unterteilt (Tabelle 6: Gruppeneinteilung). Die Lernperiode enthält 73 Patientinnen, die von 1998 - 2000 behandelt wurden. Die Exzellenzperiode bildet sich aus Patientinnen, deren längster Behandlungszeitraum in den Jahren 2001 - 2008 lag. In ihr sind 156 Patientinnen enthalten. Die Vergleichsgruppe, gebildet für einen guten Vergleich mit der Publikation von 2007 (Pötter et al. 2007), umfasst 72 Patientinnen.

Tabelle 6: Gruppeneinteilung

Gruppe	Zeitraum	n	%
Gesamtgruppe	1998 - 2008	229	100
Lernperiode	1998 - 2000	73	32
Exzellenzperiode	2001 - 2008	156	68
Vergleichsgruppe	2001 - 2003	72	31

3.2 Alter

Das mittlere Alter der Patientinnen betrug bei Therapieende 59 Jahre. In der Lernperiode lag das mittlere Alter bei 60 Jahren, in der Exzellenzperiode bei 58 Jahren.

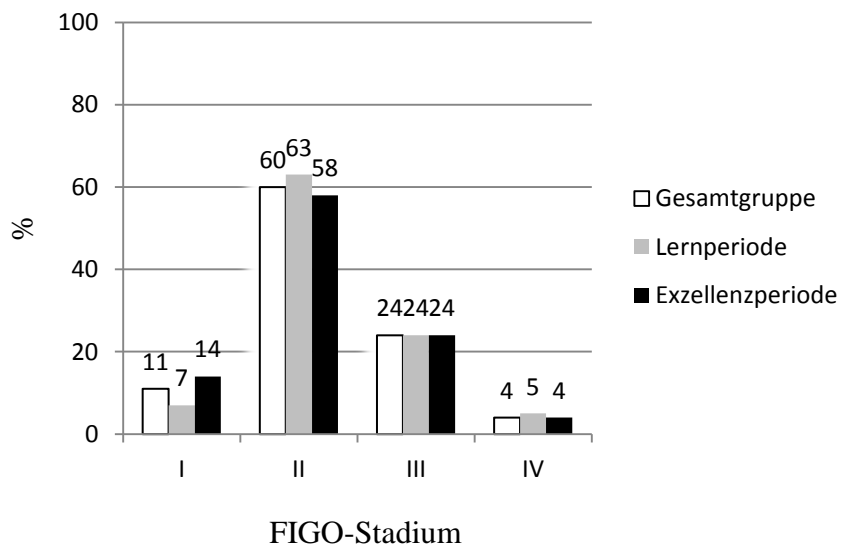
3.3 Stadieneinteilung

Von den 229 Patientinnen hatte eine Patientin FIGO-Stadium Ia (0,4 %), 26 Ib (11 %), sieben IIa (3 %), 130 IIb (57 %), sechs IIIa (3 %), 49 IIIb (21 %) und zehn IVa (4 %). Damit waren 11 % im Stadium I, 60 % im Stadium II, 24 % im Stadium III und 4 % im Stadium IV nach FIGO. Die detaillierten Daten sind Tabelle 7: Stadieneinteilung zu entnehmen. Eine Übersicht findet sich ferner in Abbildung 1: Stadieneinteilung.

Tabelle 7: Stadieneinteilung

FIGO	Gesamtgruppe 1998-2008		Lernperiode 1998-2000		Exzellenzperiode 2001-2008	
	n	%	n	%	n	%
gesamt	229		73		156	
Ia	1	0,4	0	0	1	1
Ib	26	11	5	7	21	13
IIa	7	3	4	5	3	2
IIb	130	57	42	58	88	56
IIIa	6	3	1	1	5	3
IIIb	49	21	17	23	32	21
IVa	10	4	4	5	6	4

Abbildung 1: Stadieneinteilung



3.4 Tumorcharakteristika

3.4.1 Tumorentität

In der Gesamtgruppe lagen 195 Plattenepithelkarzinome vor (85 %), 21 Adenokarzinome (9 %), sechs waren adenosquamös (3 %) und sieben zählten zu anderen Tumorentitäten (3 %).

Details zeigt Tabelle 8: Tumorentität.

Tabelle 8: Tumorentität

Histologie	Gesamtgruppe 1998-2008		Lernperiode 1998-2000		Exzellenzperiode 2001-2008	
	n	%	n	%	n	%
gesamt	229		73		156	
Plattenepithelkarzinom	195	85	61	84	134	86
Adenokarzinom	21	9	7	10	14	9
adenosquamöses Karzinom	6	3	1	1	5	3
andere Karzinome	7	3	4	5	3	2

3.4.2 Tumordifferenzierung

Bei 44 Patientinnen der Gesamtgruppe konnte die Tumorzellendifferenzierung nicht eindeutig eingeordnet werden (19 %). Grad 1 Tumoren lagen bei 13 Patientinnen vor (6 %), Grad 2 bei 115 (50 %) und Grad 3 bei 57 Patientinnen (25 %) (Tabelle 9: Tumordifferenzierung).

In der Lernperiode konnten 17 der Tumoren nicht graduiert werden (23 %), G1 Tumoren lagen bei fünf Patientinnen vor (7 %), G2 bei 36 (49 %) und G3 bei 15 Patientinnen (21 %).

Die Exzellenzperiode wies 27 nicht zuzuordnende Tumoren auf (17 %), acht G1 (5 %), 79 G2 (51 %) und 42 G3-Tumoren (27 %).

Tabelle 9: Tumordifferenzierung

Grade	Gesamtgruppe 1998-2008		Lernperiode 1998-2000		Exzellenzperiode 2001-2008	
	n	%	n	%	n	%
gesamt	229		73		156	
nicht eindeutig	44	19	17	23	27	17
G1	13	6	5	7	8	5
G2	115	50	36	49	79	51
G3	57	25	15	21	42	27

3.4.3 Tumordurchmesser

Bei 86 Patientinnen der Gesamtgruppe war initial der größte Tumordurchmesser kleiner oder gleich 5 cm (38 %), bei 143 war er größer als 5 cm (62 %) (Tabelle 10: Tumordurchmesser).

In der Lernperiode hatten 33 Patientinnen einen Tumordurchmesser ≤ 5 cm (45 %) und bei 40 hatte der Tumor einen Durchmesser > 5 cm (55 %).

Bei Patientinnen der Exzellenzperiode lagen 53 kleine (34 %) und 103 große Tumoren vor (66 %).

Tabelle 10: Tumordurchmesser

Tumordurchmesser	Gesamtgruppe 1998-2008		Lernperiode 1998-2000		Exzellenzperiode 2001-2008	
	n	%	n	%	n	%
gesamt	229		73		156	
≤ 5 cm	86	38	33	45	53	34
> 5 cm	143	62	40	55	103	66

3.5 Lymphknoten

3.5.1 Methode des Lymphknotenstaging

In der Gesamtgruppe erhielten 126 der Patientinnen eine Laparoskopie (55 %) und bei 103 wurde der Lymphknotenstatus im CT beurteilt (45 %) (Tabelle 11: Methode des Lymphknotenstaging).

In der Lernperiode erhielten 30 der Patientinnen eine Laparoskopie (41 %) und 43 wurden im CT beurteilt (59 %).

In der Exzellenzperiode wurden 96 der Patientinnen laparoskopisch (62 %) und 60 allein per CT untersucht (38 %).

Tabelle 11: Methode des Lymphknotenstaging

Methode des LK-Staging	Gesamtgruppe 1998-2008		Lernperiode 1998-2000		Exzellenzperiode 2001-2008	
	n	%	n	%	n	%
gesamt	229		73		156	
Laparoskopie	126	55	30	41	96	62
CT	103	45	43	59	60	38

3.5.2 Lymphknotenbefall

Einhundert sechsundzwanzig Patientinnen waren frei von Lymphknotenmetastasen (55 %), bei 103 Patientinnen wurden positive Lymphknotenmetastasen gefunden (45 %). Davon waren bei 89 Patientinnen mehr interiliakale (hochpelvin) als pelvine Lymphknoten (kleines Becken) befallen (39 %), Elf Patientinnen hatten mehr pelvine als interiliakale positive Lymphknoten (5 %), bei einer Patientin wurden sowohl mehr pelvine als interiliakale als auch gleichzeitig positive paraaortale Metastasen entdeckt (0,4 %). Zwei Patientinnen wiesen allein einen paraaortalen Befall auf (1 %) (Tabelle 12: Lymphknotenbefall).

In der Lernperiode waren 45 Patientinnen frei von Lymphknotenmetastasen (62 %) und 28 hatten positive Befunde (38 %). Dabei waren bei 24 Patientinnen mehr interiliakale als pelvine Knoten befallen (33 % der Lernperiode), bei Zweien waren mehr pelvine als interiliakale Lymphknoten positiv (3 %) und ebenfalls bei zwei Patientinnen wurden initial paraaortale Metastasen gefunden (3 %).

In der Exzellenzperiode hatten 81 Patientinnen einen negativen Lymphknotenstatus (52 %), 75 einen positiven (48 %). Fünfundsechzig Patientinnen wiesen vorwiegend interiliakal positive Lymphknoten auf (42 %), neun hatten überwiegend pelvinen Befall (6 %) und bei einer Patientin waren vorrangig pelvine Metastasen und zeitgleich paraaortale Metastasen zu finden (1 %).

Tabelle 12: Lymphknotenbefall

LK Befall	Gesamtgruppe 1998-2008		Lernperiode 1998-2000		Exzellenzperiode 2001-2008	
	n	%	n	%	n	%
gesamt	229		73		156	
nicht befallen	126	55	45	62	81	52
befallen	103	45	28	38	75	48
interiliakal > pelvin	89	39	24	33	65	42
pelvin > interiliakal	11	5	2	3	9	6
pelvin > interiliakal + paraaortal	1	0,4	0	0	1	1
paraaortal	2	1	2	3	0	0

3.6 Therapie

Nach Protokoll lag die Dosis der Gesamtbestrahlung bei 80 - 90 Gy (EQD₂). Das mittlere D90 lag für die Gesamtgruppe bei 89 Gy, die Standardabweichung bei 16 Gy. In der Lernperiode lag es bei 81 ± 16 Gy, in der Exzellenzperiode bei 92 ± 15 Gy. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen ist signifikant (p < 0,001).

3.6.1 Teletherapie

Die Dosis der Teletherapie war abhängig davon, ob die Patientinnen Cisplatin erhalten hatten oder nicht. Bei Patientinnen mit Chemotherapie lag sie bei 45 Gy (25 Fraktionen a 1,8 Gy) und bei Patientinnen, die keine Chemotherapie erhielten, bei 50,4 Gy (28 Fraktionen a 1,8 Gy). Um eine Überdosierung zu vermeiden, erhielten Patientinnen mit kleineren Tumorstadien einen zentralen Block in das ventrale und dorsale Bestrahlungsfeld, dem

Verlauf der 7 Gy Isodose aus der Brachytherapie entsprechend. Der Block wurde ab 10,8 Gy gesetzt, also in der 2. Behandlungswoche. Die Dosisvorschreibung erfolgte auf den ICRU-Punkt (ICRU-Report 50).

Von allen Patientinnen erhielten 34 Patientinnen einen Lymphknotenboost (15 %) in der befallenen Region. Einhundert fünfundneunzig Patientinnen erhielten keinen Boost (85 %). Die Boostdosis betrug 9 - 10 Gy, abhängig von der Einzeldosis (1,8 Gy oder 2 Gy). Dabei wurden 95 % der Patientinnen, die einen Boost erhielten, in der Exzellenzperiode behandelt (Tabelle 13: Lymphknotenboost).

In der Lernperiode erhielten zwei Patientinnen einen Boost (3 %) und 71 erhielten keinen (97 %).

In der Exzellenzperiode erhielten 32 Patientinnen (21 %) einen Boost, 124 erhielten keinen (79 %).

Tabelle 13: Lymphknotenboost

Lymphknotenboost	Gesamtgruppe 1998-2008		Lernperiode 1998-2000		Exzellenzperiode 2001-2008	
	n	%	n	%	n	%
gesamt	229		73		156	
ja	34	15	2	3	32	21
nein	195	85	71	97	124	79

3.6.2 Brachytherapie

Die vorgeschriebene Brachytherapiedosis war für lokal fortgeschrittene Stadien 28 Gy HDR (4 Fraktionen à 7 Gy). Die erste Applikation wurde in der 5. Behandlungswoche der Teletherapie durchgeführt. Für kleine Tumorstadien wurden 5 - 6 Fraktionen à 7 Gy ab der zweiten Behandlungswoche appliziert.

Für die Brachytherapie konnte bei fünf Patientinnen keine MRT durchgeführt werden, da Kontraindikationen oder andere Hinderungsgründe vorlagen (z.B. Herzschrittmacher, Hüftimplantat, Adipositas per magna, auf Grund des Alters keine adäquate Sedierung möglich bzw. Panikattacken).

3.6.3 Chemotherapie

Einhundert dreiundvierzig Patientinnen der Gesamtgruppe bekamen eine konkomitante Chemotherapie mit Cisplatin (62 %), 83 Patientinnen erhielten keine (36 %) und drei Patientinnen eine neoadjuvante Therapie (1 %, Tabelle 14: Chemotherapie).

In der Lernperiode erhielten 29 Patientinnen eine konkomitante Chemotherapie (40 %), 41 Patientinnen wurde keine Chemotherapie verabreicht (56 %). Neoadjuvante Therapien erhielten 3 Patientinnen, was einem Anteil von 4 % der Lernperiode entspricht. Diese Patientinnen wurden in den Jahren 1998 (n = 1) und 1999 (n = 2) behandelt.

Aus der Exzellenzperiode erhielten 114 Patientinnen eine konkomitante Chemotherapie (73 %), bei 42 Patientinnen wurde keine Chemotherapie durchgeführt (27 %).

Tabelle 14: Chemotherapie

Chemotherapie	Gesamtgruppe 1998-2008		Lernperiode 1998-2000		Exzellenzperiode 2001-2008	
	n	%	n	%	n	%
gesamt	229		73		156	
konkomitant	143	62	29	40	114	73
keine	83	36	41	56	42	27
neoadjuvant	3	1	3	4	0	0

3.6.4 Paraaortalfeldbestrahlung

Insgesamt erhielten 45 Patientinnen eine Paraaortalfeldbestrahlung (20 %), 184 keine (80 %) (Tabelle 15: Paraaortalfeldbestrahlung). Die Paraaortalfeldbestrahlung wurde mit insgesamt 45 Gy auf den ICRU-Punkt vorgeschrieben, jeweils 1,8 Gy pro Fraktion.

In der Lernperiode erhielten 8 Patientinnen eine Paraaortalfeldbestrahlung (11 %), in der Exzellenzperiode 37 (24 %). Keine Paraaortalfeldbestrahlung erhielten 65 Patientinnen der Lernperiode (89 %) und 119 der Exzellenzperiode (76 %).

Tabelle 15: Paraaortalfeldbestrahlung

Paraaortalfeldbestrahlung	Gesamtgruppe 1998-2008		Lernperiode 1998-2000		Exzellenzperiode 2001-2008	
	n	%	n	%	n	%
gesamt	229		73		156	
ja	45	20	8	11	37	24
nein	184	80	65	89	119	76

3.7 Nachsorgedauer

Die Nachsorgedauer (Follow-up) lag zwischen 1,5 und 65 Monaten und betrug im Median 37 Monate. Dabei hat die Lernperiode im Median eine Nachsorgedauer von 34 Monaten erreicht, die Exzellenzperiode eine von 42 Monaten. Betrachtet man die Vergleichsgruppe, erreichten diese Patientinnen ein medianes Follow-up von 55 Monaten. Patientinnen der Gesamtgruppe, die zum Untersuchungszeitpunkt noch am Leben waren, wurden 62 Monate im Median nachbeobachtet (Tabelle 16: Nachsorgedauer). Die Nachsorgeperiode endete im Januar 2011.

Tabelle 16: Nachsorgedauer

Gruppe	medianes Follow-up	mittleres Follow-up
Gesamtgruppe (1998-2008)	37 Monate	46 Monate
Lernperiode (1998-2000)	34 Monate	51 Monate
Exzellenzperiode (2001-2008)	42 Monate	44 Monate
Vergleichsgruppe (2001-2003)	55 Monate	52 Monate
lebende Patientinnen (gesamt)	62 Monate	65 Monate

3.8 Endpunkte

3.8.1 Rezidive und Lokale Kontrolle

Acht Patientinnen zeigten eine unvollständige Remission (3 % der Gesamtgruppe), 143 blieben rezidivfrei (62 %) und 78 Patientinnen der Gesamtgruppe entwickelten ein Rezidiv (34 %). Dabei entwickelten 14 Patientinnen zentrale Rezidive im Bereich des Uterus, der Parametrien und der angrenzenden Vagina (6 %), bei fünf Patientinnen waren von den

Rezidiven die Lymphknoten im kleinen Becken betroffen (2 %). Bei 51 Patientinnen traten Fernmetastasen auf (FM, 22 %), sechs Patientinnen entwickelten zeitgleich ein zentrales Rezidiv und Fernmetastasen (2 %) und bei zwei Patientinnen traten zeitgleich Lymphknotenrezidive und Fernmetastasen auf (1 %). Unter allen Rezidiven in der Gesamtgruppe (n = 78) machten damit die zentralen Rezidive 18 % aus, Lymphknoten waren zu 6 % befallen, 65 % wurden durch Fernmetastasen verursacht, 8 % aller Rezidive waren zeitgleich zentrale Rezidive und Fernmetastasen und 3 % der Rezidive wurden durch Lymphknotenbefall mit gleichzeitiger Fernmetastasierung verursacht. Detailliertere Auflistungen sind Tabelle 17: Rezidive und Tabelle 18: Rezidivanteil zu entnehmen. Übersichten sind in den Abbildungen gezeigt (Abbildung 2a: Rezidive und Abbildung 2b: Rezidivanteil). Um einen besseren Vergleich mit der vorangegangenen Studie (Pötter et al. 2007) zu erzielen, wurde die Betrachtung der Vergleichsgruppe mit aufgeführt.

