

Aus der Klinik für Strahlentherapie, Radiologische Onkologie und Palliativmedizin der ViDia Kliniken Karlsruhe
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. med. J. Claßen

**Analyse von klinischen Ergebnissen
und Dosis-Volumen-Histogrammen
bei primärer Strahlentherapie des Zervixkarzinoms
unter Anwendung des Vienna Applikators**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

**Quinten, geb. Swienty,
Kathrin Beate
aus**

Karlsruhe

2021

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. J. Claßen
2. Berichterstatter: Professor Dr. M. Weiß

Tag der Disputation: 20.04.2021

Für meine Familie

Inhaltsverzeichnis

I.	Abkürzungsverzeichnis	VII
II.	Abbildungsverzeichnis	VIII
III.	Tabellenverzeichnis	IX
1	Einleitung	1
1.1	Epidemiologie.....	1
1.2	Ätiologie und Risikofaktoren	1
1.3	Prävention.....	2
1.4	Anatomie, Pathogenese und Pathologie	2
1.5	Lokale Ausbreitung und Metastasierung.....	3
1.6	Klassifikation des Zervixkarzinoms	4
1.7	Symptome.....	6
1.8	Diagnostik.....	7
1.9	Therapie.....	7
1.9.1	Therapieüberblick.....	7
1.9.2	Stadienabhängige Therapie.....	8
1.9.2.1	FIGO-Stadium IA1 mit bis zu einem Risikofaktor	8
1.9.2.2	FIGO-Stadium IA1 mit mindestens zwei Risikofaktoren und Stadium IA2 mit bis zu einem Risikofaktor.....	9
1.9.2.3	FIGO Stadium IB1 und IIA1.....	9
1.9.2.4	FIGO-Stadium IB2, IIA2 und IIB	9
1.9.2.5	FIGO-Stadium III.....	10
1.9.2.6	FIGO-Stadium IV.....	10
1.9.3	Simultane Chemotherapie.....	10
1.9.4	Gesamtbehandlungszeit	11
1.9.5	Adjuvante Radio(chemo)therapie.....	11
1.9.6	Historie der Brachytherapie.....	12
1.9.7	Vergleich der konventionellen 2D-Technik mit der 3D-Bestrahlungsplanung in der Brachytherapie.....	16
1.9.7.1	Konventionelle 2D-Technik versus CT-basierte Brachytherapie	16
1.9.7.2	Vergleich CT-gestützter mit MRT-gestützter Brachytherapie.....	16
1.9.8	Applikatoren zur Behandlung des Zervixkarzinoms	18
1.9.8.1	Ring-Stift-Applikator	18
1.9.8.2	Vienna Applikator	20
1.9.9	Terminologie	21

1.9.9.1	Terminologie der image guided adaptive Brachytherapie (IGABT)	21
1.9.10	Bestrahlungsplanung und Dosisverordnung der Image Guided Adaptive Brachytherapie (IGABT)	23
1.9.10.1	Fraktionierung der Brachytherapie	25
1.9.10.2	Fraktionierung und Zielvolumen der perkutanen Strahlentherapie	25
1.10	Nachsorge	25
1.11	Ziel der vorliegenden Arbeit	26
2	Material und Methode	27
2.1	Patientenkollektiv	27
2.1.1	Datenerhebung	27
2.1.1.1	Brachytherapieplanung	27
2.2	Dosimetrische Analyse	28
2.2.1	Methodik zum Vergleich der standardisierten mit der individualisierten Dosisverteilung (Ring-Stift-Applikator versus Vienna Applikator)	28
2.2.2	Effektive Dosis am Primärtumor unter Berücksichtigung der perkutanen Dosis	29
2.3	Retrospektive Analyse der klinischen Ergebnisse	30
2.3.1	Erhebung der Daten	31
2.3.2	Akute und chronische Nebenwirkungen	31
2.3.3	Primäre Endpunkte	33
2.3.4	Verfahren zur statistischen Auswertung	34
3	Ergebnisse	34
3.1	Patientenkollektiv	34
3.1.1	Nachbeobachtungszeit	35
3.1.2	Stadienverteilung	36
3.1.2.1	Häufigkeitsverteilung der cT-Stadien nach der TNM-Klassifikation Version 7.0	36
3.1.2.2	Häufigkeitsverteilung der cN-Stadien nach der TNM-Klassifikation	37
3.1.2.3	Häufigkeitsverteilung der cM-Stadien nach der TNM-Klassifikation	37
3.1.3	Histologie	38
3.1.3.1	Häufigkeitsverteilung der histologischen Typen des Zervixkarzinoms	38
3.1.3.2	Histologisches Grading	38
3.2	Strahlentherapeutische Behandlung	39
3.2.1.1	Dauer der Bestrahlung	39

3.2.1.2	Behandlungsdauer der pelvinen Therapie	39
3.2.1.3	Behandlungsdauer unter Berücksichtigung der sequentiellen paraaortalen Bestrahlung.....	40
3.2.2	Radio- Chemotherapie.....	41
3.2.2.1	Art der Chemotherapie	41
3.2.2.2	Gesamtzahl der applizierten Zyklen mit Cisplatin.....	42
3.2.2.3	Kumulative Cisplatin-Dosis	43
3.2.3	Pelvine Bestrahlung.....	44
3.2.3.1	Elektive Dosis der pelvinen Bestrahlung	44
3.2.3.2	Boost-Dosis von pathologischen Lymphknoten	44
3.2.3.3	Physikalische perkutane Dosis am Primärtumor.....	45
3.2.3.4	Effektive Dosis am Primärtumor umgerechnet gemäß EQD2	45
3.2.3.5	Perkutane physikalische Dosis an den Risikoorganen Blase, Rektum, Sigma	46
3.2.3.6	Effektive Dosis an den Risikoorganen Blase, Rektum, Sigma umgerechnet gemäß EQD2	46
3.2.4	Paraaortalbestrahlung	47
3.2.4.1	Elektive Dosis der Paraaortalbestrahlung	48
3.2.4.2	Boost-Dosis der Paraaortalbestrahlung	48
3.2.5	Brachytherapie.....	49
3.2.5.1	Fraktionierung der Brachytherapie.....	49
3.2.5.2	Volumen HRCTV und IRCTV	49
3.2.5.3	Dosisverteilung nach individualisierter Bestrahlungsplanung mit Vienna Applikator am Beispiel einer Patientin.....	50
3.2.5.4	Dosisverteilung nach standardisierter Bestrahlungsplanung mit Ring-Stift-Applikator am Beispiel einer Patientin.....	51
3.2.5.5	Dosiswerte der individuell geplanten interstitiellen Brachytherapie unter Berücksichtigung der perkutanen Dosis	52
3.2.5.5.1	Gesamtdosis HRCTV D100, individuell geplant	52
3.2.5.5.2	Gesamtdosis HRCTV D90, individuell geplant	53
3.2.5.5.3	Gesamtdosis HRCTV D98, individuell geplant	54
3.2.5.5.4	Gesamtdosis IRCTV D100, individuell geplant	54
3.2.5.5.5	Gesamtdosis IRCTV D90, individuell geplant	55
3.2.5.5.6	Gesamtdosis IRCTV 98, individuell geplant.....	56
3.2.5.5.7	Gesamtdosis Blase D2ccm, individuell geplant.....	56
3.2.5.5.8	Gesamtdosis Rektum D2ccm, individuell geplant.....	57
3.2.5.5.9	Gesamtdosis Sigma D2ccm, individuell geplant	58

3.2.5.5.10	Dosis an Punkt A, individuell geplant	58
3.2.5.6	Dosiswerte der Brachytherapie, geplant nach Standard unter Berücksichtigung der perkutanen Dosis.....	60
3.2.5.6.1	Gesamtdosis HRCTV D100, nach Standard geplant.....	60
3.2.5.6.2	Gesamtdosis HRCTV D90, nach Standard geplant.....	61
3.2.5.6.3	Gesamtdosis HRCTV D98, nach Standard geplant.....	61
3.2.5.6.4	Gesamtdosis IRCTV D100, nach Standard geplant.....	62
3.2.5.6.5	Gesamtdosis IRCTV D90, nach Standard geplant.....	63
3.2.5.6.6	Gesamtdosis IRCTV D98, nach Standard geplant.....	63
3.2.5.6.7	Gesamtdosis Blase D2ccm, nach Standard geplant.....	64
3.2.5.6.8	Gesamtdosis Rektum D2ccm, nach Standard geplant	65
3.2.5.6.9	Gesamtdosis Sigma D2ccm, nach Standard geplant.....	65
3.2.5.6.10	Dosis an Punkt A, nach Standard geplant.....	66
3.2.6	Vergleich der individualisierten mit der Standarddosisverteilung	66
3.2.6.1	Vergleich HRCTV D100 Individuell versus Standard.....	66
3.2.6.2	Vergleich HRCTV D90 Individuell versus Standard.....	67
3.2.6.3	Vergleich HRCTV D98 Individuell versus Standard.....	68
3.2.6.4	Vergleich IRCTV D100 Individuell versus Standard	69
3.2.6.5	Vergleich IRCTV D90 Individuell versus Standard	70
3.2.6.6	Vergleich IRCTV D98 Individuell versus Standard	71
3.2.6.7	Vergleich D2ccm Blase Individuell versus Standard.....	72
3.2.6.8	Vergleich D2ccm Rektum Individuell versus Standard.....	73
3.2.6.9	Vergleich D2ccm Sigma Individuell versus Standard	74
3.2.6.10	Vergleich HRCTV D90 Individuell versus Standard in Bezug auf die jeweilige D2ccm Blase.....	75
3.2.6.11	Vergleich HRCTV D90 Individuell versus Standard in Bezug auf die jeweilige D2ccm Rektum.....	77
3.2.6.12	Vergleich HRCTV D90 Individuell versus Standard in Bezug auf die jeweilige D2ccm Sigma	79
3.2.6.13	Vergleich HRCTV D90 Individuell versus Standard in Bezug auf das HRCTV Volumen.....	81
3.2.6.14	Vergleich IRCTV D90 Individuell versus Standard in Bezug auf das IRCTV Volumen.....	83
3.3	Nebenwirkungen der Bestrahlung	84
3.3.1	Akute Nebenwirkungen der Strahlentherapie.....	84
3.3.1.1	Blase.....	84
3.3.1.1.1	Blasenspasmen.....	84