In der Lernperiode hatten drei Patientinnen eine unvollständige Remission (4 % der Lernperiode), 39 blieben rezidivfrei (53 %) und 31 Patientinnen entwickelten ein Rezidiv (42 %). Neun Patientinnen entwickelten zentrale Ereignisse (12 %), keine bekam einen alleinigen Befall der Lymphknoten. Siebzehn Patientinnen entwickelten Fernmetastasen (23 %), drei zeitgleich zentrale Rezidive und Fernmetastasen (4 %) und bei zwei Patientinnen wurden zeitgleich Lymphknotenrezidive und Fernmetastasen entdeckt (3 %). Damit machten die zentralen Ereignisse 29 % der Rezidive der Lernperiode aus, isolierte Lymphknotenrezidive traten nicht auf, Fernmetastasen machten 55 % der Rezidive aus, die zentralen mit zeitgleich auftretenden Fernmetastasen verursachten 10 % und 6 % wurden durch gleichzeitig entdeckte Lymphknotenrezidive und Fernmetastasen verursacht.

In der Exzellenzperiode fanden sich fünf Patientinnen mit inkompletter Remission (3 % der Exzellenzperiode), 104 rezidivfreie Patientinnen (67 %) und 47 Patientinnen mit Rezidiven (30 %). Je fünf Patientinnen hatten zentrale Ereignisse oder Lymphknotenmetastasen (je 3 %), 34 hatten Fernmetastasen (22 %) und drei entwickelten gleichzeitig zentrale Rezidive und Fernmetastasen (2 %). Lymphknoten und Fernmetastasen gleichzeitig wurden hier nicht gefunden. Somit machten 11 % der Rezidive zentrale Ereignisse aus, 11 % Befall der Lymphknoten, 72 % wurden durch Fernmetastasen hervorgerufen und 6 % entstanden durch zeitgleich zentrale und ferne Ereignisse.

In der Vergleichsgruppe trat bei vier Patientinnen eine unvollständige Remission ein (5 %). 42 Patientinnen blieben frei von Rezidiven (51 %) und 26 Patientinnen entwickelten ein Rezidiv (31 %). Fünf Rezidive waren zentral (6 %), zwei fanden sich in Lymphknoten (2 %), 18 waren Fernmetastasen (22 %) und bei einer Patientin fanden sich zeitgleich ein zentrales

Rezidiv und Fernmetastasen (1 %). Damit machten zentrale Rezidive 19 % der Rezidive aus, 8 % aller Rezidive betrafen die Lymphknoten, 69 % waren Fernmetastasen und 4 % wurden durch zeitgleich zentrale Ereignisse und Fernmetastasen verursacht.

Tabelle 17: Rezidive

Rezidivart	Gesamt- 1998-2008		Lernperiode 1998-2000		Exzellenzperiode 2001-2008		Vergleichs- 2001-2003	
	n	%	n	%	n	%	n	%
gesamt	229		73		156		72	
inkomplette Remission	8	3	3	4	5	3	4	5
frei	143	62	39	53	104	67	42	51
Rezidive	78	34	31	42	47	30	26	31
zentral	14	6	9	12	5	3	5	6
Lymphknoten	5	2	0	0	5	3	2	2
Fernrezidiv	51	22	17	23	34	22	18	22
zentral + FM	6	2	3	4	3	2	1	1
Lymphknoten + FM	2	1	2	3	0	0	0	0

FM = Fernmetastasen

Abbildung 2a: Rezidive

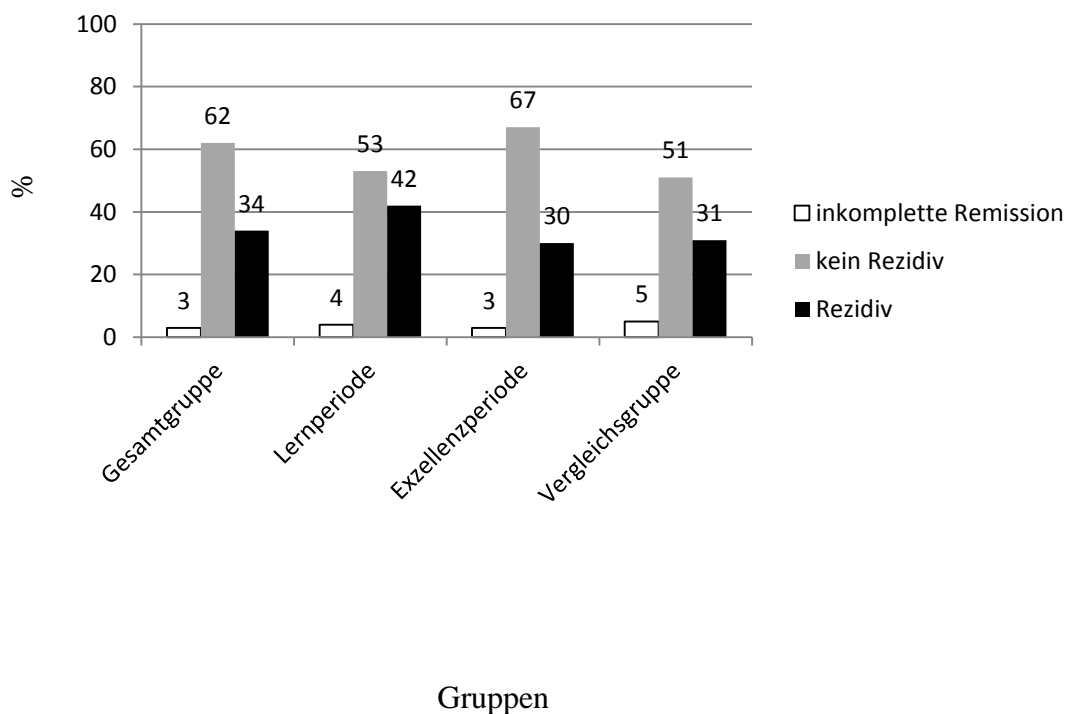
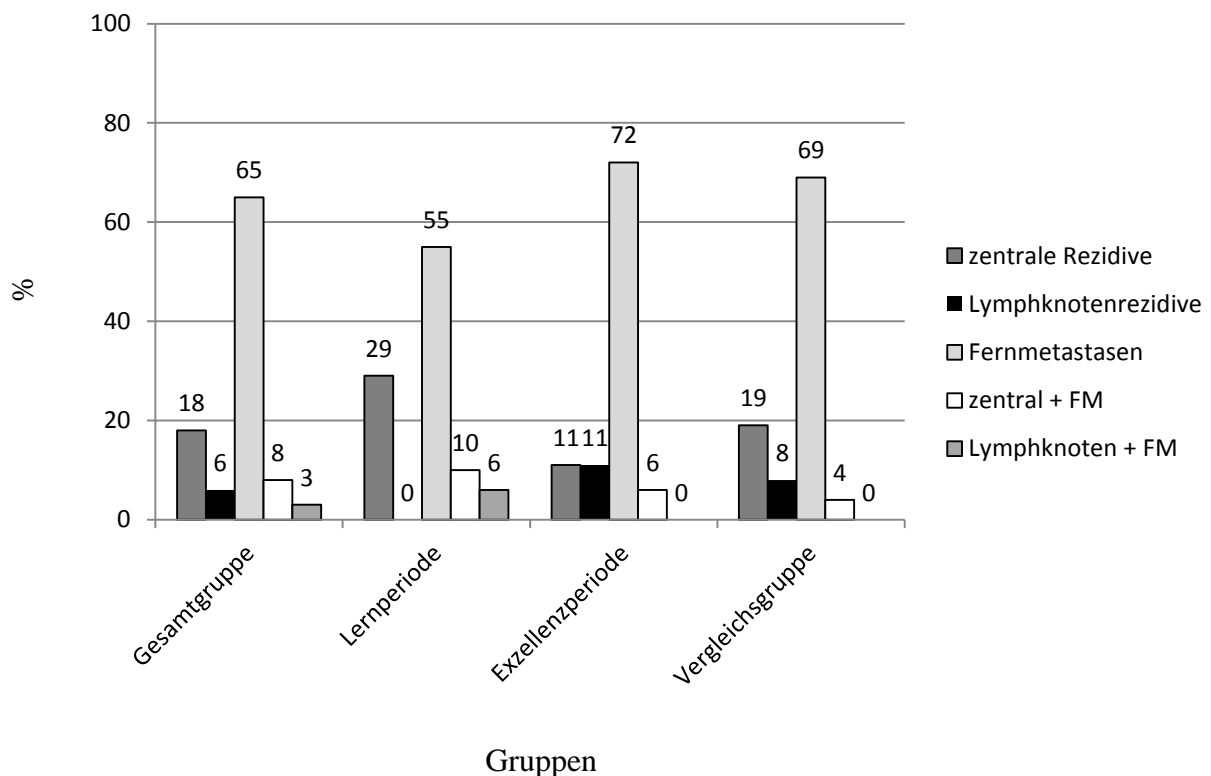


Tabelle 18: Rezidivanteil

Rezidivart	Gesamtgruppe 1998-2008		Lernperiode 1998-2000		Exzellenzperiode 2001-2008		Vergleichsgruppe 2001-2003	
	n	%	n	%	n	%	n	%
alle Rezidive	78		31		47		26	
zentral	14	18	9	29	5	11	5	19
Lymphknoten	5	6	0	0	5	11	2	8
Fernmetastasen	51	65	17	55	34	72	18	69
zentral + FM	6	8	3	10	3	6	1	4
Lymphknoten + FM	2	3	2	6	0	0	0	0

FM = Fernmetastasen

Abbildung 2b: Rezidivanteil



In den Tabellen 19 - 21 (lokale Kontrolle) sind die aktuarischen Ergebnisse der Tumorkontrolle nach 3 Jahren Nachbeobachtung ausführlich dargestellt. Tabelle 19 zeigt eine Übersicht über die gewonnenen Daten. Tabelle 20 und 21 untersuchen die

Patientinnengruppen auf signifikante Unterschiede. P-Werte sind dabei nur angegeben worden, wenn sie signifikant waren ($\leq 0,05$). Tabelle 20 vergleicht die verschiedenen Perioden miteinander, Tabelle 21 die Tumorgrößen.

Von den 78 Rezidiven, die insgesamt auftraten, erschienen 20 nach mehr als 3 Jahren (26 % aller Rezidive, bei 9 % aller Patientinnen). Von diesen 20 späten Rezidiven traten sechs im kleinen Becken auf (30 % der späten Rezidive, 8 % der Rezidive, bei 3 % aller Patientinnen), davon zwei zusammen mit Fernmetastasen. Zwei der späten Rezidive befielen die Lymphknoten (10 % der späten Rezidive, 3 % der Rezidive, 1 % aller Patientinnen), davon eines zusammen mit Fernmetastasen. Und zwölf der späten Rezidive waren reine Fernmetastasen (60 % der späten Rezidive, 15 % der Rezidive, bei 5 % aller Patientinnen).

Es ergaben sich für die Kontinuierliche Vollständige Remission im kleinen Becken (CCRtp) 92 % nach 3 Jahren, für die CCRp (im Becken) 89 %, für das Progressionsfreie Überleben im kleinen Beckens (PFStp) 90 %, für das PFSp (im Becken) 87 %, für das PFSdm (bezogen auf Fernmetastasen) 80 % und für das gesamte PFS (PFSoverall) 70 %.

Tabelle 19: lokale Kontrolle, aktuarische Werte nach 3 Jahren, Gesamtgruppe

CCR	tp			p								
	n events	n total	%	n evts	n total	%						
gesamt	20	221	92	27	221	89						
≤ 5 cm	2	86	98	5	86	94						
> 5 cm	18	135	88	22	135	86						
PFS	tp			p			dm			overall		
	n events	n total	%	n evts	n total	%	n evts	n total	%	n evts	n total	%
gesamt	28	229	90	35	229	87	51	229	80	86	229	70
≤ 5 cm	2	86	100	5	86	96	16	86	86	21	86	82
> 5 cm	26	143	83	30	143	82	35	143	76	65	143	62

CCR: Kontinuierliche Vollständige Remission

PFS: Progressionsfreies Überleben

tp/ p: kleines Becken/ Becken (Uterus, angrenzende Vagina, Parametrien/
+ Lymphknoten)

dm: Fernmetastasen

overall: gesamt

Danach wurden die Daten in die zwei Perioden unterteilt und miteinander verglichen (Tabelle 20). Dabei ergaben sich für CCRtp, CCRp, PFStp und PFSp signifikante Unterschiede zwischen Lern- und Exzellenzperiode (CCRtp 84 % vs. 96 %, $p = 0,01$;

CCRp 82 % vs. 92 %, p = 0,03; PFStp 80 % vs. 95 %, p = 0,03; und PFSp 78 % vs. 91 %, p = 0,05). Die Perioden wurden dann nochmals nach der Ausgangsgröße des Tumors unterteilt (größter Tumordurchmesser ≤ 5 cm oder > 5 cm). Für die kleinen Tumore (≤ 5 cm) ergaben sich kaum Unterschiede zwischen den Perioden. Für Tumoren > 5 cm ergaben sich wiederum signifikante Unterschiede für alle oben genannten Parameter sowie zusätzlich auch für PFSoverall (CCRtp 67 % vs. 95 %, p < 0,001; CCRp 67 % vs. 92 %, p = 0,01; PFStp 60 % vs. 92 %, p = 0,001; PFSp 60 % vs. 90 %, p = 0,001; und PFSoverall 40 % vs. 70 %, p = 0,01).

Tabelle 20: lokale Kontrolle, aktuarische Werte nach 3 Jahren, Gruppenvergleich

	Lernperiode 1998-2000			Exzellenzperiode 2001-2008			p	Vergleichsgruppe 2001-2003			p
	n events	n total	%	n evts	n totl	%		n	n totl	%	
CCRtp	12	70	84	8	151	96	0,01	6	68	93	
≤ 5 cm	1	33	100	1	53	97		1	34	96	
> 5 cm	11	37	67	7	98	95	< 0,001	5	34	89	0,04
CCRp	14	70	82	13	151	92	0,03	8	68	89	
≤ 5 cm	2	33	96	3	53	92		3	34	88	
> 5 cm	12	37	67	10	98	92	0,01	5	34	89	0,02
PFStp	15	73	80	13	156	95	0,03	10	72	92	
≤ 5 cm	1	33	100	1	53	100		1	34	100	
> 5 cm	14	40	60	12	103	92	0,001	9	38	85	
PFSp	17	73	78	18	156	91	0,05	12	72	88	
≤ 5 cm	2	33	96	3	53	95		3	34	92	
> 5 cm	15	40	60	15	103	90	0,001	9	38	85	
PFSdm	17	73	76	34	156	82		18	72	81	
≤ 5 cm	7	33	84	9	53	87		6	34	90	
> 5 cm	10	40	66	25	103	78		12	38	74	
PFSall	34	73	59	52	156	75		30	72	72	
≤ 5 cm	9	33	80	12	53	83		9	34	83	
> 5 cm	25	40	40	40	103	70	0,01	21	38	62	

CCR: Kontinuierliche Vollständige Remission

PFS: Progressionsfreies Überleben

tp/ p: kleines Becken/ Becken (Uterus, angrenzende Vagina, Parametrien/
+ Lymphknoten)

dm: Fernmetastasen

all: gesamt

p: Signifikanz Lernperiode vs. Exzellenzperiode bzw. Vergleichsgruppe

Bei der Testung der Signifikanz zwischen kleinen und großen Tumoren (Tabelle 21) zeigte sich, dass in der Lernperiode alle Parameter der lokalen Kontrolle, mit Ausnahme des progressionsfreien Überlebens für Fernmetastasen, signifikante Unterschiede zwischen kleinen und großen Tumoren aufwiesen (CCRtp 100% kleine Tumoren vs. 67 % große Tumoren, $p = 0,01$; CCRp 96 % vs. 67 %, $p = 0,01$; PFStp 100% vs. 60 %, $p = 0,01$; PFSp 96 % vs. 60 %, $p = 0,01$, PFSooverall 80 % vs. 40 %, $p = 0,01$). Diese signifikanten Unterschiede waren in der Exzellenzperiode nicht mehr vorhanden, mit Ausnahme des Progressionsfreien Überlebens im kleinen Becken (PFStp) und PFSooverall (CCRtp 97 % kleine Tumoren vs. 95 % große Tumoren; CCRp 92% beide; PFSp 95 % vs. 90 %). Die Signifikanzen waren ebenfalls in allen Parametern der Gesamtgruppe zu finden (außer bei PFSdm).

Tabelle 21: lokale Kontrolle, aktuarische Werte nach 3 Jahren, Tumorgrößenvergleich

	Gesamtgruppe 1998-2008			Lernperiode 1998-2000			Exzellenzperiode 2001-2008		
	n events	n total	%	n evts	n total	%	n evts	n total	%
CCRtp	20	221	92	12	70	84	8	151	96
≤ 5 cm	2	86	98	1	33	100	1	53	97
> 5 cm	18	135	88	11	37	67	7	98	95
p	< 0,001			0,01					
CCRp	27	221	89	14	70	82	13	151	92
≤ 5 cm	5	86	94	2	33	96	3	53	92
> 5 cm	22	135	86	12	37	67	10	98	92
p	0,03			0,01					
PFStp	28	229	90	15	73	80	13	156	95
≤ 5 cm	2	86	100	1	33	100	1	53	100
> 5 cm	26	143	83	14	40	60	12	103	92
p	< 0,001			0,01			0,04		
PFSp	35	229	87	17	73	78	18	156	91
≤ 5 cm	5	86	96	2	33	96	3	53	95
> 5 cm	30	143	82	15	40	60	15	103	90
p	< 0,001			0,01					
PFSdm	51	229	80	17	73	76	34	156	82
≤ 5 cm	16	86	86	7	33	84	9	53	87
> 5 cm	35	143	76	10	40	66	25	103	78
p									
PFSoverall	86	229	70	34	73	59	52	156	75
≤ 5 cm	21	86	82	9	33	80	12	53	83
> 5 cm	65	143	62	25	40	40	40	103	70
p	< 0,001			0,01			= 0,04		

CCR: Kontinuierliche Vollständige Remission

PFS: Progressionsfreies Überleben

tp/ p: kleines Becken/ Becken (Uterus, angrenzende Vagina, Parametrien/
+ Lymphknoten)

dm: Fernmetastasen

all: gesamt

p: Signifikanz Lernperiode vs. Exzellenzperiode bzw. Vergleichsgruppe

In den Abbildungen 3 - 8 sind die entsprechenden Kaplan-Meier Kurven dargestellt:

Abbildung 3a: Kontinuierliche Vollständige Remission im kleinen Becken

Gesamtgruppe

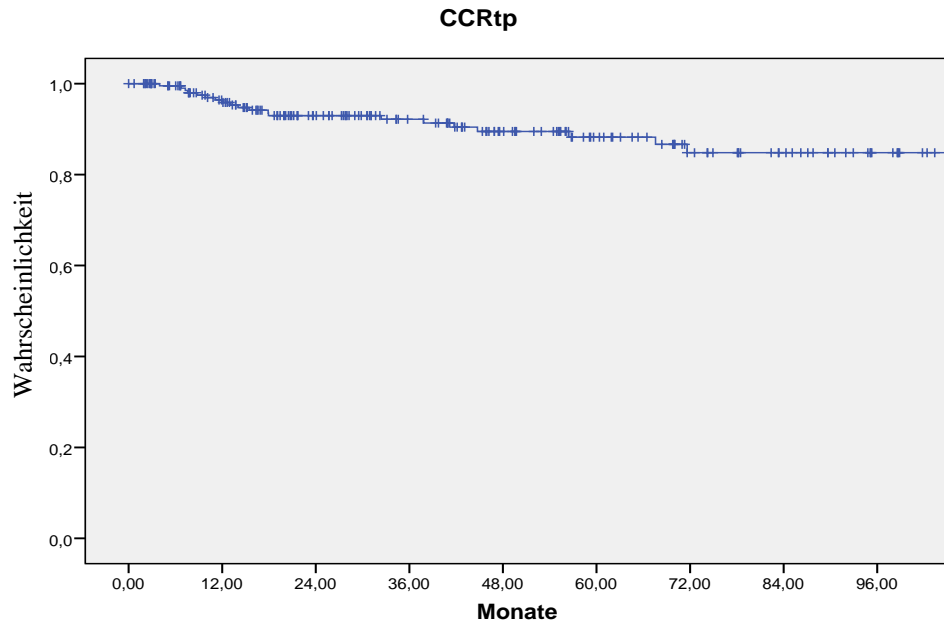
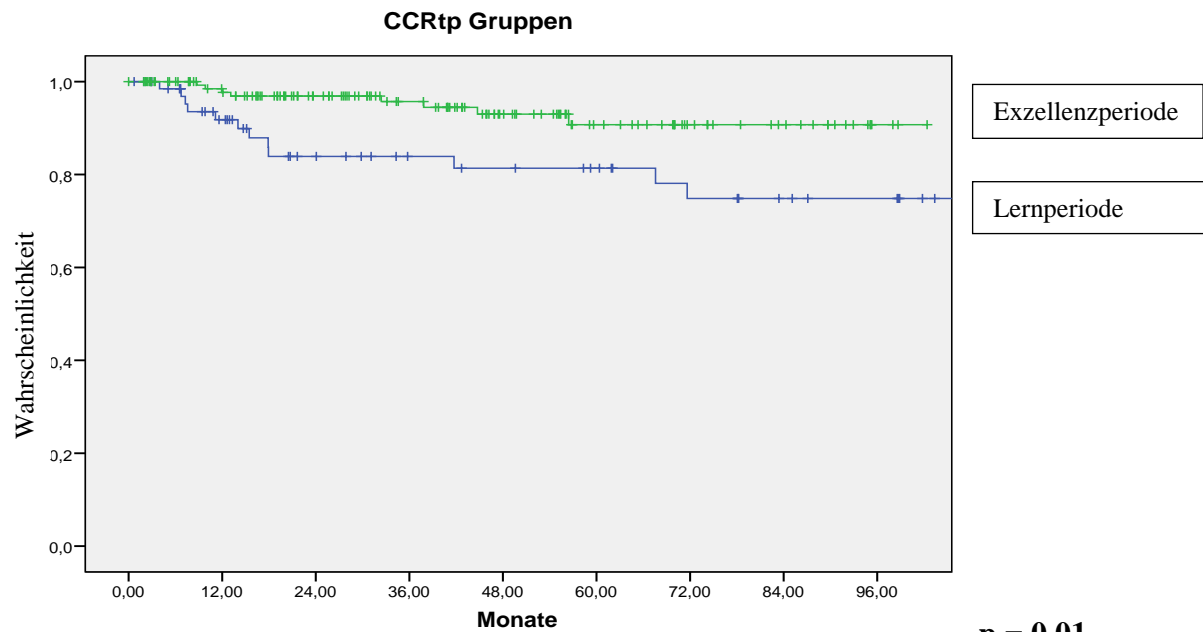


Abbildung 3b: Kontinuierliche Vollständige Remission im kleinen Becken

nach Gruppen



p = 0,01

Abbildung 3c: Kontinuierliche Vollständige Remission im kleinen Becken
für Tumoren > 5 cm, unterteilt nach Gruppen

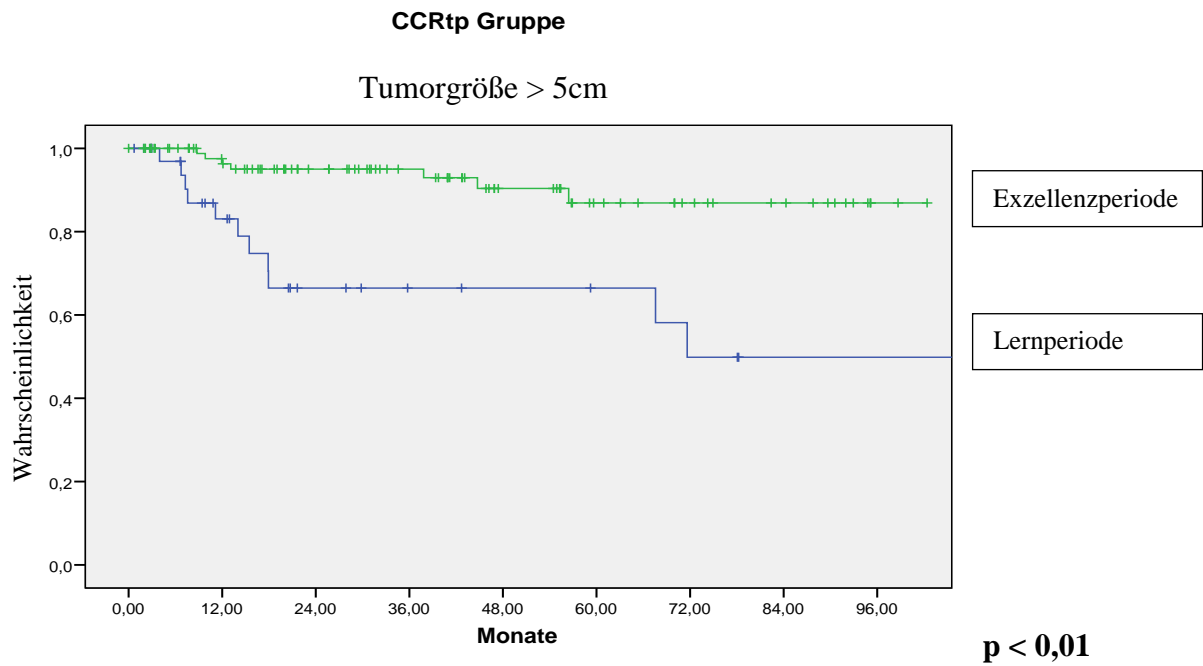


Abbildung 4a: Kontinuierliche Vollständige Remission im Becken
Gesamtgruppe

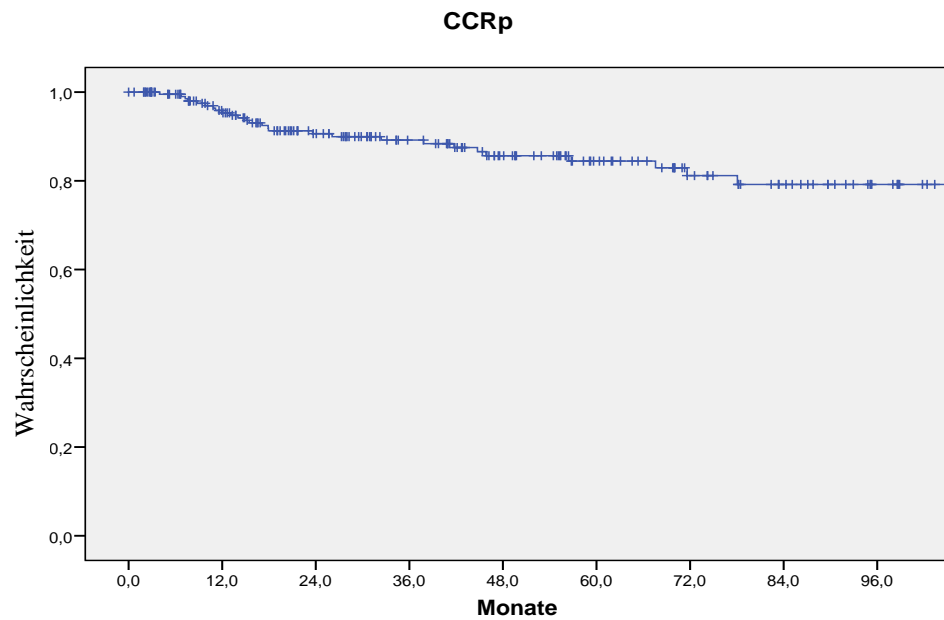


Abbildung 4b: Kontinuierliche Vollständige Remission im Becken
nach Gruppen

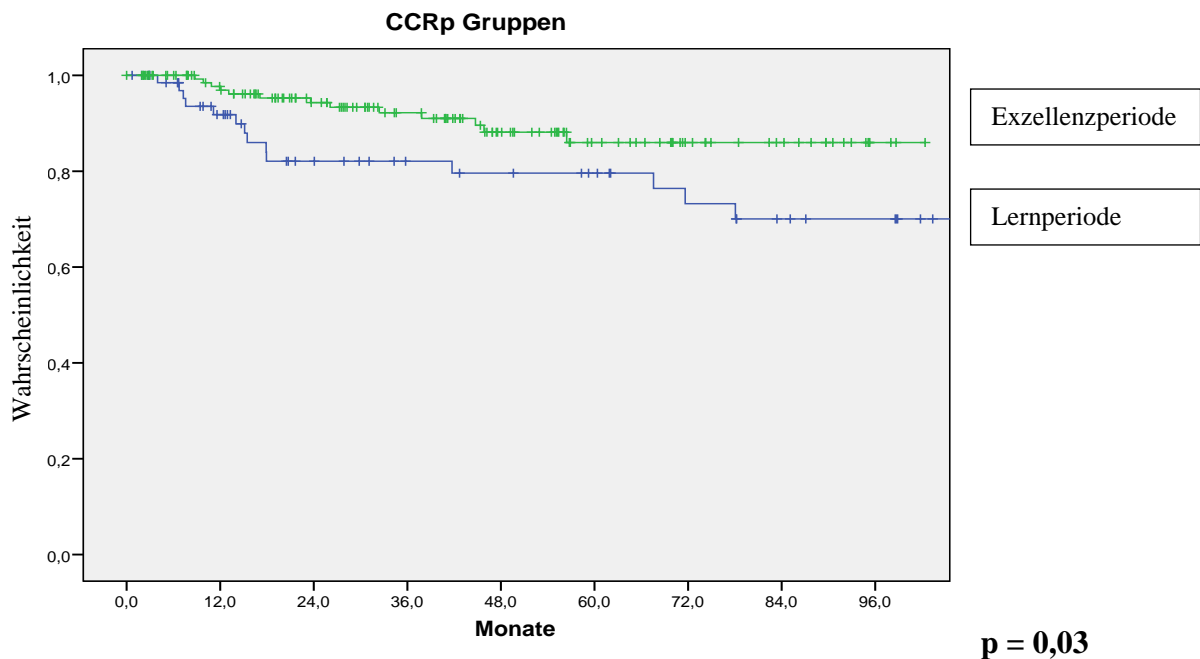


Abbildung 4c: Kontinuierliche Vollständige Remission im Becken
für Tumoren > 5 cm, unterteilt nach Gruppen