3.3.1.1.2	Akute Harninkontinenz.....	84
3.3.1.1.3	Akute Zystitis/ Dysurie.....	85
3.3.1.1.4	Akute urogenitale Gesamtoxizität	85
3.3.1.2	Darm.....	86
3.3.1.2.1	Akute Diarrhoe	86
3.3.1.2.2	Akute Proktitis	86
3.3.1.2.3	Akute gastrointestinale Gesamtoxizität	86
3.3.2	Chronische Nebenwirkungen der Strahlentherapie	87
3.3.2.1	Chronische Nebenwirkungen Blase	87
3.3.2.1.1	Chronische Harninkontinenz	87
3.3.2.1.2	Chronische Zystitis/Dysurie	88
3.3.2.1.3	Chronische Nebenwirkungen der Blase alle Grade	89
3.3.2.1.4	Einfluss der D2ccm Blase auf alle chronischen Nebenwirkungen der Blase	90
3.3.2.2	Chronische Nebenwirkungen Darm	91
3.3.2.2.1	Chronische Proktitis.....	91
3.3.2.2.2	Chronische Stuhlinkontinenz	92
3.3.2.2.3	Chronische Nebenwirkungen Darm alle Grade	93
3.3.2.2.4	Einfluss der D2ccm Rektum auf alle chronischen Nebenwirkungen des Darms	94
3.3.2.2.5	Einfluss der D2ccm Sigma auf alle chronischen Nebenwirkungen des Darms	95
3.4	Follow up.....	96
3.4.1.1	Gesamtüberleben.....	96
3.4.1.2	Tumorspezifisches Überleben	98
3.4.1.3	Lokalrezidiv am Primärtumor	99
3.4.1.4	Lymphknotenrezidiv im Becken	99
3.4.1.5	Lymphknotenrezidiv paraaortal	100
3.4.1.6	Neu aufgetretene Fernmetastasen außerhalb der Paraaortalregion .	101
3.4.1.7	Jegliche Arten von Rezidiven inkl. Progress (Progressionsfreies Überleben).....	103
3.4.1.8	Tabellarische Darstellung aller Rezidive inklusive Progress	104
3.4.1.9	Analyse möglicher Risikofaktoren für das Auftreten von jeglichen Rezidiven.....	106
3.4.1.9.1	HRCTV Volumen cm ³	106
3.4.1.9.2	Pelvine Therapiedauer	106
3.4.1.9.3	Kumulative Cisplatin-Dosis mg/m ²	107

3.4.1.9.4	HRCTV D90 EQD2 (individuell geplant)	108
3.4.1.9.5	HRCTV D98 EQD2 (individuell geplant)	109
3.4.1.9.6	HRCTV D100 EQD2 (individuell geplant)	110
4	Diskussion	112
4.1	Dosimetrische Analyse	113
4.2	Klinische Ergebnisse	116
4.3	Fazit	123
5	Zusammenfassung	125
6	Literaturverzeichnis	129
7	Erklärung zum Eigenanteil	137
8	Danksagung	138

I. Abkürzungsverzeichnis

bds.	beidseits
cm	Zentimeter
CBCT	Cone beam CT
CIN	Cervikale intraepitheliale Neoplasie
CT	Computertomographie
CTV	clinical target volume
2/3/4 D	2/3/4 dimensional
DVH	dose volume histogram
EBRT	external beam radiotherapy
EMBRACE	<u>E</u> xternal beam radiochemotherapy and <u>M</u> RI based adaptive <u>B</u> rachytherapy in locally advanced <u>C</u> ervical cancer
EQD2	biologisch äquivalente Dosis zu 2 Gy pro Fraktion
evtl.	eventuell
FDGPET/CT	18 Fluorodeoxyglukose Positronenemissionstomographie /Computertomographie
5-FU	5 Fluorouracil
GEC ESTRO	Group Européen de Curiethérapie (GEC) and the European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO)
ggf.	gegebenenfalls
GTV	gross tumor volume
GTV-B	gross tumor volume at brachytherapy
GTV-D	gross tumor volume at diagnosis
HPV	Humane Papillomaviren
HRCTV	high risk clinical target volume
HRCTV-B	high risk clinical target volume at brachytherapy
HR-HPV	Hoch- Risiko humane Papillomaviren
ICD	international classification of disease
IRCTV	intermediate risk clinical target volume
IGABT	image guided adaptive brachytherapy
IMRT	intensitätsmodulierte Radiotherapie
inkl.	inklusive
i.v.	intravenös
L2	LWK 2
LK	Lymphknoten
mgeh	Milligramm-Elementstunde
mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomographie
MVCT	megavoltage computertomography
OTT	overall treatment time
Pap	Papanicolaou
Pat.	Patient/Patientin/Patienten/Patientinnen/
PDR	pulse dose rate
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PTV	planning target volume
RKI	Robert Koch Institut

RT	Radiatio
STIKO	ständige Impfkommision
sog.	sogenannt
UICC	Union Internationale Contre Cancer
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

II. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1 Darstellung von Punkt A und B, Referenzpunkte für Blase, Rektum nach ICRU Report 38	13
Abb. 2 Ring-Stift-Applikator.....	19
Abb. 3 Vienna Applikator	20
Abb. 4 Zielvolumina der Image Guided Adaptive Brachytherapy, am Beispiel eines Zervixkarzinoms Stadium IB2 (Originalbild ICRU Report 89)	21
Abb. 5 Haltepunkte bei einer zielvolumenbasierten Dosisverteilung und einer Stiftgröße von 4cm.....	28
Abb. 6 Vienna Applikator ohne Nadeln	29
Abb. 7 Haltepunkte in der Rekonstruktion bei Standarddosisverteilung	29
Abb. 8 Haltepunkte der Standarddosisverteilung auf Punkt A nach dem Manchestersystem bei einer Stiftgröße von 4 cm	29
Abb. 9 Histogramm: Alter bei Strahlentherapie.....	35
Abb. 10 Histogramm: Nachbeobachtungszeit.....	36
Abb. 11 Zielvolumenabdeckung mit Vienna Applikator (frontal).....	50
Abb. 12 Zielvolumenabdeckung mit Vienna Applikator (sagittal) und Belastung der Risikoorgane (Blase = gelb gestrichelt, Rektum= braun gestrichelt, Sigma= grün gestrichelt)	50
Abb. 13 Zielvolumenabdeckung mit Ring Stift	51
Abb. 14 Zielvolumenabdeckung mit Ring-Stift (sagittal) und Belastung der Risikoorgane (Blase = gelb gestrichelt, Rektum= braun gestrichelt, Sigma= grün gestrichelt)	52
Abb. 15 HR-CTV D90, gruppiert nach der D2ccm Blase, individuell geplant.....	76
Abb. 16 HR-CTV D90, gruppiert nach der D2ccm Blase, geplant nach Standard	77
Abb. 17 HR-CTV D90, gruppiert nach der D2ccm Rektum, individuell geplant.....	78
Abb. 18 HR-CTV D90, gruppiert nach der D2ccm Rektum, geplant nach Standard	79
Abb. 19 HR-CTV D90, gruppiert nach der D2ccm Sigma, individuell geplant	80
Abb. 20 HR-CTV D90, gruppiert nach der D2ccm Sigma, geplant nach Standard.....	81
Abb. 21 HR-CTV D90, gruppiert nach dem HRCTV-Volumen, geplant nach Standard.....	82
Abb. 22 HR-CTV D90, gruppiert nach dem HRCTV-Volumen, individuell geplant....	82
Abb. 23 IR-CTV D90, gruppiert nach dem IRCTV-Volumen, nach Standard geplant .	83
Abb. 24 IR-CTV D90, gruppiert nach dem IRCTV-Volumen, individuell geplant.....	84
Abb. 25 Chronische Harninkontinenz alle Grade.....	88
Abb. 26 Chronische Zystitis/ Dysurie, alle Grade.....	89
Abb. 27 Chronische Nebenwirkungen Blase, alle Grade	89
Abb. 28 Chronische Nebenwirkungen der Blase, alle Grade, gruppiert nach der medianen D2ccm Blase. Dargestellt ist die Wahrscheinlichkeit, nicht von den Nebenwirkungen betroffen zu sein.	90
Abb. 29 Chronische Proktitis, Grad I-IV.....	92
Abb. 30 Chronische Stuhlinkontinenz, alle Grade	93

Abb. 31 Chronische Nebenwirkungen Darm, alle Grade	94
Abb. 32 Chronische Nebenwirkungen Darm Grad ≥ 3	94
Abb. 33 Chronische Nebenwirkungen des Darms, alle Grade, gruppiert nach der medianen D2ccm Rektum. Dargestellt ist die Wahrscheinlichkeit, nicht von den Nebenwirkungen betroffen zu sein.....	95
Abb. 34 Chronische Nebenwirkungen des Darms, alle Grade, gruppiert nach der medianen D2ccm Sigma. Dargestellt ist die Wahrscheinlichkeit, nicht von den Nebenwirkungen betroffen zu sein.....	96
Abb. 35 Gesamtüberleben	97
Abb. 36 Gesamtüberleben, differenziert nach M0, M1 paraaortal und M1 extraparaaortal.....	97
Abb. 37 Tumorspezifisches Überleben	98
Abb. 38 Lokalrezidiv	99
Abb. 39 Lymphknotenrezidiv Becken.....	100
Abb. 40 Lymphknotenrezidiv paraaortal.....	100
Abb. 41 Neu aufgetretene Fernmetastasen außerhalb der Paraaortalregion.....	101
Abb. 42 Neu aufgetretene Fernmetastasen außerhalb der Paraaortalregion, differenziert nach Gruppen M0 und M1 paraaortal	102
Abb. 43 Alle Rezidive insgesamt	103
Abb. 44 Allgemeine Rezidivfreiheit (progressionsfreies Überleben), gruppiert nach medianem HRCTV Volumen cm ³	106
Abb. 45 Allgemeine Rezidivfreiheit (progressionsfreies Überleben), gruppiert nach der medianen lokalen Therapiedauer.....	107
Abb. 46 Allgemeine Rezidivfreiheit gruppiert nach der medianen kumulativen Cisplatin-Dosis mg/m ²	108
Abb. 47 Allgemeine Rezidivfreiheit gruppiert nach der medianen HRCTV D 90 EQD2	109
Abb. 48 Allgemeine Rezidivfreiheit, gruppiert nach der medianen HRCTV D 98 EQD2	110
Abb. 49 Allgemeine Rezidivfreiheit, gruppiert nach der medianen HRCTV D100 EQD2	111