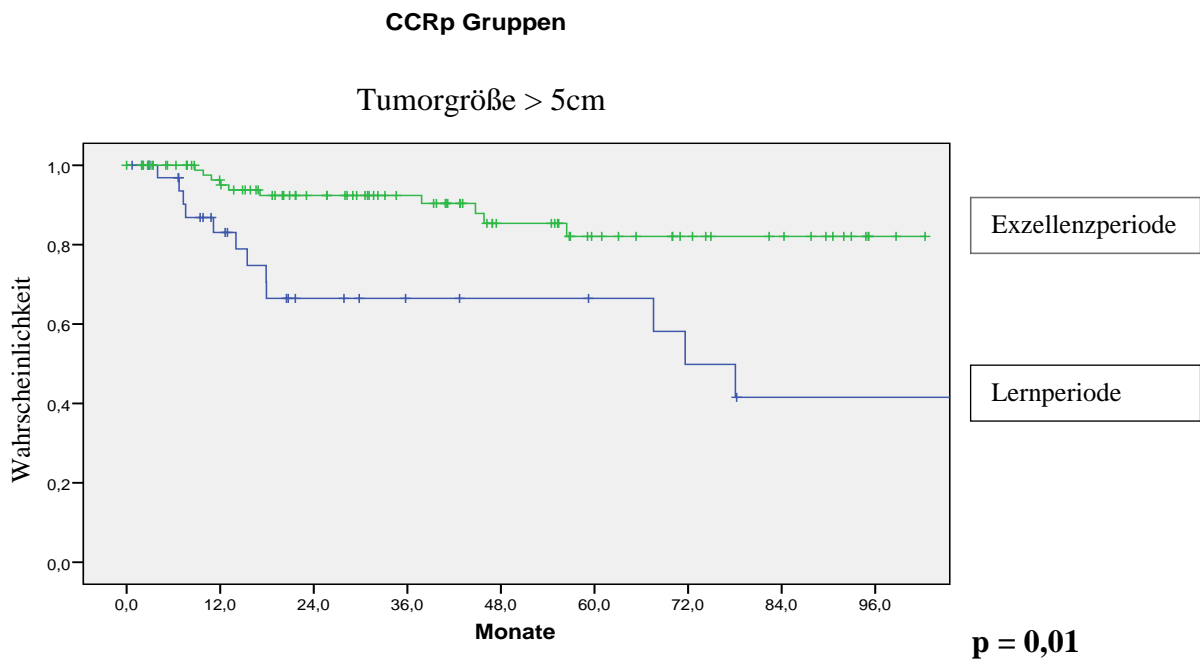


Abbildung 5a: Progressionsfreies Überleben, kleines Becken

Gesamtgruppe

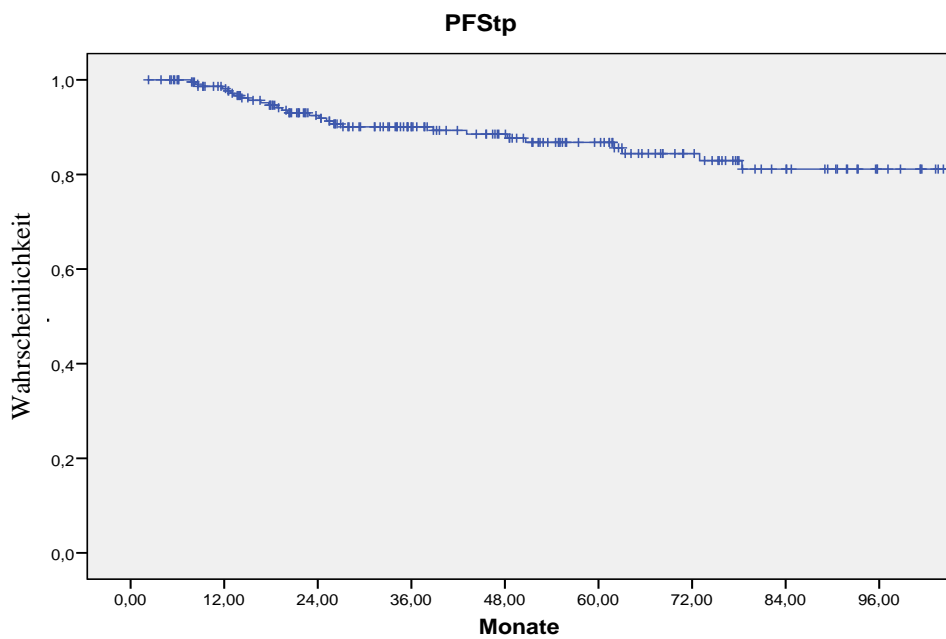
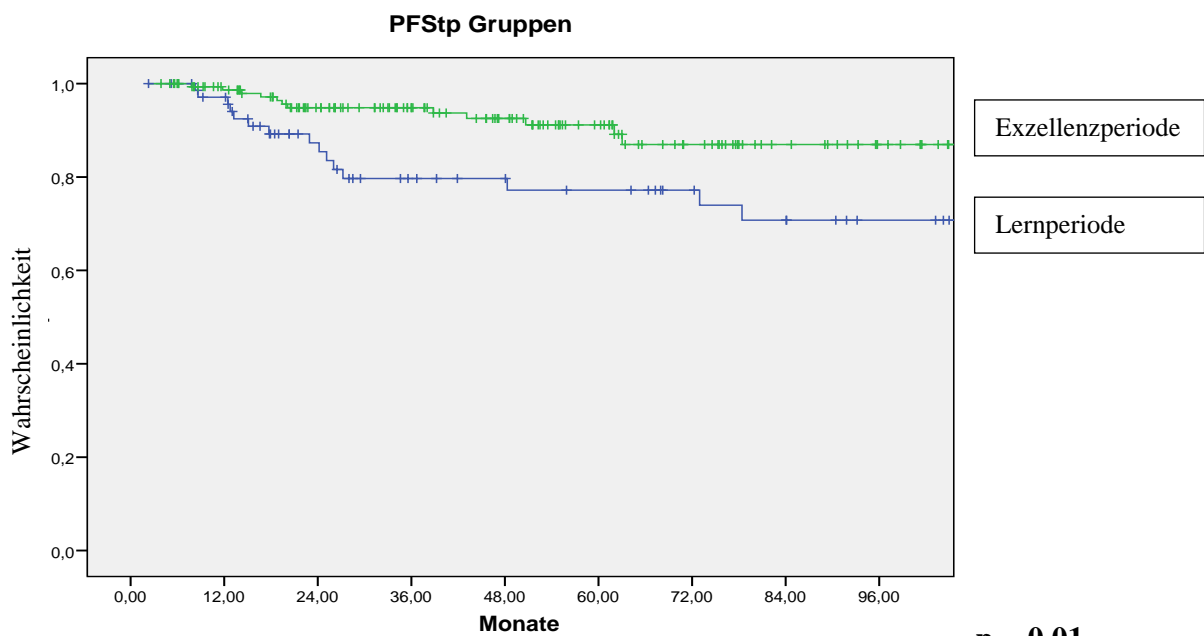


Abbildung 5b: Progressionsfreies Überleben, kleines Becken

nach Gruppen



p = 0,01

Abbildung 5c: Progressionsfreies Überleben, kleines Becken
für Tumoren > 5 cm, unterteilt nach Gruppen

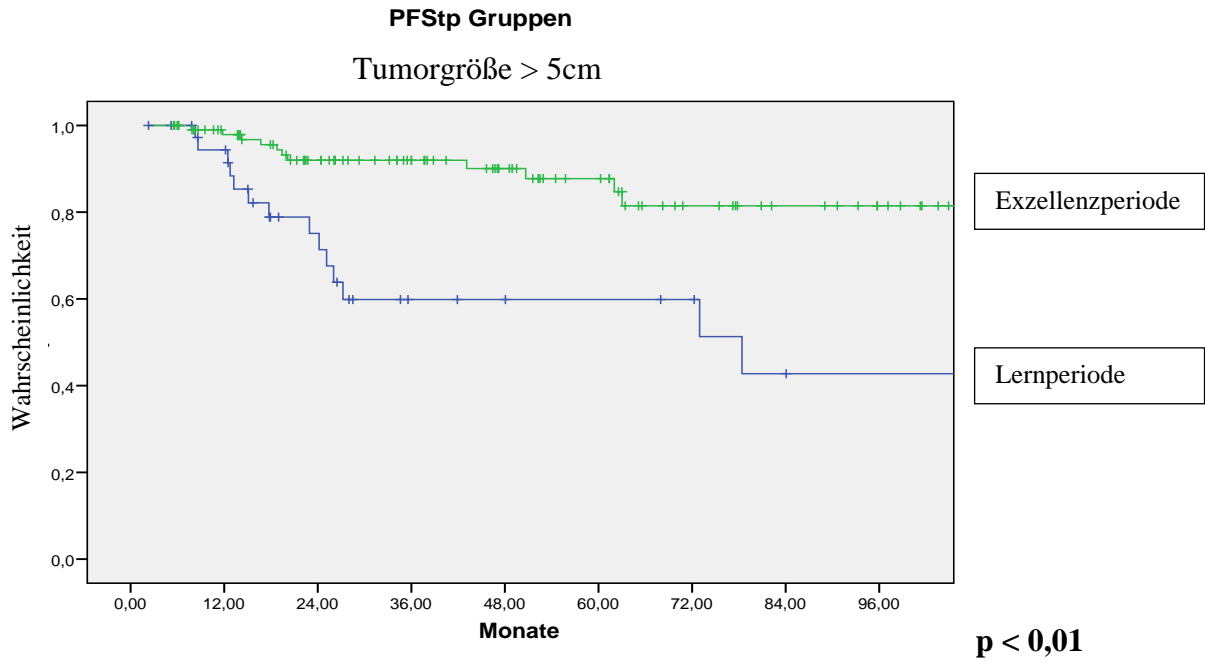


Abbildung 6a: Progressionsfreies Überleben, Becken
Gesamtgruppe

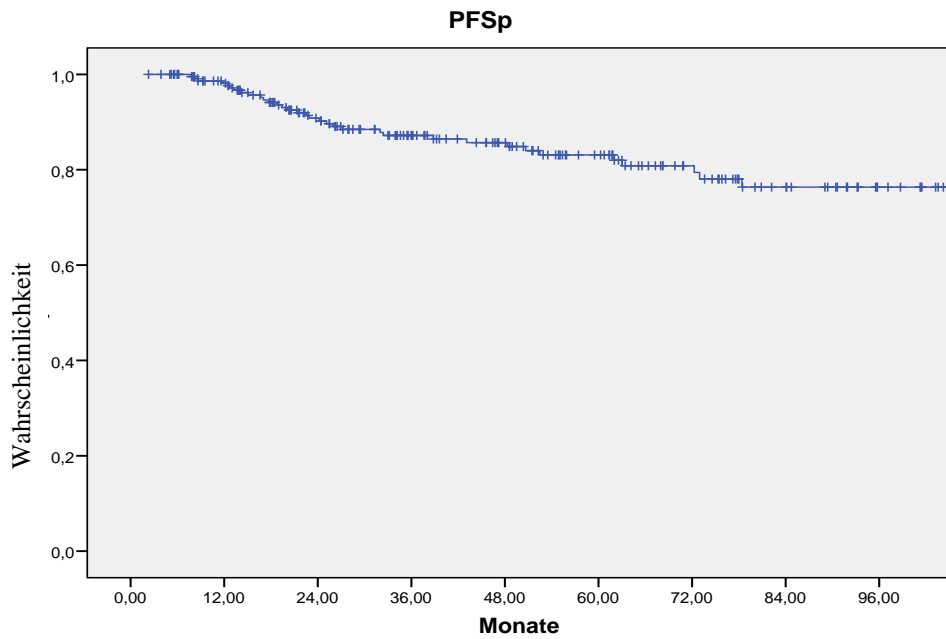


Abbildung 6b: Progressionsfreies Überleben, Becken
nach Gruppen

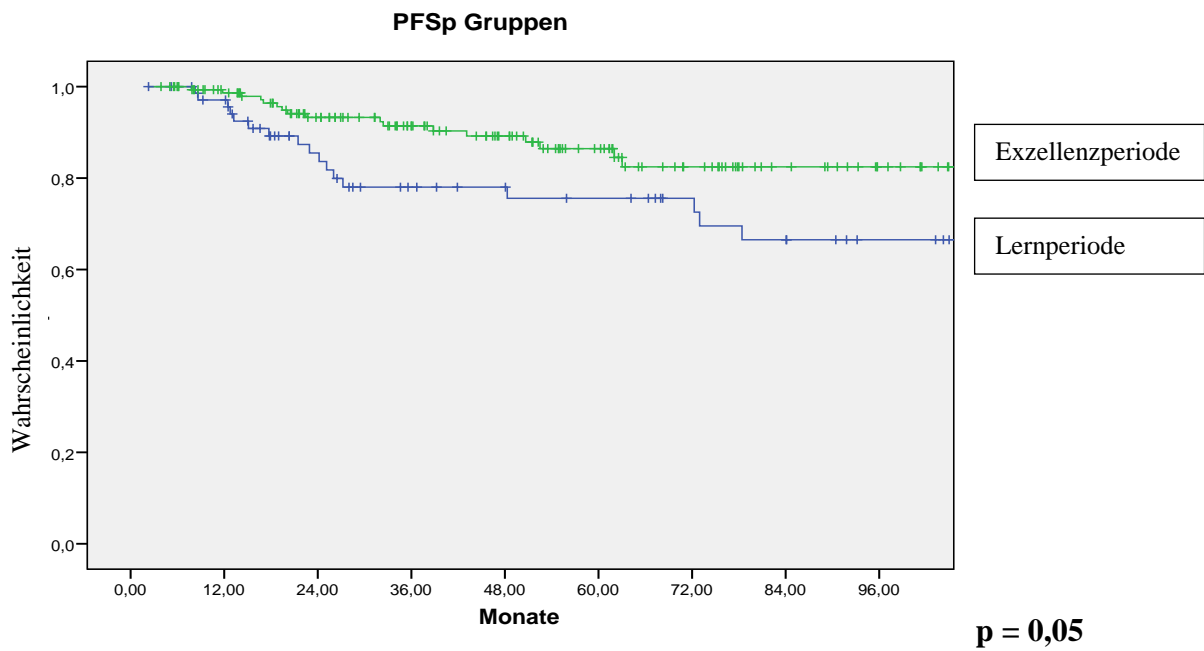


Abbildung 6c: Progressionsfreies Überleben, Becken
für Tumoren > 5 cm, unterteilt nach Gruppen