III. Tabellenverzeichnis

Tab. 1 TNM-und FIGO Klassifikation	5
Tab. 2 Definition HRCTV und CTV gemäß GEC ESTRO Recommendations I.....	21
Tab. 3 Definition zur Konturierung der Risikoorgane in der Brachytherapie (ICRU Report 89, EMBRACE II Protokoll).....	22
Tab. 4 Definition zur Konturierung der Risikoorgane in der Brachytherapie (ICRU-Report 89, EMBRACE II-Protokoll)	22
Tab. 5 Richtwerte und Grenzwerte der Image Guided Adaptive Brachytherapy, gemäß EMBRACE II-Protokoll.....	24
Tab. 6 Gradeinteilung der Nebenwirkungen CTCAE, Version 4.0, Blase.....	32
Tab. 7 Gradeinteilung der Nebenwirkungen CTCAE, Version 4.0, Darm	33
Tab. 8 Primäre Endpunkte	33
Tab. 9 Arten der Rezidive.....	34
Tab. 10 Häufigkeitstabelle: Alter bei Strahlentherapie	35
Tab. 11 Häufigkeitsverteilung der cT-Stadien	36

Tab. 12 Häufigkeitsverteilung der cN-Stadien	37
Tab. 13 Häufigkeitsverteilung der cM-Stadien	37
Tab. 14 Anteil der Patientinnen mit paraaortaler Fernmetastasierung	37
Tab. 15 Anteil der Patientinnen mit histologisch gesicherter paraaortaler Fernmetastasierung	38
Tab. 16 Häufigkeitsverteilung der histologischen Typen des Zervixkarzinoms	38
Tab. 17 Häufigkeitsverteilung histologisches Grading	38
Tab. 18 Behandlungsdauer der pelvinen Therapie	39
Tab. 19 Häufigkeitsverteilung der Behandlungsdauer der pelvinen Therapie	39
Tab. 20 Häufigkeitsverteilung der Behandlungsdauer inklusive sequentieller Paraaortalbestrahlung	40
Tab. 21 Häufigkeitsverteilung Arten Chemotherapie.....	41
Tab. 22 Anzahl der Chemotherapie Zyklen bei Patientinnen mit Cisplatin wöchentlich	42
Tab. 23 Häufigkeitsverteilung der Anzahl der Zyklen mit Cisplatin wöchentlich.....	42
Tab. 24 Kumulative Cisplatin Dosis mg/m ²	43
Tab. 25 Häufigkeitsverteilung kumulative Dosis Cisplatin mg/m ²	43
Tab. 26 Elektive Dosis der pelvinen Bestrahlung	44
Tab. 27 Boost-Dosis der pelvinen Bestrahlung	44
Tab. 28 Perkutane physikalische Dosis am Primärtumor.....	45
Tab. 29 Effektive perkutane Dosis am Primärtumor gemäß EQD2 (10)	45
Tab. 30 Häufigkeitsverteilung der effektiven perkutanen Dosis am Primärtumor.....	46
Tab. 31 Perkutane physikalische Dosis an den Risikoorganen	46
Tab. 32 Perkutane effektive Dosis an den Risikoorganen Blase, Rektum, Sigma gemäß EQD2 (3)	47
Tab. 33 Häufigkeitsverteilung Paraaortalbestrahlung ja/nein	47
Tab. 34 Häufigkeitsverteilung Paraaortalbestrahlung simultan/sequentiell/keine	47
Tab. 35 Elektive Dosis der Paraaortalbestrahlung	48
Tab. 36 Boost-Dosis der Paraaortalbestrahlung	49
Tab. 37 HRCTV D100, individuell geplant	52
Tab. 38 Häufigkeitsverteilung HRCTV D100.....	53
Tab. 39 HRCTV D90, individuell geplant	53
Tab. 40 Häufigkeitsverteilung HRCTV D90.....	53
Tab. 41 HRCTV D98, individuell geplant	54
Tab. 42 Häufigkeitsverteilung HRCTV D98, individuell geplant.....	54
Tab. 43 IRCTV D100, individuell geplant	54
Tab. 44 Häufigkeitsverteilung IRCTV D100	55
Tab. 45 IRCTV D90, individuell geplant	55
Tab. 46 Häufigkeitsverteilung IRCTV D90	55
Tab. 47 IRCTV D98, individuell geplant	56
Tab. 48 Häufigkeitsverteilung IRCTV D98, individuell geplant	56
Tab. 49 D2ccm Blase, individuell geplant	56
Tab. 50 Häufigkeitsverteilung D2ccm Blase, individuell geplant.....	57
Tab. 51 D2ccm Rektum, individuell geplant.....	57
Tab. 52 Häufigkeitsverteilung D2ccm Rektum, individuell geplant.....	57
Tab. 53 Sigma D2ccm, individuell geplant	58
Tab. 54 Häufigkeitsverteilung D2ccm Sigma, individuell geplant	58
Tab. 55 Dosis am Punkt A links, individuell geplant.....	58

Tab. 56 Häufigkeitsverteilung Dosis am Punkt A links, individuell geplant	59
Tab. 57 Dosis am Punkt A rechts, individuell geplant	59
Tab. 58 Häufigkeitsverteilung Dosis am Punkt A rechts, individuell geplant	60
Tab. 59 HRCTV D100 nach Standard geplant	60
Tab. 60 Häufigkeitsverteilung HRCTV D100, nach Standard geplant	60
Tab. 61 HRCTV D90, nach Standard geplant	61
Tab. 62 Häufigkeitsverteilung HRCTV D90, nach Standard geplant	61
Tab. 63 HRCTV D98, nach Standard geplant	61
Tab. 64 Häufigkeitsverteilung HRCTV D98, nach Standard geplant	62
Tab. 65 Häufigkeitsverteilung IRCTV D100, nach Standard geplant	62
Tab. 66 Häufigkeitsverteilung IRCTV D100, nach Standard geplant	62
Tab. 67 IRCTV D90, nach Standard geplant	63
Tab. 68 Häufigkeitsverteilung IRCTV D90, nach Standard geplant	63
Tab. 69 IRCTV D98, nach Standard geplant	63
Tab. 70 Häufigkeitsverteilung IRCTV D98, nach Standard geplant	64
Tab. 71 D2ccm Blase, nach Standard geplant	64
Tab. 72 Häufigkeitsverteilung D2ccm Blase, nach Standard geplant	64
Tab. 73 D2ccm Rektum, nach Standard geplant	65
Tab. 74 Häufigkeitsverteilung D2ccm Rektum, nach Standard geplant	65
Tab. 75 D2ccm Sigma, nach Standard geplant	65
Tab. 76 Häufigkeitsverteilung D2ccm Sigma, nach Standard geplant	66
Tab. 77 Dosis an Punkt A links, nach Standard geplant	66
Tab. 78 Vergleich HRCTV D100 Individuell vs. Standard geplant	67
Tab. 79 Häufigkeitsverteilung in Bezug auf HRCTV D100 Individuell vs. Standard ..	67
Tab. 80 Vergleich HRCTV D90 Individuell vs. Standard geplant	68
Tab. 81 Häufigkeitsverteilung in Bezug auf HRCTV D90 Individuell vs. Standard	68
Tab. 82 Vergleich HRCTV D98 Individuell vs. Standard geplant	69
Tab. 83 Häufigkeitsverteilung in Bezug auf HRCTV D98 Individuell vs. Standard	69
Tab. 84 Vergleich IRCTV D100 Individuell vs. Standard geplant	70
Tab. 85 Häufigkeitsverteilung in Bezug auf IRCTV D100 Individuell vs. Standard ...	70
Tab. 86 Vergleich IRCTV D90 Individuell vs. Standard geplant	70
Tab. 87 Häufigkeitsverteilung in Bezug auf IRCTV D90 Individuell vs. Standard	71
Tab. 88 Vergleich IRCTV D98 Individuell vs. Standard geplant	71
Tab. 89 Häufigkeitsverteilung in Bezug auf IRCTV D98 Individuell vs. Standard geplant	72
Tab. 90 Vergleich D2ccm Blase Individuell vs. Standard geplant	72
Tab. 91 Häufigkeitsverteilung in Bezug auf D2ccm Blase Individuell vs. Standard	73
Tab. 92 Vergleich D2ccm Rektum Individuell vs. Standard geplant	74
Tab. 93 Häufigkeitsverteilung in Bezug auf D2ccm Rektum Individuell vs. Standard ..	74
Tab. 94 Vergleich D2ccm Sigma Individuell vs. Standard geplant	75
Tab. 95 Häufigkeitsverteilung in Bezug auf D2ccm Sigma Individuell vs. Standard	75
Tab. 96 Häufigkeitsverteilung akute Blasen spasmen	84
Tab. 97 Häufigkeitsverteilung akute Harninkontinenz	85
Tab. 98 Häufigkeitsverteilung akute Zystitis/Dysurie	85
Tab. 99 Akute urogenitale Gesamttoxizität	85
Tab. 100 Häufigkeitsverteilung akute Diarrhoe	86
Tab. 101 Häufigkeitsverteilung akute Proktitis	86
Tab. 102 Häufigkeitsverteilung akute gastrointestinale Gesamttoxizität	87

Tab. 103 Häufigkeitsverteilung chronische Harninkontinenz.....	87
Tab. 104 Häufigkeitsverteilung chronische Harninkontinenz.....	88
Tab. 105 Häufigkeitsverteilung chronische Proktitis	91
Tab. 106 Häufigkeitsverteilung chronischer Stuhlinkontinenz	92
Tab. 107 Nachbeobachtungszeit Gesamtüberleben.....	97
Tab. 108 Tabellarische Darstellung aller Rezidive	105

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie

Das Zervixkarzinom zählt zu den häufigsten Tumorentitäten der Frau und liegt mit 527.600 Neuerkrankungen pro Jahr weltweit auf Platz 4 hinter dem Mamma-, Kolorektal und Bronchialkarzinom. Die altersstandardisierte Inzidenzrate variiert dabei stark und ist abhängig vom Entwicklungsstand des jeweiligen Landes: Sie liegt in hochentwickelten Ländern durchschnittlich bei 9,9 pro 100.000 und bei 15,7 pro 100.000 in geringentwickelten Ländern (Torre et al., 2015). In Deutschland wird sie mit 9,2 pro 100.000 angegeben. Das mittlere Erkrankungsalter beträgt in Deutschland 55,3 Jahre. Im Jahr 2013 starben absolut 1.550 Frauen an einem Zervixkarzinom in Deutschland, dies entspricht einer altersstandardisierten Sterberate von 2,5 pro 100.000 (Robert Koch Institut, Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland, 2016). Weltweit liegt die altersstandardisierte Sterberate zwischen 3,3 pro 100.000 in hochentwickelten und 8,3 pro 100.000 in geringentwickelten Ländern (Torre et al., 2015). Die Sekundärprävention mittels Papanicolaou-Test (Pap-Test) verhalf, Inzidenz und Mortalität in Deutschland zu senken. Der Einfluss des Humanen Papillomviren (HPV)-Impfprogramms auf die Inzidenz des Zervixkarzinoms bleibt wegen der langen Latenzzeit allerdings abzuwarten.

1.2 Ätiologie und Risikofaktoren

Das Zervixkarzinom unterliegt einer multifaktoriellen Genese. Die Hauptrisikofaktoren für die Tumorentstehung sind Infektionen mit humanen Papillomviren und cervikale intraepitheliale Neoplasien. Sogenannte Co-Faktoren können mit einer HPV-Infektion interagieren und so das kanzerogene Potential erhöhen (Castellsague et al., 2002). Hierzu zählen: Nikotinabusus, Immunsuppression, früher Beginn der sexuellen Aktivität (vor dem 14. Lebensjahr), Promiskuität, genitale Infektionen (z.B. Gonokokken, Chlamydien), mangelhafte Genitalhygiene, niedriger sozioökonomischer Status, Langzeiteinnahme oraler Kontrazeptiva, Anzahl der Geburten. In nahezu 99% der Fälle ist die Entstehung des Zervixkarzinoms auf eine Infektion mit humanen Papillomaviren zurückzuführen (Walboomers et al., 1999). Voraussetzung ist eine persistierende Infektion mit Hoch-Risiko-Typen (HR- HPV-Typen), zu denen HPV 16,18, 31, 33, 35, 45, 52 und 58 gehören. Mehr als 90 % der Infektionen werden jedoch eliminiert und lediglich 5-10 %

der HPV-Infektionen persistieren (Schiffman et al., 2011). Die HPV-Typen 16 und 18 haben ein hohes kanzerogenes Potential und verursachen etwa 60-70 % aller Zervixkarzinome (Clifford et al., 2006). Mit einer Latenzzeit von mehreren Jahren kann aus einer cervikalen intraepithelialen Neoplasie (CIN) ein Zervixkarzinom entstehen.

1.3 Prävention

Seit 2006 gibt es zwei Totimpfstoffe, die zur Primärprävention von HPV-Infektionen zugelassen sind. Der bivalente Impfstoff Cervarix ist gegen die HPV-Typen 16+18 gerichtet und der tetravalente Impfstoff Gardasil, der eine zusätzliche Komponente gegen HPV 6+11 beinhaltet. Die ständige Impfkommission (STIKO) hat eine Empfehlung zur Impfung für alle Mädchen im Alter zwischen 9-14 Jahren ausgesprochen. In Australien zeigten die Impfprogramme bereits Effekte: Etwa vier Jahre nach Einführung sank die Inzidenz von Genitalwarzen um 90 % und die der präinvasiven Vorstufen um 40 % (Munoz et al., 2010, Lehtinen et al. 2012, Ali et al., 2013). Im Jahr 2018 soll in Deutschland ein organisiertes Screeningprogramm etabliert werden. Zur Sekundärprävention stehen zwei Verfahren zur Verfügung: der gängige zytologische Pap-Test oder ein HPV-DNA Test. Bei Frauen im Alter zwischen 20 und 30 Jahre soll jährlich ein Pap-Test durchgeführt werden. Ab einem Alter von 30 Jahren haben Frauen die Wahl zwischen jährlichem Pap-Test oder HPV-DNA Tests alle 5 Jahre. Die Sensitivität des Pap-Tests liegt zwischen 37% und 66 %, die Spezifität bei 98 % (McCrorry et al., 1999). Der HPV-DNA-Test besitzt eine höhere Sensitivität; allerdings ist eine Unterscheidung zwischen Infektion und Erkrankung nicht möglich. Bei Frauen unter 30 Jahren ist die Prävalenz an HPV hoch, daher traten mit dem HPV-DNA-Test gehäuft falsch positive Befunde auf. Aus diesem Grunde empfiehlt die S3-Leitlinie zur Prävention des Zervixkarzinoms für Patientinnen unter 30 Jahren die Zytologie (S3-Leitlinie AWMF Register- Nr. 015/027 OL, 2016).

1.4 Anatomie, Pathogenese und Pathologie

Das untere Ende der Gebärmutter wird als Gebärmutterhals (Zervix uteri) bezeichnet. Sie gliedert sich in den Zervikalkanal (Endozervix) und den äußeren Muttermund (Ektozervix), der an die Vagina angrenzt. Karzinomatöse Veränderungen entwickeln sich bevorzugt in der Transformationszone. In dieser Zone geht das Zylinderepithel der Endozervix

in das Plattenepithel der Ektozervix über. Da es hier zu vermehrten Umbauprozessen kommt, ist die Transformationszone besonders anfällig für epitheliale Atypien. Bei prämenopausalen Patientinnen befindet sich die Transformationszone an der Portiooberfläche, während sich diese bei postmenopausalen Patientinnen in den Zervikalkanal zurückverlagert. In Abhängigkeit vom Alter und Hormonstatus der Patientin ist ein möglicher Tumorbeginn daher eher an der Portio bzw. im Zervikalkanal zu erwarten. Als Präkanzerose des Zervixkarzinoms bezeichnet man die cervikalen intraepithelialen Neoplasien (CIN), es liegt eine epitheliale Dysplasie ohne Infiltration des Stromas vor. Je nach Schweregrad der cervikalen intraepithelialen Neoplasie werden nach der WHO Klassifikation drei Stufen unterschieden (CIN I= leichte Dysplasie, CIN II= mittelschwere Dysplasie, CIN III= schwere Dysplasie). Bei jungen Frauen mit HPV positiven CIN I und CIN II kommt es häufig zu einer spontanen Rückbildung, sodass konservative Maßnahmen vertretbar sind (Syrjanen et al., 1996). Eine CIN III stellt hingegen eine obligate Präkanzerose dar, was ein operatives Vorgehen erforderlich macht.

Das verhornende oder nicht-verhornende Plattenepithelkarzinom stellt den häufigsten histologischen Subtyp dar und entspricht 80 % der Fälle. Am zweithäufigsten kommt das Adenokarzinom vor, dessen Anteil bei etwa 20 % liegt. Im Vergleich zum Plattenepithelkarzinom besitzt das Adenokarzinom eine schlechtere Prognose und tendiert frühzeitig zur Metastasierung (Gien et al., 2010). Seltenerer Formen wie adenosquamöse, neuroendokrine (groß oder kleinzellige) oder klarzellige bzw. serös-papilläre Karzinome sind ebenfalls prognostisch ungünstiger.

1.5 Lokale Ausbreitung und Metastasierung

Das Zervixkarzinom kann per continuitatem in Vagina, Uterus, Parametrien, Blase und Rektum wachsen. Die lymphatische Metastasierung erfolgt zunächst in die regionären Lymphabflussgebiete entlang der Gefäße Arteria iliaca interna, externa, communis sowie in die obturatorischen, perivisceralen Lymphknoten.

Lymphknotenmetastasen in der Paraaortalregion zählen als Fernmetastasen (Mc Mahon et al., 2010). Die Wahrscheinlichkeit für eine pelvine und paraaortale Metastasierung steigt mit dem FIGO-Stadium (Kidd et al., 2010). Eine hämatogene Metastasierung erfolgt

meist in den fortgeschrittenen Stadien und betrifft Lunge, Leber und Knochen (Agarwal et al., 2002).

1.6 Klassifikation des Zervixkarzinoms

Zur Einteilung des Zervixkarzinoms dienen die prätherapeutische FIGO-Klassifikation und die TNM-Klassifikation. Das FIGO-Stadium basiert auf dem klinischen Untersuchungsbefund. Bildgebende sowie operative Verfahren gehen nicht in die Klassifikation ein, sondern zählen zu fakultativen Maßnahmen. Dies ist ein Nachteil der FIGO-Klassifikation, da z.B. der Lymphknotenstatus als prognostischer Faktor und entscheidendes Kriterium für die Therapieauswahl nicht berücksichtigt wird. Begründet wird dies von der FIGO-Gesellschaft dadurch, dass der Zugang zur apparativen Diagnostik in einigen Entwicklungsländern, in denen das Zervixkarzinom der häufigste Genitalkrebs ist, erheblich eingeschränkt bzw. nicht vorhanden ist. Zur spezifischeren Klassifikation dient das TNM-Stadium, in dem Erkenntnisse aus bildgebenden Verfahren sowie aus chirurgischen Eingriffen berücksichtigt werden.

Die folgende TNM-Klassifikation entspricht der Version 7.0 und wurde zur Klassifikation der Tumore in dem Patientenkollektiv dieser Arbeit genutzt. In der aktuellen Version 8.0, veröffentlicht im Januar 2016, wurden im Vergleich zur Version 7.0 keine Korrekturen vorgenommen.