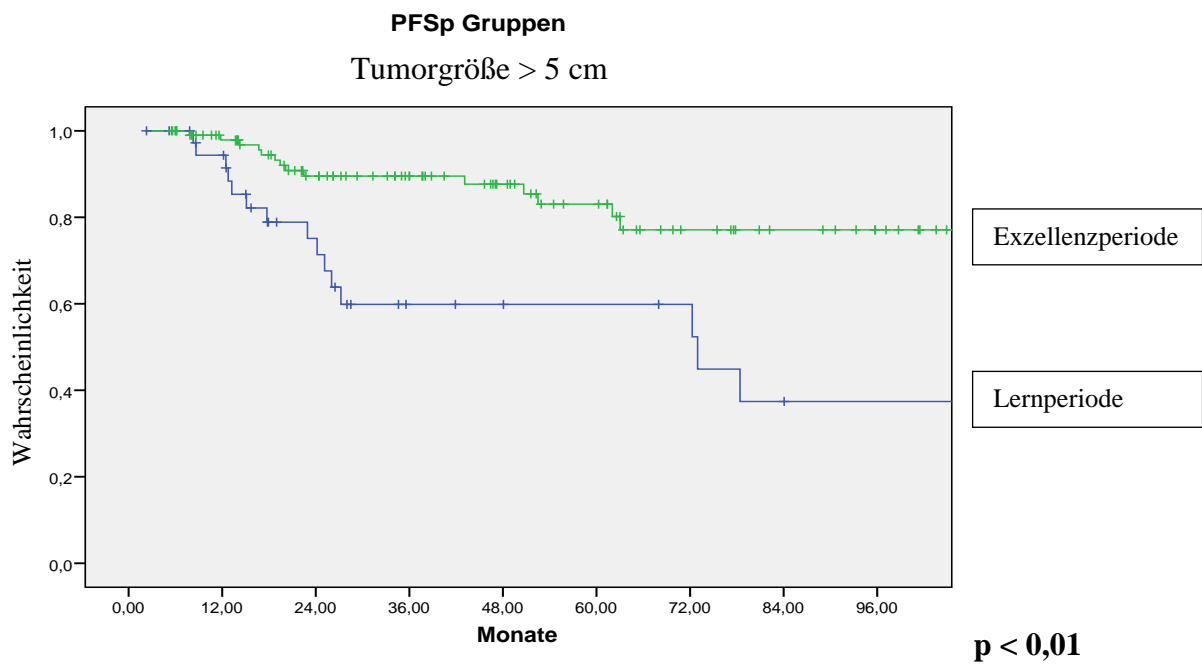


Abbildung 7: Progressionsfreies Überleben, Fernmetastasen

Gesamtgruppe

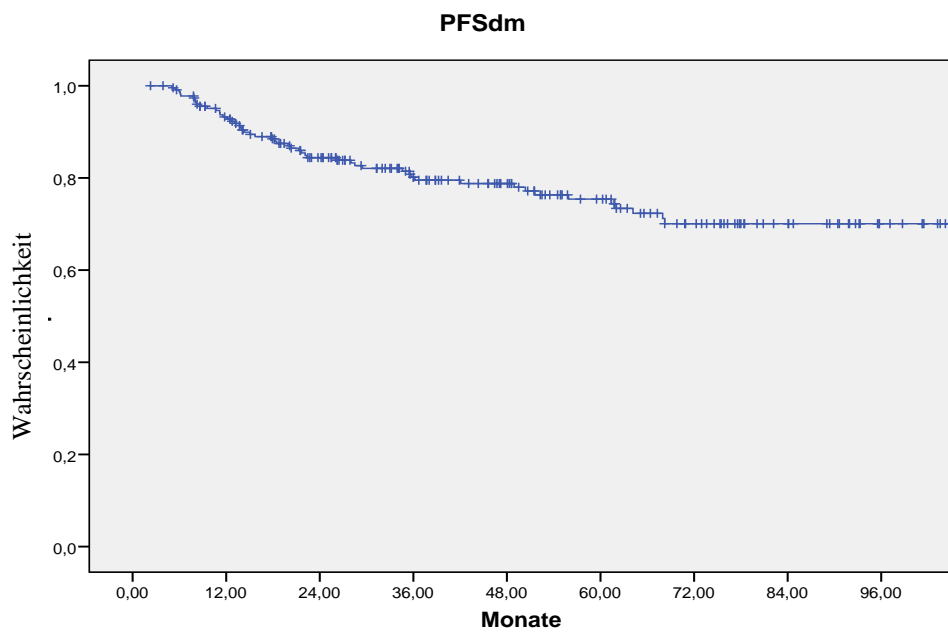


Abbildung 8a: Progressionsfreies Überleben, gesamt

Gesamtgruppe

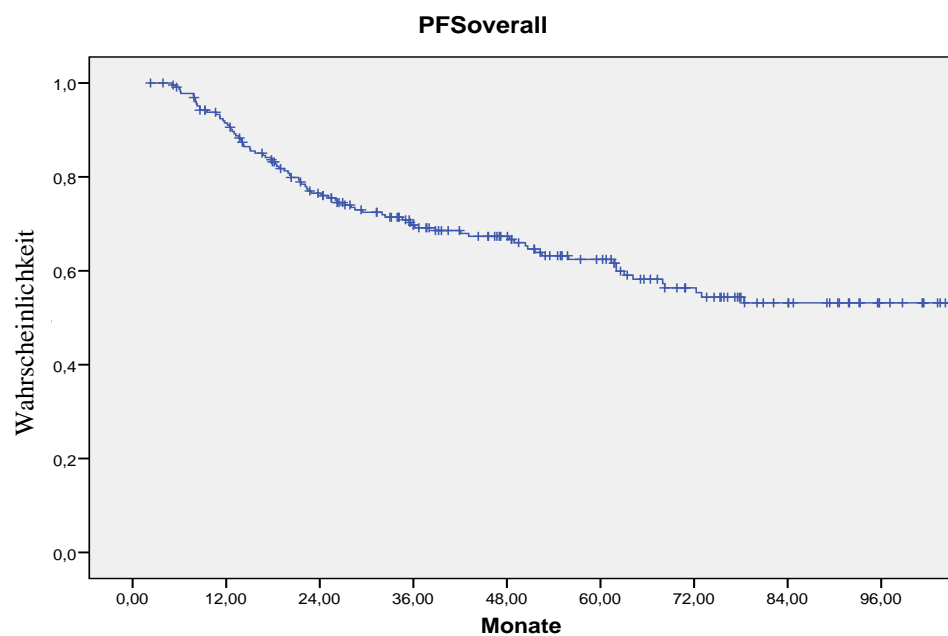
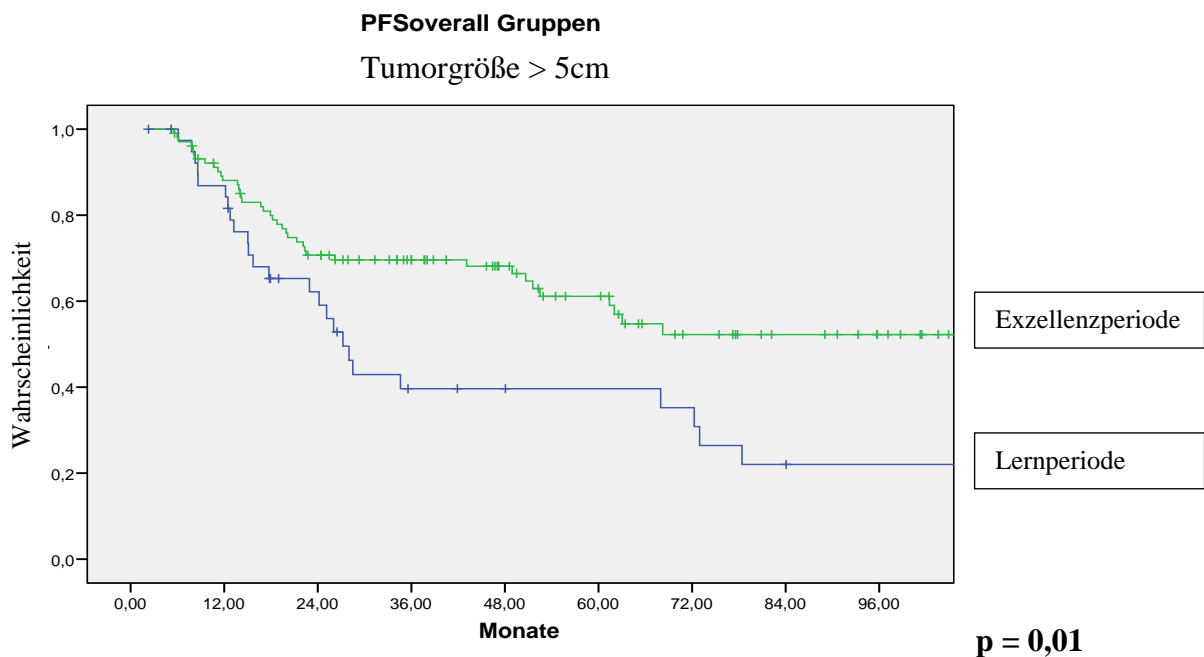


Abbildung 8b: Progressionsfreies Überleben, gesamt

für Tumoren > 5 cm, unterteilt nach Gruppen



3.8.2 Späte Schwere Nebenwirkungen

Zur Vereinfachung der Betrachtung und um genügend große Fallzahlen zu erreichen, wurden die späten Nebenwirkungen in leichte Nebenwirkungen (Grad 1 und 2 nach LENT SOMA) und schwere Nebenwirkungen (Grad 3 und 4) aufgeteilt. Die Details zu den leichten Nebenwirkungen sind der entsprechenden Tabelle zu entnehmen. Im folgenden Text wird detailliert auf die schweren Nebenwirkungen eingegangen.

3.8.2.1 Nebenwirkungen an der Blase

Betrachtet man die Blase, so blieben 186 Patientinnen ohne späte Nebenwirkungen (81 %). Sechs Patientinnen hatten schwere späte Nebenwirkungen (3 %, Tabelle 22: Nebenwirkungen Blase). In der Lernperiode verspürte eine Patientin Dranginkontinenz, die auch nach mehreren Monaten nicht verschwand, was als Grad 3 Nebenwirkung zählte (1 %) und zwei Patientinnen brauchten einen Pouch (nach Zystitis), was mit Grad 4 eingestuft wurde (3 %). In der Exzellenzperiode entwickelten drei Patientinnen Nebenwirkungen mit Grad 3 (2 %). Dies entsprach Harninkontinenzen, die zum einen dauerhaft Einlagen benötigten und zum anderen auf Grund ihrer Persistenz und Permanenz als Grad 3 eingestuft wurden.

Insgesamt traten also an schweren späten Nebenwirkungen in der Gesamtgruppe vier Nebenwirkungen mit Grad 3 (absolut 2 %, aktuarisch 1 % nach 3 Jahren) und zwei Nebenwirkungen mit Grad 4 auf (absolut 1 %, aktuarisch 1 % nach 3 Jahren). Das aktuarische Risiko nach 3 Jahren, eine schwere späte Nebenwirkung entwickelt zu haben, lag für die gesamte Gruppe somit bei 3 %. Zwei Patientinnen mit Grad 3 Nebenwirkungen an der Blase erlitten diese erst später als nach 3 Jahren.

Die leichten Nebenwirkungen an der Blase in der Lernperiode sind signifikant geringer als in der Exzellenzperiode (6 vs. 31 bzw. 8 % vs. 20 %, $p = 0,001$).

Tabelle 22: Nebenwirkungen Blase

LENT/SOMA Grad Blase	Gesamtgruppe 1998-2008		Lernperiode 1998-2000		Exzellenzperiode 2001-2008	
	n	%	n	%	n	%
gesamt	229		73		156	
0	186	81	64	88	122	78
1	21	9	2	3	19	12
2	16	7	4	5	12	8
3	4	2	1	1	3	2
4	2	1	2	3	0	0

3.8.2.2 Nebenwirkungen am Rektum

Das Rektum betreffend blieben insgesamt 205 Patientinnen ohne späte Nebenwirkungen (90 %) und sieben Patientinnen erlitten schwere späte Nebenwirkungen (3 %, Tabelle 23: Nebenwirkungen Rektum). Bei zwei Patientinnen der Lernperiode traten transrektale Blutungen auf, die Transfusionen nötig machten, was mit Grad 3 nach LENT SOMA eingestuft wurde (3 % der Lernperiode). In der Exzellenzperiode traten ebenfalls zwei Nebenwirkungen mit Grad 3 auf (1 % der Exzellenzperiode), welche rektalen transfusionspflichtigen Blutungen entsprachen. Außerdem benötigten drei Patientinnen eine Stomaanlage, was mit Grad 4 eingestuft wurde (2 %): zwei Patientinnen bei rektovaginaler Fistelbildung (eine davon auf Grund eines Ulkus von 3 - 4 cm Durchmesser im Rektum), die dritte bei Rektumperforation.

Am Rektum traten also bei vier Patientinnen Nebenwirkungen mit Grad 3 (absolut 2 %, aktuarisch nach 3 Jahren 2 %) und bei drei Patientinnen Nebenwirkungen mit Grad 4 (absolut 1 %, aktuarisch nach 3 Jahren 2 %) auf. Der aktuarische Wert für das Auftreten einer schweren Nebenwirkung nach 3 Jahren lag damit bei 4 %, wobei alle schweren späten Nebenwirkungen am Rektum traten innerhalb der ersten 3 Jahre auftraten.

Tabelle 23: Nebenwirkungen Rektum

LENT SOMA Grad Rektum	Gesamtgruppe 1998-2008		Lernperiode 1998-2000		Exzellenzperiode 2001-2008	
	n	%	n	%	n	%
gesamt	229		73		156	
0	205	90	67	92	138	88
1	8	3	1	1	7	4
2	9	4	3	4	6	4
3	4	2	2	3	2	1
4	3	1	0	0	3	2

3.8.2.3 Nebenwirkungen am Darm

Zweihundert fünfzehn Patientinnen blieben ohne Nebenwirkungen am Darm (94 %, Tabelle 24: Nebenwirkungen Darm). Bei 2 Patientinnen der Lernperiode (1 % der Gesamtgruppe, 3 % der Lernperiode) sind Nebenwirkungen am Colon sigmoideum mit Grad 4 vermerkt. Bei beiden Patientinnen kam es zu einer Perforation des Sigmoids. Dies war bei der einen Patientin auf Grund einer Strahlenfibrose, bei der anderen auf Grund einer Strahlenkolitis der Fall.

Die schweren späten Nebenwirkungen betrafen somit als Grad 4 Nebenwirkungen 1 % der Gesamtgruppe (2 Ereignisse). Die aktuarischen Werte für die Gesamtgruppe an schweren späten Nebenwirkungen liegen nach 3 Jahren bei 1 %. Beide Nebenwirkungen traten innerhalb der ersten 6 Monate auf.

Tabelle 24: Nebenwirkungen Darm

LENT SOMA Grad Darm	Gesamtgruppe 1998-2008		Lernperiode 1998-2000		Exzellenzperiode 2001-2008	
	n	%	n	%	n	%
gesamt	229		73		156	
0	215	94	64	89	150	96
1	7	3	4	6	3	2
2	5	2	2	3	3	2
3	0	0	0	0	0	0
4	2	1	2	3	0	0

3.8.2.4 Nebenwirkungen an der Vagina

An der Vagina hatten 37 Patientinnen keinerlei Spätfolgen der Bestrahlung (16 % der Gesamtgruppe), sieben Patientinnen wiesen schwere späte Nebenwirkungen auf (3 %; Tabelle 25: Nebenwirkungen Vagina). Vier Patientinnen der Lernperiode zeigten Grad 3 Nebenwirkungen (5 % der Lernperiode). Bei allen war die Scheide obliteriert, ohne dass man die Synechien wieder lösen konnte. In der Exzellenzperiode entstanden zwei Grad 3 Nebenwirkungen (1 % der Exzellenzperiode): beide Patientinnen wiesen eine bis ins untere Drittel verkürzte Scheide auf, die leicht auf Kontakt blutete. Nebenwirkungen mit Grad 4 zeigten sich bei einer Patientin (1 % der Exzellenzperiode) mit einer kompletten Vaginalobliteration.

Insgesamt also erlitten sechs Patientinnen Nebenwirkungen, die als Grad 3 vermerkt wurden (3 % der Gesamtgruppe, aktuarisch nach 3 Jahren 2 %) und eine Patientin erlitt Nebenwirkungen an der Vagina, die als Grad 4 eingestuft wurde (0,4 % der Gesamtgruppe, aktuarisch nach 3 Jahren 0 %). Damit lag das Risiko, innerhalb von 3 Jahren eine schwere späte Nebenwirkung an der Vagina zu entwickeln bei 2 %. Drei der Grad 3 Nebenwirkungen und die Grad 4 Nebenwirkung traten dabei aber außerhalb der 3 Jahre auf. Bei zwei Patientinnen konnten keine Nebenwirkungen an der Vagina evaluiert werden (1 % der Gesamtgruppe). Bei beiden lag eine rektovaginale Fistel vor, bei einer Patientin auf Grund ihres Tumorprogresses, bei einer anderen auf Grund einer Nebenwirkung am Rektum.

Tabelle 25: Nebenwirkungen Vagina

LENT SOMA Grad Vagina	Gesamtgruppe 1998-2008		Lernperiode 1998-2000		Exzellenzperiode 2001-2008	
	n	%	n	%	n	%
gesamt	227		73		154	
0	37	16	14	19	23	15
1	117	51	33	45	84	54
2	66	29	22	30	44	28
3	6	3	4	5	2	1
4	1	0,4	0	0	1	1

3.8.3 Überleben

Einhundert und neun Patientinnen der Gesamtgruppe lebten zum Untersuchungszeitpunkt im Januar 2011 (48 % der Gesamtgruppe), wobei 104 Patientinnen ohne Tumor (45 % der Gesamtgruppe, 95 % der Lebenden) und fünf mit ihrem Tumor lebten (2 % der Gesamtgruppe, 5 % der Lebenden). Einhundert und zwanzig Patientinnen des behandelten Kollektivs starben. Das macht 52 % der Gesamtgruppe aus. Dabei starben 82 auf Grund der Grunderkrankung (36 % der Gesamtgruppe, 68 % der Gestorbenen) und 38 aus anderen Ursachen (17 % der Gesamtgruppe, 32 % der Gestorbenen). (Tabelle 26: Überleben).

Tabelle 26: Überleben (bis Januar 2011)

Status	Gesamtgruppe 1998-2008		Lernperiode 1998-2000		Exzellenzperiode 2001-2008		Vergleichsgruppe 2001-2003	
	n	%	n	%	n	%	n	%
gesamt	229		73		156		72	
lebt	109	48	19	26	90	58	33	46
tot	120	52	54	74	66	42	39	54
lebt gesund	104	45	18	25	86	55	31	43
lebt mit Tumor	5	2	1	1	4	3	2	3
Tod tumorbedingt	82	36	33	45	49	31	28	39
Tod anderer Ursache	38	17	21	29	17	11	11	15

Im SPSS errechneten sich für die gesamte Gruppe aktuarische Werte nach 3 Jahren (Tabelle 27: aktuarisches Überleben, Gesamtgruppe) für das Krebspezifische Überleben (CSS) von 70 % und für das Gesamtüberleben (OS) von 62 % nach 3 Jahren.

Tabelle 27: aktuarisches Überleben, Gesamtgruppe (Januar 2011)

Gesamt- gruppe	CSS			OS		
	n events	n total	%	n events	n total	%
	82	229	70	120	229	62
≤ 5 cm	20	86	83	41	86	74
> 5 cm	62	143	62	79	143	54

CSS=cancer specific survival

OS=overall survival

Von den Patientinnen der Lernperiode waren 19 im Januar 2011 am Leben (26 %): 18 Patientinnen lebten gesund (25 %) und eine Patientin lebte mit ihrer Grunderkrankung (1 %). Vierundfünfzig Patientinnen starben (74 %), wobei 33 Patientinnen der Gruppe am Zervixkarzinom (45 %) und 21 an anderen Ursachen verstarben (29 %).

In der Exzellenzperiode lebten zum Untersuchungszeitpunkt 90 Patientinnen (58 % der Exzellenzperiode); 86 lebten gesund (55 %) und 4 lebten mit Krankheit (3 %). Sechsendsechzig Patientinnen waren verstorben (42 %), wobei 49 an der Grundkrankheit verstarben (31 %), 17 aus anderen Gründen (11 %).

Aus der Vergleichsgruppe waren 33 Patientinnen am Leben (46 %), davon 31 gesund (43 %) und 2 mit Tumor (3 %). Neununddreißig Patientinnen starben (54 %): 28 durch ihre Tumorerkrankung (39 %) und 11 Patientinnen aus anderen Gründen (15 %).

Aktuarisch ergaben sich nach 3 Jahren zwischen den beiden Perioden signifikante Unterschiede im Gesamtüberleben, aber nicht im Krebspezifischen Überleben (OS: 50 % Lernperiode vs. 68 % Exzellenzperiode, $p = 0,01$, siehe Tabelle 28: aktuarisches Überleben nach 3 Jahren, Gruppenvergleich).

Bei der Unterteilung nach dem initialen Tumordurchmesser (≤ 5 cm vs. > 5 cm) ergaben sich bei den kleinen Tumoren keine signifikanten Unterschiede zwischen Lern- und Exzellenzperiode nach 3 Jahren. Bei den großen Tumoren waren signifikante Unterschiede sowohl im Krebspezifischen als auch im Gesamtüberleben ersichtlich (CSS: 40 % vs. 70 %, $p < 0,01$ und OS: 28 % vs. 65 %, $p < 0,01$).

Tabelle 28: aktuarisches Überleben nach 3 Jahren, Gruppenvergleich

	Lernperiode 1998-2000			Exzellenzperiode 2001-2008			p	Vergleichsgruppe 2001-2003			p
	n events	n total	%	n evts	n totl	%		n evts	n ttl	%	
CSS	33	73	61	49	156	75		28	72	72	
≤ 5 cm	8	33	84	12	53	83		9	34	83	
> 5 cm	25	40	40	37	103	70	$< 0,001$	19	38	62	
OS	54	73	50	66	156	68	0,01	39	72	63	
≤ 5 cm	19	33	73	22	53	72		18	34	69	
> 5 cm	35	40	28	44	103	65	$< 0,001$	21	38	58	$< 0,001$

CSS=cancer specific survival

OS=overall survival

Nicht signifikante p-Werte sind nicht angegeben

In der Signifikanztestung zwischen kleinen und großen Tumoren (siehe Tabelle 29) zeigten sich in der Gesamt- und in der Lernperiode sowohl im Krebspezifischen als auch im Gesamtüberleben Unterschiede (Lernperiode: CSS: 84% kleine Tumoren vs. 40 % große Tumoren, $p < 0,001$; OS 73 % vs. 28 %, $p < 0,001$). In der Exzellenzperiode waren diese signifikanten Unterschiede nicht mehr zu sehen (CSS: 83 % kleine Tumoren vs. 70 % große Tumoren, $p = 0,06$; OS: 72 % vs. 65 %, $p = 0,5$).