TNM-Kategorie	FIGO-Stadien	Definition
TX		Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0		kein Anhalt für Primärtumor
Tis		Carcinoma in situ (präinvasives Karzinom) entspricht der hochgradigen plattenepithelialen Dysplasie CIN 3
T1	I	Tumor auf Zervix begrenzt
T1 a	IA	invasives Karzinom ausschließlich durch Mikroskopie diagnostiziert. Stromainvasion bis maximal 5,0 mm Tiefe, gemessen von der Basis des Epithels und einer horizontalen Ausbreitung von 7,0 mm oder weniger

TNM-Kategorie	FIGO-Stadien	Definition
T1a1	IA1	gemessene Stromainvasion von 3,0 mm oder weniger in die Tiefe und mit einer horizontalen Ausbreitung von 7,0 mm oder weniger
T1a2	IA2	gemessene Stromainvasion von mehr als 3,0 mm, aber nicht mehr als 5,0 mm mit einer horizontalen Ausbreitung von 7,00 mm oder weniger
T1b	IB	klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsion, auf die Zervix beschränkt, oder mikroskopische Läsion > T1a2/ IA2
T1b1	IB1	klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsion, 4,0 cm oder weniger in größter Ausdehnung
T1b2	IB2	klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsion, mehr als 4,0 cm in größter Ausdehnung
T2	II	Tumor infiltrierte jenseits des Uterus, aber nicht bis zur Beckenwand und nicht bis zum unteren Drittel der Vagina
T2a	Ila	Tumor mit Ausbreitung in die Scheide (proximales und/oder mittleres Drittel), aber ohne Infiltration des Parametriums
T2a1	IIA1	klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsion, 4,0 cm oder weniger in größter Ausdehnung
T2a2	IIA2	klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsion, mehr als 4,0 cm in größter Ausdehnung
T2b	IIB	Tumor mit Infiltration des Parametriums, aber nicht bis zur Beckenwand
T3	III	Tumor breitet sich bis zur Beckenwand aus und/oder befällt das untere Drittel der Vagina und/ oder verursacht Hydronephrose oder eine stumme Niere
T3a	IIIA	Tumor infiltrierte das untere Drittel der Vagina, keine Ausbreitung zur Beckenwand
T3b	IIIB	Tumor breitet sich bis zur Beckenwand aus und/ oder verursacht Hydronephrose oder eine stumme Niere
T4	IV	Tumor infiltrierte die Schleimhaut von Blase oder Rektum oder überschreitet die Grenze des kleinen Beckens

Tab. 1 TNM- und FIGO Klassifikation

(7. Version, 2010), (S3-Leitlinie AWMF-Registernummer 032/033OL, 2014)

N-Klassifikation der regionären Lymphknoten (pelvin):

NX = regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden

N0 = keine regionären Lymphknotenmetastasen

N1 = regionäre Lymphknotenmetastasen

M-Klassifikation der Fernmetastasen (inklusive paraaortale Lymphknoten):

cM0 = klinisch keine Fernmetastasen

cM1 = klinisch Fernmetastasen nachweisbar

pM1 = Fernmetastasen histologisch gesichert

pM0 wird nicht vergeben (nur nach Autopsie)

Blutgefäßeinbruch (V):

VX = Blutgefäßinvasion kann nicht beurteilt werden

V0 = keine Blutgefäßinvasion

V1 = Blutgefäßinvasion nachgewiesen

Lymphgefäßeinbruch (L):

LX = Lymphgefäßinvasion kann nicht beurteilt werden

L0 = keine Lymphgefäßinvasion

L1 = Lymphgefäßinvasion nachgewiesen

Einbruch in die Nervenscheiden (Pn):

PnX = perineurale Invasion kann nicht beurteilt werden

Pn0 = keine perineurale Invasion

Pn1 = perineurale Invasion nachgewiesen

1.7 Symptome

In den frühen Stadien ist das Zervixkarzinom meist asymptomatisch. Im Verlauf treten abnormale Blutungen und Fluor auf. Durch das infiltrative Wachstum in Nachbarorgane

wie Blase, Ureter oder Rektum kann es im Spätstadium zur Ureterobstruktion, Harninkontinenz, Fistelbildung, lumbosakralen Schmerzen und Lymphödem des Beines kommen.

1.8 Diagnostik

In der S3–Leitlinie Version 1.0 werden folgende Untersuchungen empfohlen: gynäkologische Untersuchung, Zytologie gegebenenfalls Kolposkopie, histologische Sicherung und je nach Stadium vaginale Sonographie, Ultraschall Skalenus/ Niere, CT-Thorax-Abdomen-Becken, Zystoskopie, Rektoskopie, MRT Abdomen-Becken sowie ein operatives Staging. Zu den fakultativen Maßnahmen gehören HPV-Testung, i.v. Pyelographie, PET-CT (Leitlinie S3 Version 1.0 September 2014, AWMF-Registernummer 032/033OL).

1.9 Therapie

1.9.1 Therapieüberblick

Zur primären Behandlung des Zervixkarzinoms kommen prinzipiell die Operation oder die simultane Radiochemotherapie, eine Kombination aus perkutaner Bestrahlung und Brachytherapie, in Frage. Für jede Patientin wird die Therapieform individuell in einem interdisziplinären Tumorboard festgelegt. Neben der Ausbreitung der Erkrankung fließen auch allgemeine Faktoren wie Alter, Allgemeinzustand mit Risikofaktoren und Kinderwunsch in die Entscheidungsfindung mit ein. In den frühen Stadien IB/IIA wird in Deutschland in der Regel ein operatives Vorgehen bevorzugt, obwohl in den Stadien FIGO Ib und II die Strahlentherapie in Bezug auf die Langzeitergebnisse der Operation gleichwertig ist (Landoni et al., 1997). Die Art und das Ausmaß der Operation richten sich nach dem Tumorstadium, siehe Kapitel „1.9.2 Stadienabhängige Therapie.“ Die Wahrscheinlichkeit zum Erhalt der Fertilität bei Kinderwunsch ist in frühen Stadien bei Operationen höher als bei Strahlentherapie. Neben den allgemeinen Risiken, die eine Operation mit sich führen kann, ist je nach OP-Technik besonders auf urogenitale Nebenwirkung wie Fisteln, Hydronephrose und Lymphödem hinzuweisen. Da bildgebende Verfahren zur Beurteilung von Lymphknotenmetastasen nur eine unzureichende diagnosti-

sche Genauigkeit abgeben, ist ein operatives Lymphknotenstaging ab Stadium IB erforderlich. Im Fall von Lymphknotenmetastasen ist eine primäre Radiochemotherapie indiziert, genauso wie bei frühen Stadien mit Risikofaktoren bzw. fortgeschrittenen Tumorstadien. Zu den Nebenwirkungen der kombinierten Radiochemotherapie zählen insbesondere hämatologische, gastrointestinale und urologische Toxizitäten. Nach derzeitigem Erkenntnisstand ist die radikale Hysterektomie vor einer kombinierten Radiochemotherapie nicht von Nutzen für die Patientin. Ebenso sollte aus Gründen einer erhöhten Morbidität im Fall von Risikofaktoren eine Kombination aus primärer Operation und adjuvanter Radiochemotherapie vermieden werden.

1.9.2 Stadienabhängige Therapie

Die Therapie des Zervixkarzinoms ist multidisziplinär und erfordert ein exaktes Staging zur Festlegung des Therapieregimes. Die Empfehlungen zur stadienabhängigen Therapie basieren auf der aktuellen S3-Leitlinie (Version 1.0-September 2014, AWMF-Registernummer 032/033OL). Neben dem Tumorstadium ist das Vorliegen von morphologischen Risikofaktoren zur Therapiewahl entscheidend. Die Risikofaktoren Lymphknotenmetastasen, Tumordurchmesser > 4cm, neuroendokrines Karzinom sowie positive Resektionsränder sind als Einzelfaktoren therapie relevant, während dies für die Faktoren Lymphgefäßinfiltration L1, Veneninvasion V1, tiefe Stromainvasion und das Grading G3 nur in Kombination mit mehreren anderen gilt.

1.9.2.1 FIGO-Stadium IA1 mit bis zu einem Risikofaktor

Die Standardtherapie ist bei Patientinnen ohne Kinderwunsch die einfache Hysterektomie. Bei Kinderwunsch erfolgt eine Konisation mit Zervixkürettage; sollte im Konisat eine R1 Situation vorliegen, ist eine Trachelektomie indiziert. Hierunter versteht man die operative Entfernung eines Teils der Zervix mit Parametrium unter Erhalt der Fertilität.

1.9.2.2 FIGO-Stadium IA1 mit mindestens zwei Risikofaktoren und Stadium IA2 mit bis zu einem Risikofaktor

Ab diesem Stadium ist ein operatives Staging mittels pelviner Lymphonodektomie indiziert, bei positivem Befund auch eine paraaortale Lymphadenektomie. Bei negativem pelvinem Lymphknotenstatus und abgeschlossener Familienplanung erfolgt eine Hysterektomie (ggf. mit Adnexektomie beidseits) ohne Resektion der Parametrien (Piver I). Bei Kinderwunsch und histologisch negativen Lymphknoten ist entweder Konisation mit Zervixkürettage oder radikale Trachelektomie mit prophylaktischer Permanentcerclage angezeigt. Eine Radiochemotherapie erfolgt bei histologisch nachgewiesenen pelvinen Lymphknotenmetastasen bzw. mehreren Risikofaktoren. Bei makroskopisch tumorbefallenen pelvinen und/oder paraaortalen Lymphknoten hat sich eine operative Entfernung derselben vor einer Radiochemotherapie bewährt.

1.9.2.3 FIGO Stadium IB1 und IIA1

Es erfolgt ein operatives pelvines ggf. paraaortales Lymphknoten-Staging. Bei negativem Lymphknotenstatus ist eine radikale Hysterektomie mit Resektion der Parametrien (PIVER II) indiziert, im Stadium II A1 auch mit tumorfreiem Resektionsrand der Scheidenmanschette. Bei postmenopausalen Patientinnen erfolgt eine Adnexektomie beidseits, während bei prämenopausalen Patientinnen eine Ovariopexie zum Erhalt der intrinsischen Ovarialfunktion wichtig ist. Eine Radiochemotherapie ist indiziert bei histologisch nachgewiesenen pelvinen und/oder paraaortalen Lymphknotenmetastasen bzw. mehreren Risikofaktoren. Bei makroskopisch tumorbefallenen pelvinen und/oder paraaortalen Lymphknoten ist auch hier eine operative Entfernung derselben vor einer Radiochemotherapie indiziert.