Tabelle 29: aktuarisches Überleben nach 3 Jahren, Tumorgrößenvergleich

	Gesamtgruppe 1998-2008			Lernperiode 1998-2000			Exzellenzperiode 2001-2008			Vergleichsgruppe 2001-2003		
	n events	n total	%	n evts	n ttl	%	n evts	n ttl	%	n evts	n ttl	%
CSS	82	229	70	33	73	61	49	156	75	28	72	72
≤ 5 cm	20	86	83	8	33	84	12	53	83	9	34	83
> 5 cm	62	143	62	25	40	40	37	103	70	19	38	62
p	< 0,001			< 0,001								
OS	120	229	62	54	73	50	66	156	68	39	72	63
< 5 cm	41	86	74	19	33	73	22	53	72	18	34	69
> 5 cm	79	143	54	35	40	28	44	103	65	21	38	58
p	0,02			< 0,001								

CSS=cancer specific survival

OS=overall survival

Nicht signifikante p-Werte sind nicht angegeben

Abbildungen 9 und 10 zeigen die Kaplan-Meier-Kurven des Überlebens (Januar 2011):

Abbildung 9a: Krebspezifisches Überleben

Gesamtgruppe

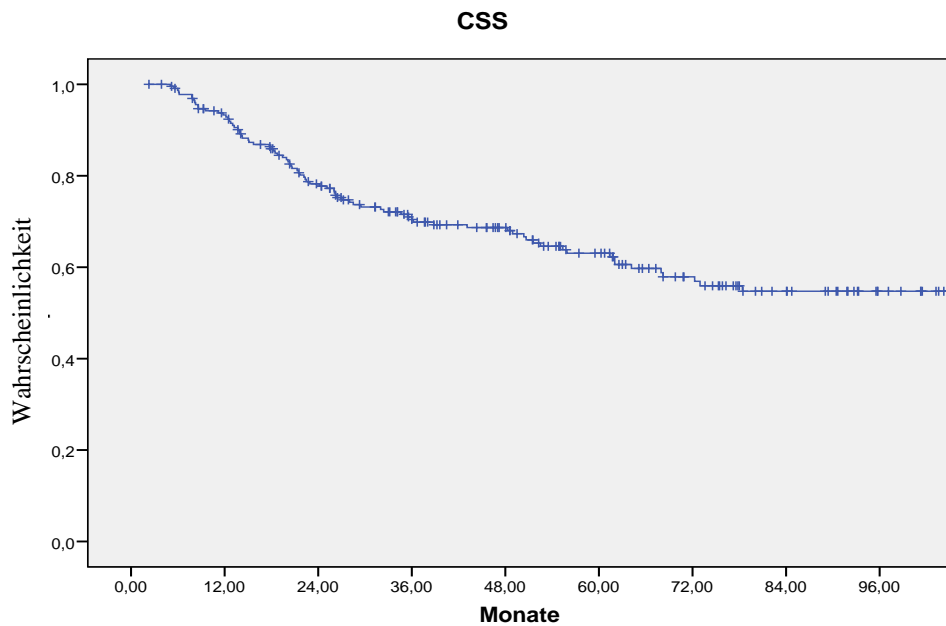


Abbildung 9b: Krebsspezifisches Überleben

für Tumoren > 5 cm, unterteilt nach Gruppen

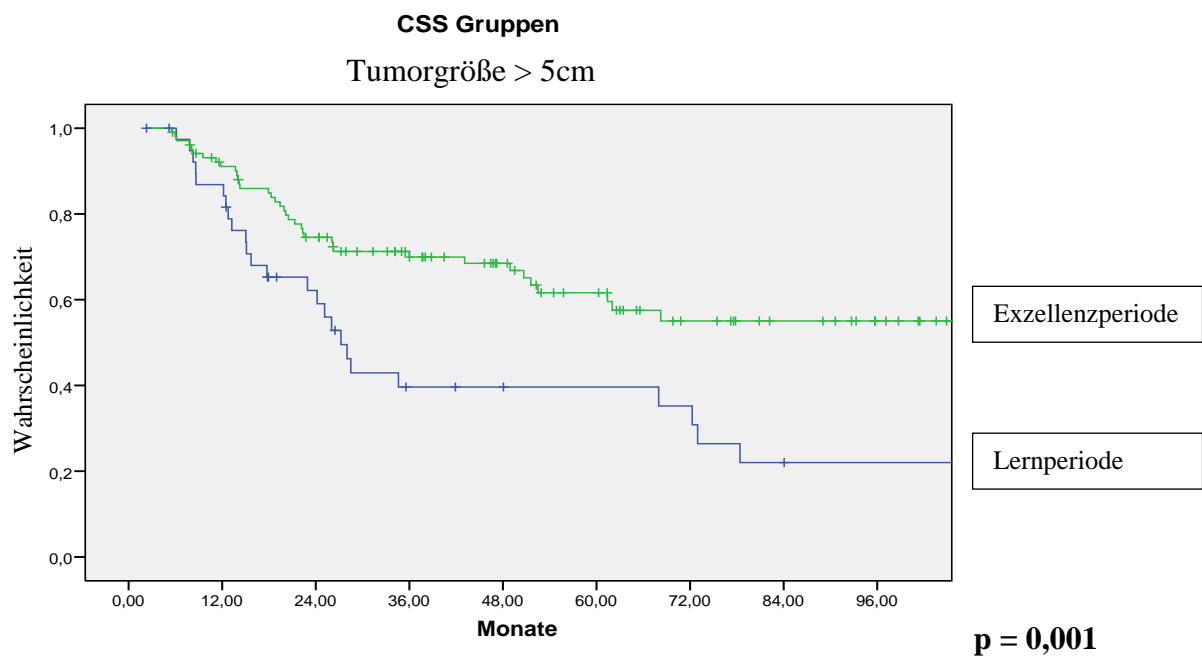


Abbildung 10a: Gesamtüberleben

Gesamtgruppe

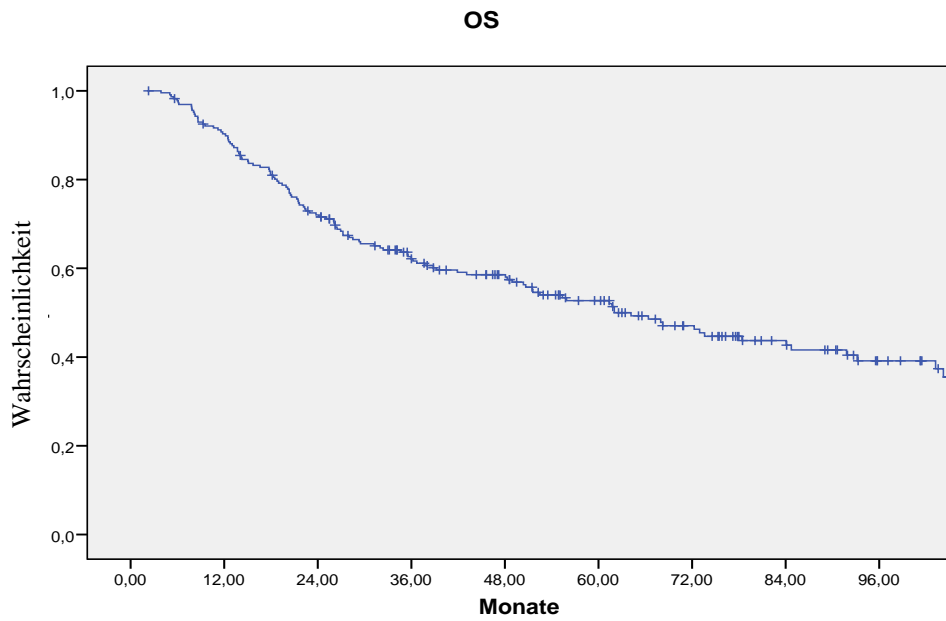
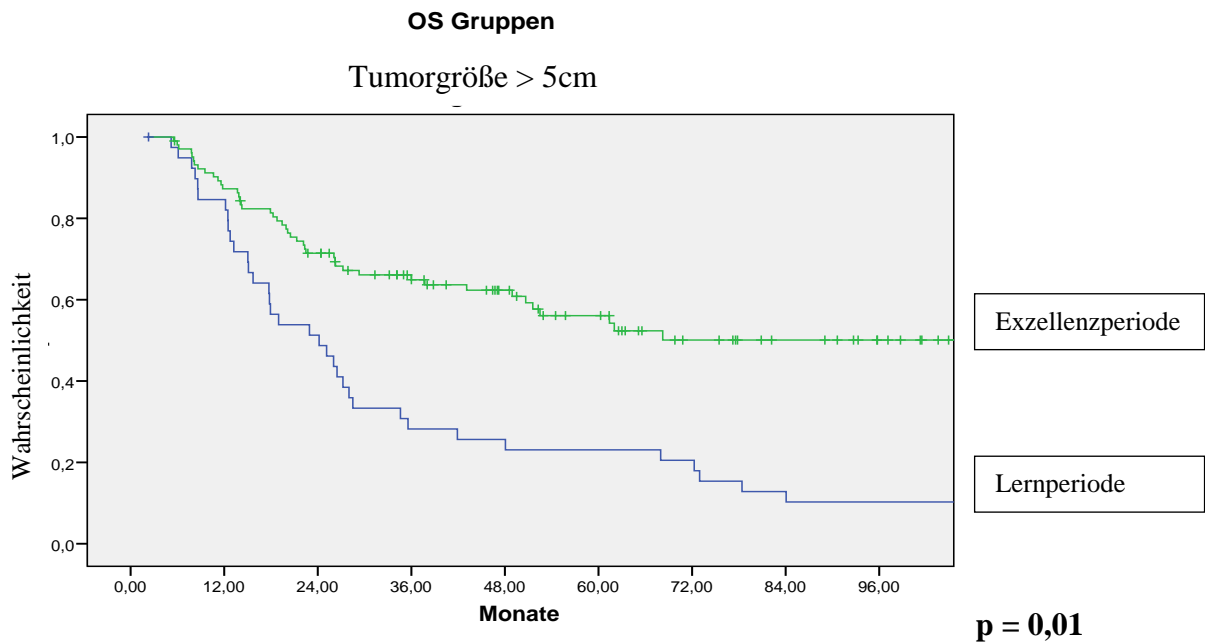


Abbildung 10b: Gesamtüberleben

für Tumoren > 5 cm unterteilt nach Gruppen



4. Diskussion

Die MRT-gestützte 3D-Brachytherapie hat sich in den letzten Jahren als neues Therapiekonzept in der Behandlung von Patientinnen mit Zervixkarzinom in spezialisierten Zentren etabliert. Die Innovation der MRT-gestützten 3D-Brachytherapie liegt in der genauen anatomischen Darstellung der Zielstrukturen durch die MRT. Die differenziertere Darstellung der Weichteilstrukturen im MRT gegenüber dem CT macht es möglich, alle Zielstrukturen, vor allem das Hochrisiko-Zielvolumen (HR CTV), sehr exakt gegenüber der Umgebung abzugrenzen (Dimopoulos et al. 2006). In jeder Brachytherapiesitzung haben die umgebenden Organe eine andere Position und der Tumor zerfällt durch die Behandlung. Durch eine MRT-Bildgebung und Einzeichnung aller Strukturen vor jeder Behandlung werden also zwei Ziele erreicht: zum einen deckt man den Tumor optimal mit einer tumoriziden Strahlendosis ab (De Brabandere et al. 2007, Lindegaard et al. 2007) und zum anderen minimiert man das Risiko von Spätschäden durch eine Überbelastung der umgebenden Organe (OAR: organs at risk). Durch entsprechende Planungsprogramme wird anhand der Dosis-Volumen-Histogramm-Parameter (DVH-Parameter) eine genaue Angabe, Berechnung und Anpassung der Dosis ermöglicht, die auf den Tumor und seine Umgebung einwirkt (eingeführt durch die GYN-GEC/ESTRO Gruppe: Haie-Meder et al. 2004, Pötter et al. 2006). Zusätzlich wird der von dem Planungsprogramm entworfene Plan noch manuell angepasst. Dies geschieht auf Basis der Angaben der DVH-Parameter: D_{90} für die Zielvolumina und D_{2cc} für die angrenzenden Organe. Eine Bestätigung der prädiktiven Aussagekraft dieser Werte wurde in mehreren Studien erbracht (Dimopoulos, Lang et al. 2009, Georg, Pötter et al. 2011). Ziel ist es, die Grenzdosen (umgerechnet in die biologisch wirksame Dosis EQD₂) der angrenzenden Organe nicht zu überschreiten (d.h. ≤ 75 Gy für das Rektum, ≤ 100 Gy für die Blase, Georg, Lang et al. 2011) und im Hochrisiko-Zielvolumen (HR CTV) eine biologisch wirksame Dosis ≥ 85 Gy zu erreichen (Dimopoulos, Pötter et al. 2009).

Der MRT-gestützten 3D-Brachytherapie liegt ein hoher Aufwand zu Grunde, materiell (MRT, Planungsprogramme) wie personell (Physiker, PTA, ein interdisziplinäres Ärzteteam). Für die Patientinnen bedeutet die Brachytherapie eine erhebliche psychische Belastung, was ein Team von Psychologen erfordert. In vorangegangenen Studien konnte gezeigt werden, dass sich erhebliche Vorteile bezüglich der Tumorkontrolle und des Überlebens erreichen lassen (Pötter et al. 2007, Dimopoulos et al. 2009). Die hier vorliegende Studie soll diese Ergebnisse anhand eines größeren Patientenguts untermauern.

Wir haben gezeigt, dass bei einer D90 von $89 \text{ Gy} \pm 16 \text{ Gy}$ exzellente Ergebnisse für die lokale Kontrolle erzielt wurden. Das Progressionsfreie Überleben (PFS) für das kleine Becken, also die lokale Kontrolle, lag bei 90 % nach 3 Jahren. Die Kontinuierliche Vollständige Remission für das kleine Becken (CCRtp) lag bei 92 %. Dabei konnte nachgewiesen werden, dass die D90 im HR CTV, also die Dosis, die 90 % des Volumens des Hochrisiko-Zielvolumens erhalten hat, in der Exzellenzperiode (2001-2008) gegenüber der Lernperiode (1998-2000) signifikant erhöht wurde ($92 \pm 15 \text{ Gy}$ vs. $81 \pm 16 \text{ Gy}$, $p < 0,001$).

Für kleine Tumoren blieben die Ergebnisse ohne signifikanten Unterschied exzellent (PFStp: 100 % in der Exzellenzperiode und CCRtp: 98 % in der Lernperiode). Dimopoulos et al. zeigten bereits, dass die D90 hier keinen signifikanten Einfluss auf die lokale Kontrolle hat (Dimopoulos, Pötter et al. 2009).

Bei den großen Tumoren allerdings ist eine enorme Verbesserung in der Exzellenzperiode aufgetreten (PFStp: 92 % in der Exzellenzperiode vs. 60 % in der Lernperiode, $p = 0,001$ und CCRtp: 95 % vs. 67 %, $p < 0,001$). Ähnlich gute Resultate für fortgeschrittene Zervixkarzinome konnten vor der Einführung der MRT-gestützten Brachytherapie in der Literatur noch nicht veröffentlicht werden (Gerbault et al. 2002). Diese signifikante Verbesserung zeigt weiterhin, dass eine höhere D90 zu einer besseren lokalen Tumorkontrolle bei Tumoren $> 5 \text{ cm}$ führt.

Es ist allgemein bekannt, dass die Tumorgöße bei Diagnosestellung mit der stärkste Prädiktor für den Tumorprogress und somit auch für das Überleben der Patientin ist. In der Lernperiode sind deutliche Unterschiede in der lokalen Kontrolle und dem Überleben zwischen Patientinnen mit kleinen Tumoren ($\leq 5 \text{ cm}$) und Patientinnen mit großen Tumoren ($> 5 \text{ cm}$) zu erkennen (PFStp: 100 % bei Patientinnen mit kleinen Tumoren vs. 60 % bei Patientinnen mit großen Tumoren, $p = 0,01$; CCRtp: 100 % vs. 67 %, $p = 0,01$; CSS: 84 % vs. 40 %, $p < 0,001$; OS: 73 % vs. 28 %, $p < 0,001$). Diese signifikanten Unterschiede finden sich in der Exzellenzperiode größtenteils nicht mehr (CCRtp: 97 % bei Patientinnen mit kleinen Tumoren vs. 95 % bei Patientinnen mit großen Tumoren, $p = 0,12$; CSS: 83 % vs. 70 %, $p = 0,06$; OS: 72 % vs. 65 %, $p = 0,5$). Allerdings bleibt beim Progressionsfreien Überleben für das kleine Becken, also der lokalen Kontrolle, der signifikante Unterschied in der Gesamtgruppe zwischen kleinen und großen Tumoren bestehen (PFStp: 100 % kleine Tumoren vs. 92 % große Tumoren, $p = 0,04$), wobei natürlich immer noch die signifikante Verbesserung der großen Tumoren der Exzellenzperiode zur Lernperiode deutlich ist

(PFStp: 92 % Exzellenzperiode vs. 60 % Lernperiode, $p = 0,001$). Man kann also bis auf diese Ausnahme die Aussage treffen, dass die MRT-gestützte 3D-Brachytherapie den Prädiktor „Tumorgröße“ in der Behandlung aufhebt: Durch die MRT-gestützte 3D-Brachytherapie erhalten Patientinnen mit großen Tumoren eine genau so gute Überlebenschance wie Patientinnen mit kleinen Tumoren.

Weiterhin ist anzumerken, dass sich das Überleben der Patientinnen mit der neuen Therapie verbessert. Im Gesamtüberleben hat sich das Überleben der Gesamtgruppe in der Exzellenzperiode gegenüber der Lernperiode signifikant verbessert (68 % vs. 50 %, $p = 0,01$), die Verbesserungen in den Gruppen wurden weiter oben im Text genannt. Insgesamt fällt sogar auf, dass die mittleren und medianen Nachbeobachtungszeiten aus der Exzellenzperiode länger sind als die der Lernperiode, obwohl die Lernperiode weiter zurück liegt. Dies ein längeres Überleben der Patientinnen der Exzellenzperiode. Das Resultat der MRT-gestützten 3D-Brachytherapie schlägt sich also auch in einem längeren Überleben der Patientinnen nieder.

Gleichzeitig ist die Morbidität durch späte Nebenwirkungen der Bestrahlung der behandelten Patientinnen gering (aktuarische Werte nach 3 Jahren: Blase 3 %, Rektum 4 %, Darm 1 %, Vagina 2 %). Für die Behandlung von Zervixkarzinomen wusste man, dass die Gesamtdosis der Behandlung (Teletherapie + Brachytherapie) der Faktor mit der höchsten Signifikanz für das Entstehen von Nebenwirkungen ist (Perez et al. 1984). Georg et al. konnten zeigen, dass das D_{2cc} , die minimale Dosis, die auf die 2cm^3 des am meisten bestrahlten Gewebes einwirkten, ein guter prädiktiver Parameter für das Entstehen von Nebenwirkungen ist (Georg, Lang et al. 2011). Sie zeigten in einer multivariaten Analyse auch, dass keine der unabhängigen Variablen Tumorstadium, Patientinnenalter oder Chemotherapie einen signifikanten Einfluss auf die klinischen Nebenwirkungen nach LENT SOMA hat. De Brabandere et al. belegen, dass durch die genaue Auswertung des MRT bei gleichzeitiger Steigerung der D_{90} im HR CTV die Dosen in den gefährdeten Organen gesenkt werden können (De Brabandere et al. 2007). In den hier vorliegenden Daten konnten keine signifikanten Änderungen in der Häufigkeit der schweren Nebenwirkungen festgestellt werden.

Auffällig war allerdings eine signifikante Häufung der leichten Nebenwirkungen (Grad 1 und 2) in der Blase bei Patientinnen der Exzellenzperiode. Lindegaard et al. zeigten im Vergleich mit unseren Patientinnen, die bis 2003 behandelt worden waren (also Lernperiode + Vergleichsgruppe), eine signifikant niedrigere Strahlendosis im D_{2cc} der Blase. Dabei lagen

aber sowohl eine andere Bestrahlungstechnik (HDR in Wien vs. PDR in Aarhus) als auch eine andere Blasenfüllung vor (50 - 100 ml Füllung in Wien vs. offener Katheter in Aarhus). Für die Werte im D_{2cc} der Blase konnten Georg et al. zwar einen Zusammenhang finden, der aber für Grad 1-Nebenwirkungen nicht signifikant war (Georg, Pötter et al. 2011): In dieser Arbeit wird die prädiktive Aussagekraft des D_{2cc} Wertes der Blase vorerst nur für schwere späte Nebenwirkungen belegt.

Um die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zusammenzufassen konnten wir zeigen, dass die MRT-gestützte 3D-Brachytherapie einen exzellenten Therapieerfolg aufweist. Durch eine aufwendige Planung der Dosisverteilung werden hohe Dosen im Tumor ($D_{90} = 89$ Gy) erreicht, was in hervorragender lokaler Kontrolle resultiert (90 % für die Gesamtgruppe). Schwere späte Nebenwirkungen bleiben dabei gering (aktuarisch nach 3 Jahren unter 4 %). Mit keiner anderen Therapie haben Patientinnen mit Zervixkarzinom eine so gute Prognose. Patientinnen mit großen Tumoren wird dabei eine ebenso große Chance geboten, wie Patientinnen mit kleinen Tumoren. Insgesamt konnte das Überleben der Patientinnen signifikant verlängert werden.

Um diese Daten weiter zu untermauern und prospektiv zu belegen, wurde eine europäische Studie über MRT-gestützte Brachytherapie in lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinomen (EMBRACE) initiiert, die vom gyn-GEC-ESTO Netzwerk durchgeführt wird.

5. Zusammenfassung

Hintergrund

1998 wurde in Wien die MRT-gestützte 3D-Brachytherapie in das Behandlungskonzept des Zervixkarzinoms eingeführt. In mehreren vorangegangenen Studien wurde die Überlegenheit dieser Behandlungsform gegenüber der herkömmlichen Brachytherapie gezeigt (Pötter et al. 2007, Dimopoulos et al. 2009). In die aktuelle Studie wurden Patientinnen eingeschlossen, die von 1998 bis einschließlich 2008 an der Universitätsklinik für Strahlentherapie der Medizinischen Universität Wien im Allgemeinen Krankenhaus Wien behandelt wurden. Es sollten die Ergebnisse der MRT-gestützten 3D-Brachytherapie im Hinblick auf die lokale Kontrolle und Spätnebenwirkungen belegt werden. Im Gegensatz zu früheren Studien wurde mit einem größeren Patientengut gearbeitet.

Material und Methoden

Seit 2001 beinhaltet die MRT-gestützte 3D-Brachytherapie systematische Konzepte für das klinische Zielvolumen (HR CTV) und die Risikoorgane (OAR). Die Dosisangaben wurden als biologisch äquivalente Dosen angegeben (EQD_2) und für die Dosis-Volumenhistogramm-Parameter (DVH-Parameter) berechnet. Es sollte eine Dosis ≥ 85 Gy im HR CTV, von ≤ 75 Gy im Rektum und ≤ 100 Gy in der Blase erreicht werden (Dimopoulos, Lang et al. 2009, Georg, Lang et al. 2011). Die Gruppeneiteilung erfolgte entsprechend zwei Behandlungsperioden, die miteinander verglichen wurden (Lernperiode 1998 - 2000 vs. Exzellenzperiode 2001 - 2008). Zusätzlich wurden diese Gruppen dann nach der Tumorgroße unterteilt (Tumoren ≥ 5 cm und Tumoren > 5 cm). Die Daten wurden im SPSS (SPSS 15.0 für windows®) ausgewertet. Als signifikant galten p-Werte $\leq 0,05$. Beobachtete späte Nebenwirkungen wurden nach dem „Late Effects in Normal Tissues - Subjective, Objective, Management and Analytic“ Score (LENT SOMA) beurteilt und ebenfalls im SPSS ausgewertet. Der Beobachtungszeitraum für diese Studie endete im Januar 2011.

Ergebnisse

Die Studie umfasste 229 Patientinnen mit Zervixkarzinom der Stadien FIGO Ia - IVb, die mit einer definitiven Radiotherapie mit oder ohne Gabe von Cisplatin behandelt wurden. Das mittlere Patientinnenalter lag bei 59 Jahren. Die mediane Nachsorgedauer betrug in der Gesamtgruppe 37 Monate; für die Lernperiode 34 Monate und für die Exzellenzperiode 42

Monate. 86 Patientinnen hatten Tumoren von ≤ 5 cm im größten Durchmesser (38 %), 143 hatten Tumoren größer als 5 cm (62 %). Die Gesamtdosis der Bestrahlung lag zwischen 80 und 90 Gy. Die mittlere D90 lag in der Gesamtgruppe bei 89 ± 16 Gy; in der Lernperiode bei 81 Gy und in der Exzellenzperiode bei 92 Gy ($p < 0,001$).

Vollständige Remission 3 Monate nach dem Therapieende wurde bei 221 Patientinnen erreicht (97 %). Die aktuarische kontinuierliche Vollständige Remission für das kleine Becken (CCRtp) lag nach 3 Jahren bei 92 % in der Gesamtgruppe. Für die Lernperiode lag sie bei 84 %, für die Exzellenzperiode bei 96 % ($p = 0,01$). Tumoren > 5 cm hatten aktuarische CCRtp-Werte bei 67 % (Lernperiode) vs. 95 % (Exzellenzperiode) ($p < 0,001$).

Das Progressionsfreie Überleben für das kleine Becken (PFStp), also die lokale Kontrolle, betrug 90 %. Für die Behandlungsperioden lag die lokale Kontrolle bei 80 % (Lernperiode) vs. 95 % (Exzellenzperiode) ($p = 0,03$), für Tumoren > 5 cm bei 60 % (Lernperiode) vs. 92 % (Exzellenzperiode) ($p = 0,001$).

Das Krebspezifische Überleben (CSS) betrug 70 %; in den Perioden ergab sich kein signifikanter Unterschied, für Tumoren > 5 cm 40 % (Lernperiode) vs. 70 % (Exzellenzperiode) ($p < 0,001$).

Das Gesamtüberleben (OS) erreichte Werte von 62 %. Für die Perioden lag es bei 50 % (Lernperiode) vs. 68 % (Exzellenzperiode) ($p = 0,01$), für Tumoren > 5 cm bei 28 % (Lernperiode) vs. 65 % (Exzellenzperiode) ($p < 0,001$).

Das aktuarische Risiko für schwere späte Nebenwirkungen nach 3 Jahren lag an der Blase für Grad 3 Nebenwirkungen bei 1 % (2 Ereignisse), für Grad 4 bei 2 % (2 Ereignisse), am Rektum bei 2 % für Grad 3 (4 Ereignisse) und 2 % für Grad 4 (3 Ereignisse), am Darm traten keine Nebenwirkungen mit Grad 3 auf, allerdings zwei mit Grad 4 (aktuarisch nach 3 Jahren 1 %) und an der Vagina ereigneten drei Grad 3 Nebenwirkungen (aktuarisch nach 3 Jahren 2 %) und keine mit Grad 4. Auf Grund der geringen Fallzahlen sind die Werte nicht für die einzelnen Behandlungsperioden errechnet worden.

Interpretation

Mit der MRT-gestützten 3D-Brachytherapie wurde eine lokale Kontrolle von 90 % erreicht. Das Risiko, schwere späte Nebenwirkungen zu erleiden, ist gering. Für Patientinnen mit kleinen Tumoren sind die Ergebnisse exzellent (lokale Kontrolle von 100 %). Für Patientinnen mit großen Tumoren wurden enorme Verbesserungen erzielt, ein Unterschied zu den Ergebnissen kleiner Tumoren wurde aufgehoben. Damit hat die MRT-gestützte 3D-Brachytherapie ihre Überlegenheit bestätigt und weiterhin ausgebaut.

6. Literaturverzeichnis

Al-Mansour, Z., Verschraegen, C. (2010): Locally advanced cervical cancer: what is the standard of care?. *Curr Opin Oncol.* 22: 503-12

Arbyn, M., Autier, P., Ferlay, J. (2007): Burden of cervical cancer in the 27 member states of the European Union: estimates for 2004. *Ann Oncol.* 18(8):1423-5.

Batzler, W., Giersiepen, K., Hentschel, S., Husmann, G., Kaatsch, P., Kieschke, J., Kraywinkel, K., Meyer, M., Stabenow, R., Stegmaier, C. (2008), Robert Koch-Institut (Hrsg.) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.): *Krebs in Deutschland 2003/2004. Häufigkeiten und Trends.* 7. Ausgabe. Berlin

Beckmann, M., Horn, L., Weis, J., Blohmer, J.U., Schneider, A., Brunsch, U., Hänsgen, G., Schröck, R., Fraunholz, I., Link, M., Ewald, H., Löning, T., Flentje, M., Hamm, B., Hill, B., Sensmeyer, A., (2008), Informationszentrum für Standards in der Onkologie (ISTO) (Hrsg.), Deutsche Krebsgesellschaft, e.V. (Hrsg.): *Interdisziplinäre S2k-Leitlinie für die Diagnostik und Therapie des Zervixkarzinoms.* In: *Leitlinien zum Zervixkarzinom, zum Endometriumkarzinom und zu den Trophoblasttumoren.* W. Zuckschwerdt Verlag, Gemering/München, S. 1-72

Benedetti-Panici, P., Greggi, S., Colombo, A., Amoroso, M., Smaniotto, D., Giannarelli, D., Amunni, G., Raspagliesi, F., Zola, P., Mangioni, C., Landoni, F. (2002): Neoadjuvant chemotherapy and radical surgery versus exclusive radiotherapy in locally advanced squamous cell cervical cancer: results from the Italian multiventer randomized study. *J. Clin. Oncol.* 20(1): 179-88

Böcker, W. (Hrsg.), Denk, H. (Hrsg.), Heintz, Ph. (Hrsg.) (2004): *Pathologie.* 3. Auflage, Elsevir GmbH, Urban und Fischer Verlag, München

Bosch, X., Sanjosé, S. (2003): Human Papilloma Virus and Cervical Cancer-Burden and Assessment of Causality. *J Natl Cancer Inst Monogr,* No. 31, 3-13

Boyle, P., Ferlay, J. (2005): Cancer incidence and mortality in Europe. *Ann Oncol.* 16: 481–488

Bundesministerium der Justiz (2010): Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Neufassung der Krebsfrüherkennungs-Richtlinien vom 18.06.2009. *Bundesanzeiger*, S.1 554

Chang, T., Lai, C., Hong, J., Hsueh, S., Huang, K., Chou, H., Tseng, C., Tsai, C., Chang, J., Lin, C., Chang, H., Chao, P., Ng, K., Tang, S., Soong, Y. (2000): Randomized trial of neoadjuvant cisplatin, vincristine, bleomycin, and radical hysterectomy versus radiation therapy for bulky stage IB and IIA cervical cancer. *J Clin Oncol.* 18(8): 1740-7

De Brabandere, M. (2007): Potential of dose optimisation in MRI-based PDR brachytherapy of cervix carcinoma. *Radiother Oncol.* 88: 217-26

Dimopoulos, J., Schard, G., Berger, D., Lang, S., Goldner, G., Helbich, T., Pötter, R. (2006): Systematic evaluation of MRI findings in different stages of treatment of cervical cancer: Potential of MRI on delineation of target, pathoanatomic structures, and organs at risk. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 64: 1380-8

Dimopoulos, J., Lang, S., Kirisits, C., Fidarova, E., Berger, D., Georg, P., Dörr, W., Pötter, R. (2009): Dose-volume histogram parameters and local tumor control in MR image guided cervical cancer brachy therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*, 75: 56-63

Dimopoulos, J., Pötter, R., Lang, S., Fidarova, E., Georg, P., Dörr, W., Kirisits, C. (2009): Dose-effect relationship for local control of cervical cancer by magnetic resonance image-guided brachytherapy. *Radiother Oncol.* 93: 311-5

Eifel, P (2006): Chemoradiotherapy in the treatment of cervical cancer. *Semin Radiat Oncol.* 16(3): 177-85

Georg, P., Kirisits, C., Goldner, G., Dörr, W., Hammer, J., Pötzi, R., Berger, D., Dimopoulos, J., Georg, D., Pötter, R. (2009): Correlation of dose-volume parameters, endoscopic and clinical rectal side effects in cervix cancer patients treated with definitive radiotherapy including MRI-based brachytherapy. *Radiother Oncol.*, 91: 173-180

Georg, P., Lang, S., Dimopoulos, J., Dörr, W., Sturdza, A., Berger, D., Georg, D., Kiristis, C., Pötter, R. (2011): Dose-volume histogram parameters and late side effects in magnetic resonance image-guided adaptive cervical cancer brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*, 79,2: 356-62

Georg, P., Pötter, R., Georg, D., Lang, S., Dimopoulos, J., Sturdza, A., Berger, D., Kirisits, C., Dörr, W. (2011): Dose effect relationship for late side effects of the rectum and urinary bladder in magnetic resonance image-guided adaptive cervix cancer brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*, article in press

Gerbaulet, A., Pötter, R., Mazon, J., Meertens, H., Van Limbergen, E. (2002): The GEC ESTRO handbook of brachytherapy. Cervix cancer. ESTRO, Brüssel, S. 301-63

Haie-Meder, C., Pötter, R., Van Limbergen, E., Briot, E., De Brabandere, M., Dimopoulos, J., Dumas, I., Hellebust, TP., Kirisits, C., Lang, S., Muschitz, S., Nevinson, J., Nulens, A., Petrow, P., Wachter-Gerstner, N. (2004): Recommendations from the gynaecological (GYN) GEC ESTRO working group (I): concepts and terms in 3D image based 3D treatment planning in cervix cancer brachytherapy with emphasis on MRI assessment of GTV and CTV. *Radiother Oncol.*, 74: 235-45

International Agency of Cancer Research (2005): World Health Organisation (Hrsg): IARC Handbooks of Cancer Prevention, Vol. 10, Cervix Cancer Screening. IARC Press. Lyon, France

ICRU Bericht Nr. 38 (1985): Dose and Volume Specification for Reporting Intracavitary Therapy in Gynecology. Bethesda, USA

ICRU Bericht Nr 50 (1993): Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy, Bethesda, USA

Kirisits, C., Pötter, R., Lang, S., Dimopoulos, J., Wachter-Gerstner, N., Georg, D. (2005): Dose and volume parameters for MRI based treatment planning in intracavitary brachytherapy of cervix cancer. *Int J Radial Oncol Biol Phys*, 62: 901-11