1.9.2.4 FIGO-Stadium IB2, IIA2 und IIB

Es wird ein operatives pelvines ggf. paraaortales Lymphknotenstaging durchgeführt. Bei negativen Lymphknoten erfolgt eine radikale Hysterektomie (ggf. mit Adnexektomie beidseits) Typ Piver III mit tumorfreiem Resektionsrand der Scheidenmanschette. Liegt ein Befall der Vagina vor, dann ist eine (partielle) radikale Kolpektomie mit tumorfreiem

Resektatrand erforderlich. Handelt es sich um eine Adenokarzinom ist bei postmenopausalen und prämenopausalen Patientinnen eine Adenexektomie bds. indiziert. Bei prämenopausalen Patientinnen und Plattenepithelkarzinom wird eine prätherapeutische Ovariopexie vorgenommen. Eine Radiochemotherapie ist bei histologisch nachgewiesenen pelvinen und/oder paraaortalen Lymphknotenmetastasen bzw. mehreren Risikofaktoren indiziert und wird im Stadium IIB der Operation vorgezogen. Bei makroskopisch tumorbefallenen pelvinen und/oder paraaortalen Lymphknoten erfolgt eine operative Entfernung derselben vor einer Radiochemotherapie.

1.9.2.5 FIGO-Stadium III

Ab Stadium III ist die kombinierte Radiochemotherapie der Goldstandard. Bei makroskopisch tumorbefallenen pelvinen und/oder paraaortalen Lymphknoten erfolgt eine operative Entfernung derselben vor einer Radiochemotherapie.

1.9.2.6 FIGO-Stadium IV

Die Radiochemotherapie ist die Therapie der Wahl. Nur in speziellen Fällen erfolgt eine primäre Exenteration.

1.9.3 Simultane Chemotherapie

Die kombinierte Radiochemotherapie ist seit 1999 integraler Bestandteil in der Behandlung des lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinoms. In mehreren Studien wurde gezeigt, dass durch eine cisplatinbasierte Radiochemotherapie im Vergleich zur alleinigen Radiotherapie das krankheitsfreie Überleben und das Gesamtüberleben signifikant verlängert werden (Keys et al., 1999, Morris et al., 1999, Whitney et al., 1999). Die Standarddosierung ist Cisplatin 40mg/m² einmal wöchentlich, insgesamt sollten 5-6 Zyklen appliziert werden.

Bei Kontraindikationen für Cisplatin kann Carboplatin als Alternative eingesetzt werden bzw. auch andere Substanzen wie Mitomycin oder Vinorelbin.

Basierend auf der divergenten Datenlage spricht die aktuelle S3-Leitlinie derzeit keine Empfehlung für eine konsolidierende adjuvante Chemotherapie nach primärer Radiochemotherapie außerhalb von Studien aus. Gleiches gilt für die neoadjuvante Radiochemotherapie. In einer prospektiv randomisierten Phase III-Studie, dem Outback Trial, wird derzeit der Stellenwert der adjuvanten Chemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel nach erfolgter primärer Radiochemotherapie untersucht (www.rtog.org/ClinicalTrials/ProtocolTable/StudyDetails.aspx?study=1174).

1.9.4 Gesamtbehandlungszeit

Die Gesamtbehandlungszeit ist definiert von der ersten Bestrahlungsfraction bis zur letzten Fraction (entweder letzte Fraction der Brachytherapie oder letzte perkutane Fraction). Diese sollte nach der aktuellen S3-Leitlinie nicht länger als 56 Tagen dauern. Die Behandlung sollte möglichst ohne Unterbrechung erfolgen.

Die Behandlung beginnt mit der perkutanen Bestrahlung in Kombination mit einer Chemotherapie. Um die Tumorregression durch die perkutane Bestrahlung zu nutzen, wird die Brachytherapie in der sechsten Woche eingeleitet. Bei kleinen Tumoren und sehr gutem Ansprechen ist der Beginn der Brachytherapie bereits in der fünften Woche möglich (EMBRACE II-Protokoll, Version 1.0).

1.9.5 Adjuvante Radio(chemo)therapie

Die adjuvante Therapie nach primärer Operation ist bei Patientinnen mit vorliegenden postoperativ histologischen Risikofaktoren indiziert. In der Studie von Peters et al., 2000 wurden Patientinnen im FIGO Stadium IA2-IIA plus pelvine Lymphknotenmetastasen, Infiltration der Parametrien, R1-Resektion nach radikaler Hysterektomie betrachtet. In Anlehnung an diese Studie wurden High-Risk Faktoren festgelegt, welche bei alleinigem Vorliegen eine adjuvante Radio(chemo)therapie indizieren. Als High-Risk Faktor zählen Lymphknotenmetastasen, Parametrieninfiltration und/oder positive Resektionsränder. Die postoperative Radiochemotherapie zeigte im Vergleich zur alleinigen Bestrahlung ein signifikant verbessertes progressionsfreies Überleben sowie ein verbessertes Gesamtüberleben (Peters et al., 2000). Unter Berücksichtigung der Studien von Rotman et al.

2006 und Sedlis et al. 1999 wurden zusätzlich sog. intermediäre Risikofaktoren wie Lymphgefäßinvasion (L1), tiefe Stromainvasion der Zervix (mindestens 60 % des Stromas) oder eine Tumorgöße >4 cm definiert. Von diesen Faktoren müssen mindestens zwei in Kombination vorliegen, um die Indikation stellen zu können. In der Regel wird in der adjuvanten Situation eine Gesamtdosis von 45-50,4 Gy in konventioneller Fraktionierung appliziert. Das Bestrahlungsfeld umfasst das ehemalige Tumorbett, die Uterusloge, den proximalen Scheidenstumpf und den lokoregionären ggf. paraaortalen Lymphabfluss. Simultan hierzu wird in der Regel aufgrund der Datenlage eine Kombination aus einer platinbasierten Chemotherapie favorisiert.

1.9.6 Historie der Brachytherapie

Der Begriff Brachytherapie stammt aus dem Griechischen (βραχύς = nah, kurz) und steht für eine spezielle Form der Bestrahlung, bei der eine radioaktive Quelle innerhalb oder in unmittelbarer Nähe des Tumors positioniert wird.

Die Anfänge der Brachytherapie liegen zu Beginn des 20. Jahrhunderts. Kurz nach Entdeckung des Radiums durch Marie Curie im Jahr 1898 fand es Eingang in die Behandlung von gynäkologischen Tumoren. Erste Behandlungserfolge in der Radiumbehandlung des Zervixkarzinoms wurden 1913 von Döderlein veröffentlicht, was zu einem Wandel in der bisher ausschließlich operativ geprägten Therapie führte (Glaser 1990). Es entstanden große Radiumschulen, die sich die Entwicklung von dosimetrischen Systemen und Applikatoren zur Aufgabe machten. Zu den bedeutsamsten Schulen zählten die Stockholmer, Pariser sowie die Manchester Schule. Die Dosisverordnung beschränkte sich auf die Angabe der Radiummenge pro Liegezeit in der Einheit Milligramm-Elementstunde (mgeh). Allerdings ließ sich die Dosis am umliegenden Normalgewebe auf diese Art nicht erfassen.

Um diesen Mangel zu beheben, führten Tod und Meredith (Tod et al., 1938/1953) eine Methode ein, mit der die Dosis an festgelegten Punkten im Becken bestimmt bzw. verordnet werden konnte. Die Dosis an diesen Punkten galt als repräsentativ für die Dosis am Tumor bzw. an den umliegenden Organen. Für die Dosisverordnung auf den Primarius war Punkt A relevant. Er liegt 2 cm lateral des Zervikalkanals und 2 cm kranial der

Mukosamembran des lateralen Scheidenfornix. An diesem Ort, an dem die uterinen Gefäße den Ureter kreuzen, traten nach Erkenntnissen von Tod und Meredith als erstes radiogen bedingte Nekrosen auf. Mit Punkt A kennzeichnete man damit diese dosislimitierende Region. Mit der Möglichkeit zur Abbildung des Applikators auf Röntgenbildern wurde der Punkt A modifiziert. Die neue Definition bezog sich auf das räumliche Verhältnis zum Applikator: Punkt A liegt im Abstand von 2cm kranial zur Ringebene und 2cm lateral des Stifts (ICRU Report 38, 1985). Ein weiterer Punkt zur Dosispezifikation ist Punkt B, welcher 3 cm lateral von Punkt A entfernt liegt und für die Dosis im Bereich der iliacalen Lymphabflusswege steht.

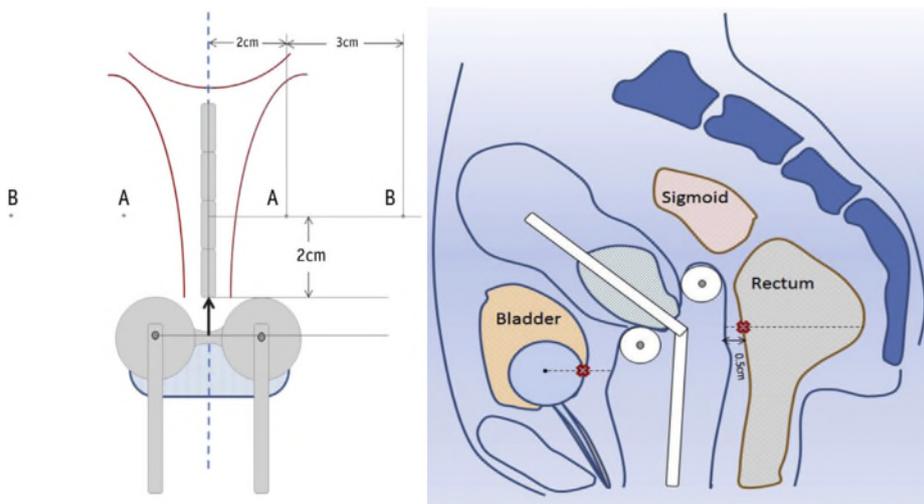


Abb. 1 Darstellung von Punkt A und B, Referenzpunkte für Blase, Rektum nach ICRU Report 38 (Originalabbildung Harkenrider et al., 2015)

Ebenfalls wurden Referenzpunkte für Blase und Rektum definiert, an denen die jeweils maximale Dosis abgeschätzt werden kann. Zur Bestimmung des Blasen- Referenzpunktes wird der Ballon eines Foley Katheters mit 7cm³ Kontrastmittel gefüllt. In einer seitlichen Röntgenaufnahme ist der Referenzpunkt der am weitesten dorsal gelegene Punkt auf der Ballonoberfläche. Der Referenzpunkt für das Rektum befindet sich 0,5 cm dorsal der Vaginalwand, auf Höhe des Drehpunktes des Ovoid oder Ring Applikators (siehe Abb. 1).

Ein Meilenstein in der Brachytherapie war die Entwicklung des Afterloading Verfahrens durch Walstam und Henschke in den 60er Jahren (Walstam 1962; Henschke et al., 1964

und 1966). Die Quelle gelangt vollautomatisch über einen Transferschlauch aus dem Trezor in den Applikator. Die Anfänge der Brachytherapie basierten auf den Erfahrungen aus der Radiumära. Es handelte sich hierbei noch um low dose rate (LDR) Verfahren mit einer Dosisrate von $< 0,4$ Gy/h. Vorteil dieser Methode ist eine große therapeutische Breite bei allerdings langer Behandlungsdauer von Stunden bis Tagen. Als Radionuklide wurden Radium (Ra-226), Cobalt (Co-60), Caesium (Cs-137) und Iridium (Ir-192) verwendet. Im Jahr 1964 führten Mundinger und Sauerwein die high-dose rate (HDR) Brachytherapie ein, die fraktionierte Bestrahlungen in wenigen Minuten ermöglichte. Auf diese Weise konnte eine Strahlenbelastung für das Personal nahezu ausgeschlossen werden. Durch eine schrittgestaltete Quellenbewegung konnte die Dosisverteilung soweit optimiert werden, dass eine Bestrahlung mit hohen Dosen möglich wurde. Die Dosisrate lag bei > 12 Gy/h und das meist genutzte Radionuklid war Iridium 192 mit einer Halbwertszeit von 73,8 Tagen. In den 90er Jahren kam eine neue Methode auf, die pulse dose rate (PDR) Brachytherapie. Es war ein Hybrid-Versuch, um die Vorteile der HDR und LDR Brachytherapie miteinander zu vereinen. Dies bedeutet eine Kombination aus schrittgestalteter Quellenbewegung zur Isodosenformung und großer therapeutischer Breite. Als Quelle verwendet man Iridium 192, die Gesamtdosis wird in mehrere Fraktionen aufgeteilt und in Form von kleinen Bestrahlungspulsen in kurzen Intervallen z.B. stündlich appliziert. Somit wird der biologische Effekt der LDR Therapie imitiert und das Normalgewebe kann geschont werden (Skowronek et al., 2001).

In den 90er Jahren nahmen die Innovationen im Bereich der Bildgebung großen Einfluss auf das Vorgehen in der Brachytherapie. Die Integration der Computertomographie bzw. Magnetresonanztomographie leiteten den Wandel von der konventionellen 2D zur 3D gestützten Bestrahlungsplanung ein. Der Tumor und die angrenzenden Organe konnten mit CT oder MRT sichtbar gemacht werden, so dass es möglich wurde, eine volumenbasierte statt punktbasierte Bestrahlungsplanung durchzuführen. Die Etablierung der technischen Errungenschaften auf dem Gebiet der Brachytherapie ließ den Begriff der Image-guided brachytherapy (IGBT) entstehen. Im Jahr 1990 wurde die Group Européen de Curiothérapie and the European Society for Radiotherapy and Oncology (GEC ESTRO) gegründet, eine Arbeitsgemeinschaft aus Ärzten und Physikern, die sich dem Gebiet der Brachytherapie widmet. Um die bildgestützte, volumenbasierte Brachytherapie weiter

voranzutreiben, entwickelte die GEC ESTRO eine Terminologie zur Festlegung von Volumenparametern. Dies ermöglichte eine Vergleichbarkeit der Forschungsergebnisse auf dem Gebiet der Image-Guided Brachytherapy. Es wurde ein GTV (gross tumor volume) und CTV (clinical target volume) mit Unterteilung in HRCTV (high-risk CTV) und IRCTV (intermediate risk CTV) eingeführt (Haie-Meder et al., 2005). Ebenfalls veröffentlichte die GEC-ESTRO Empfehlung zu Parametern der Dosis-Volumen-Histogramme (DVH). Zur Dosisverordnung am Zielvolumen wählte man die D90 und die D100 und zur Beurteilung der Belastung an den Risikoorganen die D2ccm (Pötter et al., 2006). Die D90 und D100 entsprechen den minimalen Dosen, die 90% bzw. 100 % des Zielvolumens umschließen. Die minimale Dosis an den am meisten exponierten 2ccm der Risikoorgane wird durch die D2ccm wiedergegeben, Über den Dosis-Wirkungseffekt am Tumor und an den Risikoorganen war allerdings noch wenig bekannt. Lim et al. stellten fest, dass nach einer perkutanen Behandlung mit 40-50 Gy das Tumolvolumen im Vergleich zum Behandlungsbeginn etwa um 20-30 % geschrumpft war (Lim et al., 2008). In Form der Image-Guided adaptive Brachytherapy (IGABT) ging die zeitliche Komponente 4D in das Behandlungskonzept mit ein, sodass Form und Volumenveränderungen des Tumors im Laufe der Behandlung berücksichtigt wurden.

Im Jahr 2008 startete die GEC-ESTRO eine internationale Studie zur MRT gestützten Brachytherapie, die EMBRACE-Studie. EMBRACE steht für External beam radiochemotherapy and MRI based adaptive Brachytherapy in locally advanced Cervical cancer. Es handelte sich um eine prospektive multizentrische Studie, die bis Dezember 2015 insgesamt 1419 Patientinnen rekrutierte. Ziel war es, mehr Informationen über die klinischen Ergebnisse bei der Anwendung der IGABT zu erhalten, prognostische und prädikative Faktoren zu ermitteln sowie Dosis-Wirkungs-Beziehungen zu erkennen, um zukünftige Behandlungskonzepte weiter optimieren zu können. Zeitgleich wurden im Rahmen der Retro-EMBRACE-Studie Langzeitdaten von 852 Patientinnen ausgewertet, deren Behandlungsbeginn vor dem Start der EMBRACE-Studie lag.

Im Jahr 2016 startete die EMBRACE II-Studie: Sie bezieht sich nicht nur auf die Brachytherapie, sondern fokussiert auch die perkutan kombinierte Radiochemotherapie, um das Gesamtbehandlungskonzept besser beurteilen zu können. Das Studienprotokoll baut auf den Erkenntnissen der EMBRACE- und Retro-EMBRACE-Studien auf. Ziel der

EMBRACE II-Studie ist der Entwurf eines risikoadaptierten, individualisierten Behandlungskonzeptes unter vermehrtem Einsatz neuer Techniken.

1.9.7 Vergleich der konventionellen 2D-Technik mit der 3D-Bestrahlungsplanung in der Brachytherapie

1.9.7.1 Konventionelle 2D-Technik versus CT-basierte Brachytherapie

Mit der CT-gestützten Bestrahlungsplanung werden Tumor und Risikoorgane als volumetrische Strukturen dargestellt und sind nicht nur als Referenzpunkte abgebildet wie in der 2D-Technik (Sewchand et al., 1982). Als man die Dosis an den Referenzpunkten für Blase und Rektum im Röntgenbild mit den Maximalwerten in der Computertomographie verglich, fiel auf, dass die Werte an den Referenzpunkten signifikant geringer waren. Die Dosen an den Referenzpunkten der Blase und des Rektums entsprachen der 90%-Isodose bzw. 95%-Isodose in der Computertomographie (Charra-Brunaud et al., 2012). Die Maximalwerte von Blase und Rektum, gemessen in der Computertomographie waren im Vergleich zu den Werten an den Referenzpunkten im Röntgenbild durchschnittlich 1,44- bzw. 1,37-mal höher (Kapp et.al, 1992).

Die Dosis an Punkt A deckte zudem den Tumor nicht adäquat ab und lag zwischen 60-100% der verordneten Dosis (Datta et al., 2006). Ähnliche Ergebnisse zeigten Kim et. al.: Mit Zunahme des Tumolvolumens verringerte sich die Dosisabdeckung des Tumors bei Dosierung auf Punkt A. Für das FIGO-Stadium IB lag die Abdeckung des GTV zwischen 90 und 99 %, während bei FIGO-Stadien IIB-IIIB die Abdeckung nur 60-80% betrug (Kim et al., 2003). Fazit dieser Studien ist, dass die Dosen an Punkt A sowie an den Referenzpunkten von Blase und Rektum nur ungenügend mit den gemessenen Werten im CT korrelieren und die für eine vollständige Erfassung des Tumors notwendige Bestrahlungsdosis nicht adäquat repräsentieren.

1.9.7.2 Vergleich CT-gestützter mit MRT-gestützter Brachytherapie

In der Magnetresonanztomographie wird das Weichgewebe im Vergleich zur Computertomographie exakter dargestellt (Brodman et al., 1990), was für die Konturierung des

Zielvolumens und der Risikoorgane von Vorteil ist. Eine exaktere Konturierung des Zielvolumens ermöglicht eine individuellere Dosisverteilung mit verbesserter Abdeckung des Zielvolumens und Schonung der Risikoorgane (Kirisits et al., 2005). In der Studie von Wachter-Gerstner wurde das Zielvolumen vergleichend im MRT und CT eingezeichnet. Das mittlere Tumolvolumen war in der Computertomographie um 20 % größer als in der Magnetresonanztomographie (Wachter-Gerstner et al., 2003). Viswanathan et al. zeigten, dass in der Computertomographie das HR-CTV in seiner Breite überschätzt wird und dies zu signifikanten Unterschieden in der D90 und D100 führt. Bei den Risikoorganen gab es hier keine Unterschiede (Viswanathan et al., 2007). Die Blase zeigte in der Studie von Eskander als einziges Risikoorgan einen Unterschied in der D2ccm, mit höheren Werten in der Computertomographie (Eskander et al., 2010).