Kirisits, C., Lang, S., Dimopoulos, J., Oechs, K., Georg, D., Pötter, R. (2006): Uncertainties when using only one MRI-based treatment plan for subsequent high-dose-rate tandem and ring applications in brachytherapy of cervix cancer. *Radiother Oncol*, 81: 269-75

Landoni, F., Maneo, A., Colombo, A., Placa, F., Milani, R., Perego, P., Favini, G., Ferri, L., Mangioni, C. (1997): Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. *Lancet*, 350(9077): 535-40

Lang, S., Nulens, A., Briot, E., Kirisits, C., De Brabandere, M., Dumas, I., Dimopoulos, J., Petrow, P., Georg, D., Van Limbergen, E., Haie-Meder, C., Pötter, R. (2006): Intercomparison of treatment concepts for MR image assisted brachytherapy of cervical carcinoma based on GYN GEC-ESTRO recommendations. *Radiother Oncol.*, 78: 185-193

LENT SOMA tables (1995). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*;31:1048-92

Lindegaard, J., Tanderup, K., Nielsen, S., Haack, S., Gelineck, J. (2007): MRI-guided 3D optimization significantly improves DVH-parameters of pulse-dose-rate brachytherapy in locally advanced cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*, 71,3: 756-64

Mori, T., Hosokawa, K., Sawada, M., Kuroboshi, H., Tatsumi, H., Koshiha, H., Okubo, T., Kitawaki, J. (2010): Neoadjuvant weekly carboplatin and paclitaxel followed by radical hysterectomy for locally advanced cervical cancer: long-term results. *Int J Gynecol Cancer*, 20(4): 611-6

Muñoz, N., Bosch, F., de Sanjosé, S., Herrero, R., Castellsagué, X., Shah, K., Snijders, P., Meijer, C. for the International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group (2003): Epidemiologic Classification of Human Papillomavirus Types Associated with Cervical Cancer. *N Engl J Med*, 348;6: 518-27

Nagy, V., Coza, O., Ordeanu, C., Trăilă, A., Rancea, A., Todor, N., Ghilezan, N. (2009): Radiotherapy versus concurrent 5-day cisplatin and radiotherapy in locally advanced cervical carcinoma. Long-term results on a phase III randomized trial. *Strahlenther Onkol.*, 185(3): 177-83

Patyanik, M., Nemeskéri, C., Póti, Z., Sinkó, D., Pesznyák, C., Király, R., Kois, R., Mayer, A. (2009): Concomitant radiochemotherapy of cervical cancer: is it justified to reduce the dosage of cisplatin?. *Strahlenther Onkol.* 185(9): 582-7

Perez, C., Breaux, S., Bedwinek, J., Madoc-Jones, H., Camel, H., Purdy, J., Walz, B. (1984): Radiation therapy alone in the treatment of carcinoma of the uterine cervix. II. Analysis of complications. *Cancer*, 54: 235-46

Pötter, R., Haie-Meder, C., Van Limbergen, E., Barillot, I., De Brabandere, M., Dimopoulos, J., Dumas, I., Erickson, B., Lang, S., Nulens, A., Petrow, P., Rownd, J., Kirisits, C. (2006) GEC ESTRO Working Group: Recommendations from gynaecological (GYN) GEC ESTRO working group (II): concepts and terms in 3D image-based treatment planning in cervix cancer brachytherapy-3D dose volume parameters and aspects of 3D image-based anatomy, radiation physics, radiobiology. *Radiother Oncol.*, 78(1): 67-77

Pötter, R. Dimopoulos, J., Georg, P., Lang, S., Waldhäusl, C., Wachter-Gerstner, N., Weitmann, H., Reinthaller, A., Knocke, T., Wachter, S., Kirisits, C. (2007): Clinical impact of MRI assisted dose-volume adaption and dose escalation in brachytherapy of locally advanced cervix cancer. *Radiother Oncol.*, 83: 148-55

Robert Koch-Institut (Hrsg.) (2007): Mitteilung der Ständigen Impfkommision (STIKO) am Robert Koch-Institut: Impfung gegen humane Papillomaviren (HPV) für Mädchen von 12 bis 17 Jahren – Empfehlung und Begründung. *Epidemiologisches Bulletin*, Nr.12

Rosenblatt, A., Campos Guidi, H. (2009): *Human Papillomavirus*. Springer-Verlag, Berlin Heideberg

Sauer, R. (2010): *Strahlentherapie und Onkologie*. 5. Auflage, Elsevir GmbH, Urban und Fischer Verlag, München

Torbe, B., Falco, M., Torbe, A., Ciepiela, P., Kurzawa, R. (2010): Radiotherapy versus radiochemotherapy with cisplatin in treatment of cervical cancer. *Med Oncol.*, 27(1): 1-8

Wittekind, C., Meyer, H. (2010): UICC: Klassifikation maligner Tumoren. 7. Auflage, Wiley-VHC Weinheim

Ziegler A, Lange S, Bender R (2002): Überlebenszeitanalyse: Eigenschaften und Kaplan-Meier Methode - Artikel Nr. 15 der Statistik-Serie in der DMW. *Dtsch Med Wochenschr*, 127, T14-T16

Ziegler A, Lange S, Bender R (2007): Überlebenszeitanalyse: Der Log-Rank-Test - Artikel Nr. 16 der Statistik Serie in der DMW. *Dtsch Med Wochenschr*, 132, e39-e41

7. Anhang: Lent Soma Score

Blase

BLASE (1/2)	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Subjektiv				
Dysurie	gelegentlich, minimal	intermittierend, tolerabel	persistierend und intensiv	refraktär
Frequenz	3 - 4 Stunden	2 - 3 Stunden	1 - 2 Stunden	stündlich
Hämaturie	gelegentlich	intermittierend	persistierend mit Gerinnseln	refraktär
Inkontinenz	< wöchentlich	< täglich	< 2 Vorlagen/ Tag	refraktär
Strahlunterbrechung	gelegentlich, schwach	intermittierend	persistierend, inkomplette Obstruktion	komplette Obstruktion
Objektiv				
Hämaturie	mikroskopisch, normaler Hb (Hämoglobinwert)	intermittierend, makroskopisch, < 10 % gesunkener Hb (↓)	persistierend makroskopisch, 10-20 % Hb ↓	refraktär, > 20 % Hb ↓
Endoskopie	stellenweise Atrophie/ Teleangiektasien ohne Blutung	konfluierende Atrophien/ Teleangiektasien mit Blutungen	Ulzerationen in den Muskel	Perforation, Fistelbildung
max. Volumen	< 400 cm ³	< 300 cm ³	<200cm ³	<100 cm ³
min. Volumen	25 cm ³	26 - 100cm ³	>100cm ³	
Management				
Dysurie	gelegentlich, nicht narkotisch	regelmäßig, nicht narkotisch	regelmäßig, narkotisch	OP

BLASE (2/2)	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Frequenz	Alkalisierung	gelegtl. antispastisch	regelmäßig narkot.	Zystektomie
Hämaturie/ Teleangiektasie	Eisentherapie	gelegentliche Transfusionen	regelmäßige Transfusionen oder Antikoagulation	OP
Inkontinenz	teilweise Vorlagen	intermittierend Vorlagen	ständig Vorlagen	DK (Dauer- katheter)
Strahl- unterbrechung	-	Selbsskatheter (SK) < 1/ Tag	Dilatation, SK > 1/ Tag	DK, OP
Analytisch				
Zystografie	Feststellung der Mukosaoberfläche			
Volumenanalyse	Feststellung des Blasenkapazität in ml			
Kontrastradiografie	Feststellung von Ulzerationen, Kapazität und Kontraktilität			
Ultraschall	Feststellung von Wanddicke, Sinus und Fistelung			
Elekromyografie	Feststellung von Sphinkteraktivität			

Rektum

REKTUM (1/2)	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Subjektiv				
Tenesmus	gelegentlich	intermittierend	persistierend	refraktär
Mukosaverlust	gelegentlich	intermittierend	persistierend	
Sphinkterkontrolle	gelegentlich	intermittierend	persistierend	
Stuhlfrequenz (d)	2 - 4	5 - 8	> 8	
Schmerz	gelegentlich, minimal	intermittierend, tolerabel	persistierend, intensiv	
Objektiv				
Strinktur	> 2/3 des normalen Durchmessers	1/3 - 2/3	< 1/3	komplette Obstruktion
Blutung	okkult	> 2/ Woche	täglich	Hämorrhagie
Ulzeration	oberflächlich <1cm ²	oberflächlich >1cm ²	tief	Perforation, Fistelbildung
Management				
Tenesmus/ Stuhlfrequenz	gelegentlich, < 2 Antidiarrhoetika pro Woche	regelmäßig, > 2 Antidiarrhoetika pro Woche	multipel, > 2 Antidiarrhoetika pro Woche	OP, permanentes Colostoma
Schmerz	gelegentlich, nicht narkotisch	regelmäßig, nicht narkotisch	regelmäßig narkotisch	
Ulzera	Diät, Stuhlweichmacher	gelegentlich Steroide	Steroide, hyperbarer O2	
Strinktur	Diät	teilweise Dilatation	regelmäßige Dilatation	
Blutung	Stuhlweichmacher, Eisentherapie	teilweise Transfusionen	regelmäßige Transfusionen	
Sphinkterkontrolle	teilweise Vorlagen	intermittierend	ständig Vorlagen	

REKTUM (2/2)		Analytisch	
Bariumeinlauf		Feststellung von Lumen und Peristaltik	
Proktoskopie		Feststellung von Lumen und Mukosaoberfläche	
CT/ MRT, Ultraschall		Feststellung von Wanddurchmesser, Sinus und Fistelung	
Anale Tast-untersuchung		Feststellung der rektalen Compliance	

Darm

DARM (1/2)	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Subjektiv				
Stuhlkonsistenz	unförmig	lose	mukös, dunkel, wässrig	
Obstipation	gelegentlich	intermittierend	persistierend	refraktär
Stuhlfrequenz (d)	2 – 4	5 – 8	> 8	Diarrhoe
Schmerz	gelegentlich, minimal	intermittierend, tolerabel	persistierend und intensiv	refraktär
Objektiv				
Strinktur	> 2/3 urspr. Ø	1/3 - 2/3	<1/3	komplette Obstruktion
Blut im Stuhl	okkult	gelegentlich, normaler Hb	persistierend, 10-20 % Hb ↓	refraktär/ freies Blut, >20 % Hb ↓
Ulzeration	Oberflächlich <1cm ²	Oberflächlich >1cm ²	tief	Perforation, Fistelbildung
Gewichtsverlust	> 5-10 %	> 10-20 %	> 20-30 %	> 30 % (seit Therapie)
Management				
Stuhlfrequenz, - konsistenz	Diät	regelmäßig Antidiarrhoetika	Regelmäßig narkotisch	OP
Schmerz	gelegentlich, nicht narkotisch	regelmäßig, nicht narkotisch	regelmäßig narkotisch	
Ulzera	-	-	Medikamente	
Strinktur	teilweise Diät	Diät	Medikamente	
Blutung	Eisentherapie	gelegentliche Transfusionen	regelmäßige Transfusionen	

DARM (2/2)	Analytisch
Bariumradiografie	Feststellung von Lumen und Peristaltik
CT/ MRT, Ultraschall	Feststellung von Wanddurchmesser, Sinus und Fistelung
Absorptionstestung	Feststellung Protein- und Fettresorption, metabolischen Balance

Vagina

VAGINA (1/2)	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Subjektiv				
Dyspareunie	gelegentlich, minimal	intermittierend, tolerabel	persistierend, intensiv	refraktär
Trockenheit	gelegentlich	intermittierend	persistierend	
Blutung	gelegentlich	intermittierend	persistierend	
Schmerz	gelegentlich, minimal	intermittierend, tolerabel	persistierend, intensiv	
Objektiv				
Stenose (längs)	>2/3 urspr.	1/3 - 2/3	<1/3	Obliteration
Trockenheit	asympto-matisch	symptomatisch	sekundäre Dysfunktion	
Atrophy	stellenweise	konfluierend	nicht konfluierend	diffus
Blutung	-	bei Kontakt	intermittierend	persistierend
Ulzeration/ Nekrose	oberflächlich < 1cm ²	oberflächlich > 1cm ²	tief	Fistelbildung
Synechien	-	teilweise	komplett	
Teleangiektasie	Ohne Blutung	Blutung		
Management				
Atrophie	gelegentlich, Hormoncreme	intermittierend Hormoncreme	regelmäßig Hormoncreme	OP
Dyspareunie/ Schmerz	gelegentlich, nicht narkotisch	regelmäßig, nicht narkotisch	regelmäßig narkotisch	
Ulzera	konservativ	Debridement	hyperbares O ₂	
Stenose	gelegentliche Dilatation	intermittierende Dilatation	persistierende Dilatation	
Blutung	Eisentherapie	gelegentliche Transfusionen	regelmäßige Transfusionen	

VAGINA (2/2)	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Trockenheit	Hormone	Lubrikation		
Analytisch				
MRT/ Ultraschall	Feststellung von Wanddicke, Sinus und Fisteln			
Biopsie	Feststellung von Wanddurchmesser, Länge und Schleimhautoberfläche			

8. Danksagung

An erster Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Pötter nennen, an dessen Klinik ich die Arbeiten für meine Dissertation durchführen durfte. Ich danke ihm sehr herzlich für die Überlassung des Dissertationsthemas, die inhaltliche Gestaltung in vielen Arbeitsgruppenbesprechungen und die gute Betreuung vor Ort.

Herr Professor Dr. med. Dr. rer. nat. Kimmig unterhält seit Jahren den wissenschaftlichen Austausch mit der Universitätsklinik für Strahlentherapie in Wien, wodurch diese Zusammenarbeit ermöglicht wurde. Ich danke ihm und seiner Klinik, dass ich als Doktorandin angenommen und unterstützt wurde. Erwähnen und danken möchte ich außerdem Frau Eckert, die immer eine freundliche Ansprechpartnerin für mich war und bei Fragen und Problemen immer schnelle Lösungen parat hatte.

Mein Doktorvater Herr Privatdozent Dr. med Galalae hat mir als Beauftragter für den Austausch mit der Universität Wien die Chance gegeben, nach Wien zu gehen und dort wissenschaftlich zu arbeiten. Ich danke ihm dafür, sowie für die folgende Betreuung und konzeptionelle Ausarbeitung der Arbeit in vielen Gesprächen zurück in Kiel.

Ganz besonders möchte ich meiner Betreuerin in Wien danken. Frau Dr. med. Georg hat mich mit unseren regelmäßigen Treffen sehr gut begleitet und bei der Auswertung der Daten und deren Strukturierung unterstützt. Vielen Dank hierfür.

Weiterhin danke allen Beteiligten in Wien. Besonders möchte ich das Physikerteam nennen, die mir immer wieder gerne mit Rat und Erklärungen zur Seite standen.

Zum Abschluss möchte ich meinem Mann Achim danken, der mir zu jeder Zeit Unterstützung und Motivation zukommen ließ, sowie meiner Familie, die mich immer interessiert und begeistert bei allen meinen Schritten begleiteten.

9. Lebenslauf

Persönliche Angaben:

Name: **Schadt**, geb. Grimm
Vorname: **Anna Magdalena**
Geburtsdatum: 04.07.1987
Geburtsort: Darmstadt
Familienstand: verheiratet mit Dr. med. Achim Schadt
Eltern: Prof. Dr. phil. nat. Rüdiger Grimm, Lehrstuhl für Informatik
Beate Jauch-Grimm, Lehrerin

Studium:

Frühjahr 2013 voraussichtlich 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
2012 - 2013 Praktisches Jahr
Chirurgie und Wahlfach Psychiatrie im Universitätsklinikum
Schleswig-Holstein, Campus Kiel
Innere Medizin in der imland-Klinik Rendsburg
2009 Studienaufenthalt an der Medizinischen Universität Wien (WS 09/ 10)
seit 2008 Studium der Humanmedizin Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
2006 - 2008 Studium der Humanmedizin an der Universität des Saarlandes,
abgeschlossen mit dem 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Praktika:

Januar 2012 Famulatur in der Inneren Medizin Thusis, Schweiz
September 2011 Famulatur in der Gynäkologie der Universität Posen, Polen
Januar 2011 Studentenkonzferenz in Moskau, Russland
Oktober 2010 Summer School Neurologie, Kiel
weitere Famulaturen in der Kardiologie (Homburg), Neurologie (Kiel), onkologischen
Ambulanz (Kiel), Strahlentherapie (Wien)

Schulische Ausbildung:

1995-2006 Edith-Stein-Schule Darmstadt (Gymnasium), Abitur
1992-1995 Bessunger Grundschule

10. Publikation

Der Inhalt dieser Dissertationsschrift diene als Grundlage für folgende wissenschaftliche Publikation:

**Clinical outcome of protocol based image (MRI) guided adaptive brachytherapy
combined with 3D conformal radiotherapy with or without chemotherapy
in patients with locally advanced cervical cancer**

Richard Pötter, Petra Georg, Johannes C.A. Dimopoulos, Magdalena Grimm, Daniel Berger, Nicole Nesvacil, Dietmar Georg, Maximilian P. Schmid, Alexander Reinhaller, Alina Sturdza, Christian Kirisits

Sie wurde mit der Juliausgabe 2011 erstmals in „Radiotherapy and Oncology“ publiziert.
(Radiotherapy and Oncology 2011; July 100(1): 116–123) (Epub am 5. August 2011)