Die von der GEC-ESTRO herausgebrachten Empfehlungen zur Konturierung und Dosisverordnung beziehen sich auf eine MRT gestützte Bestrahlungsplanung. Die Durchführung einer Magnetresonanztomographie zur Planung jeder einzelnen Brachytherapiefraktion ist jedoch in vielen Kliniken, meist aus logistischen Gründen, nicht möglich. Eine Computertomographie hingegen steht wesentlich häufiger zur Verfügung. Die Magnetresonanztomographie ist zwar am geeignetsten für die Konturierung des Tumors, aber unter bestimmten Voraussetzungen liefert eine Computertomographie vergleichbare Ergebnisse.

Krishnatry et al. zeigten, dass sich unter Hinzunahme von klinischen Untersuchungsbefunden zur Konturierung von Zielvolumina im CT die Parameter V100, D90 und D100 in der Computertomographie und Magnetresonanztomographie nicht signifikant voneinander unterscheiden (Krishnatry et al., 2012). Die V100 beschreibt den Anteil des Zielvolumens, der mit mindestens 100% der geplanten Dosis abgedeckt wird.

In der Studie von Nesvacil et al. wurde zur Planung der ersten Brachytherapiefraktion ein MRT durchgeführt. Die im MRT konturierten Zielvolumina wurden dann automatisch mit Hilfe einer applikatorbasierten Bildrekonstruktion in das für die zweite Fraktion zugrundeliegende CT transferiert. Die Risikoorgane konturierte man im CT. Vor allem für kleine Tumoren mit intrakavitären Behandlungen konnten so gleichwertige dosimetrische Ergebnisse erzielt werden (Nesvacil et al., 2013).

1.9.8 Applikatoren zur Behandlung des Zervixkarzinoms

Man unterscheidet in der Brachytherapie zwischen intrakavitär und interstitieller Behandlung. Bei der intrakavitären Behandlung wird der Applikator in Körperöffnungen eingeführt, während bei der interstitiellen Therapie das Gewebe mit Nadeln bestückt wird. Die klassischen Applikatoren wie der Stift-Ring-Applikator dienen zur intrakavitären Behandlung. Bei sehr großen oder stark asymmetrischen Tumoren stoßen diese Applikatoren allerdings an ihre Grenzen. Es sind zusätzliche interstitielle Nadeln notwendig, um eine bessere Dosisabdeckung des Tumors zu erreichen. Mit Einführung neuer bildgebender Verfahren kam es auch zur Weiterentwicklung der Applikatorsysteme. Um die Applikatoren CT- und MRT-tauglich zu machen, verwendete man zur Herstellung Titan und Plastik. Es entstanden außerdem Applikatoren, die intrakavitäre und interstitielle Therapie miteinander kombinierten, wie zum Beispiel der Vienna Applikator.

1.9.8.1 Ring-Stift-Applikator

Der Stift-Ring-Applikator (Abb. 2), ein Zweikanal-System, besteht aus zwei Elementen: Der erste Kanal ist ein Ringapplikator, der an die Portio angelegt wird und dessen Durchmesser der Größe der Portio entsprechend ausgewählt werden kann. Der zweite Kanal besteht aus einem intrauterinen Stift, der in unterschiedlichen Längen entsprechend den anatomischen Gegebenheiten zur Verfügung steht. Mit dem Stift-Ring-Applikator werden birnenförmige Dosisverteilungen erreicht, die in etwa der Form des Uterus bzw. des Zervixtumors folgen und diesen dosimetrisch abdecken. Die Dosisverordnung erfolgt auf die klassischen Referenzpunkte, hier primär Punkt A.



Abb. 2 Ring-Stift-Applikator

1.9.8.2 Vienna Applikator

Beim Vienna Applikator (Abb. 3) handelt sich um ein modifiziertes Ring-Stift-System, das die Möglichkeit bietet, interstitielle Nadeln parallel zum Tandem zu implantieren. Durch die Implantation der Nadeln gelingt es, die Isodose bis zu 15 mm von Punkt A aus weiter nach lateral zu verlagern (Kirisits et al., 2006). Ebenfalls kann durch Modifikation der Haltepunkte und der Verweilzeit der Quelle innerhalb der Nadel die Dosisverteilung an die Form des Zielvolumens angepasst werden. Während beim Stift-Ring-Applikator eine applikator-basierte Dosisverordnung auf den Dosisreferenzpunkt erfolgt, wird beim Vienna-Applikator eine individuelle schnittbildgestützte Dosisverordnung festgelegt und individuell berechnet. Unter Anwendung des Vienna Applikators ist es folglich möglich, für jede Patientin eine individuelle Dosisverteilung vorzunehmen, angepasst an Größe und Form des Zielvolumens.



Abb. 3 Vienna Applikator

1.9.9 Terminologie

1.9.9.1 Terminologie der image guided adaptive Brachytherapie (IGABT)

Mit Einführung der 3D-gestützten Bestrahlungsplanung entwickelte die GEC-ESTRO Empfehlungen zur Definition der Zielvolumina (Haie-Meder et al., 2005). Ziel war es, eine einheitliche Terminologie zu schaffen, um Forschungsergebnisse besser beurteilen zu können. In Abb. 4 sind die Volumina dargestellt, die in Tab. 2 näher erläutert werden.

Zielvolumen	Definition
GTV-D (gross tumor volume at diagnosis)	Makroskopische Tumorzellen bei Diagnosestellung, basierend auf dem klinischen Untersuchungsbefund und dem Befund in der MRT T2 Sequenz.
GTV-B (gross tumor volume at brachytherapy)	Makroskopische Tumorzellen zum Zeitpunkt der Brachytherapie, basierend auf dem klinischen Untersuchungsbefund und dem Befund in der MRT T2 Sequenz.
HR-CTV-B (High-risk clinical target volume at brachytherapy)	Das HR-CTV B umfasst das GTV-B, die komplette Zervix und Grauzonen in der MRT T2 Sequenz.
IR-CTV (intermediate-risk clinical target volume)	Das IR-CTV umfasst das HR-CTV-B mit einem Randsaum von 5-15 mm sowie alle initial befallenen Areale.

Tab. 2 Definition HRCTV und CTV gemäß GEC ESTRO Recommendations I (Haie-Meder et al., 2005)

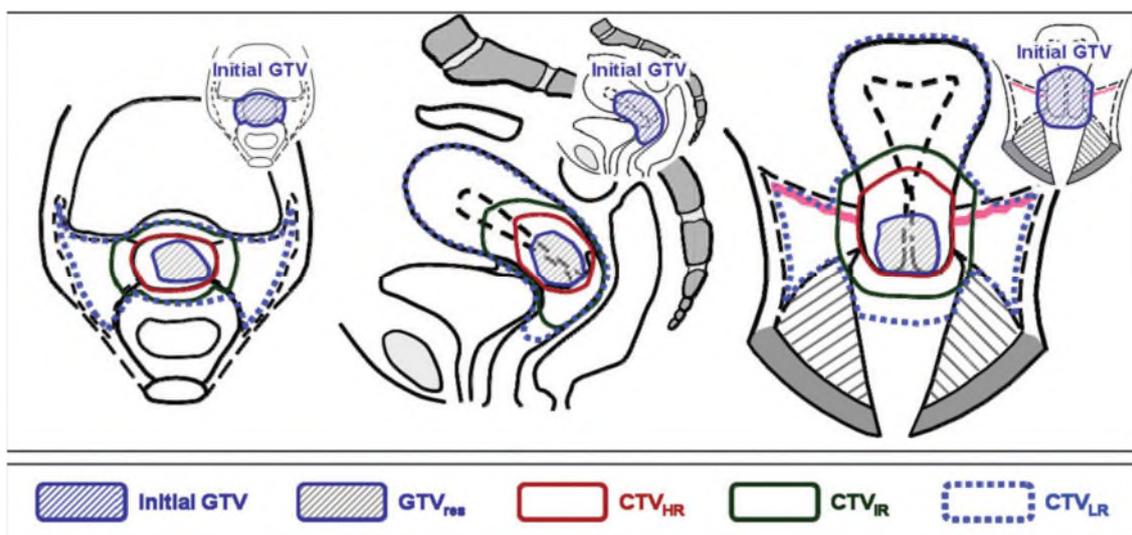


Abb. 4 Zielvolumina der Image Guided Adaptive Brachytherapie, am Beispiel eines Zervixkarzinoms Stadium IB2 (Originalbild ICRU Report 89)

Zur Konturierung der Risikoorgane in der Brachytherapie gelten die in Tab. 3 genannten Definitionen:

Volumen	Definition
Blase	Äußere Blasenwand inklusive Blasenhals
Rektum	Äußere Rektumwand vom Analsphinkter bis zum rekto-sigmoidalen Übergang
Sigma	Äußere Sigmawand vom rektosigmoidalen Übergang bis mindestens 2 cm oberhalb der Parametrien und des Uterus
Darmschlingen	Äußere Wand der Darmschlingen, innerhalb 3-4 cm vom Uterus/Applikator

Tab. 3 Definition zur Konturierung der Risikoorgane in der Brachytherapie (ICRU Report 89, EMBRACE II Protokoll)

Zur Konturierung der Risikoorgane in der external beam radiotherapy (EBRT) gelten folgende Definitionen (Tab. 4).

Die äußere Kontur der Risikoorgane sollte jeweils separat eingezeichnet werden.

Volumen	Definition
Blase	Komplettes Organ inklusive Blasenhals
Rektum	Vom Anorektalsphinkter bis zum rekto-sigmoidalen Übergang
Sigma	Vom rektosigmoidalen Übergang bis zur linken Fossa iliaca
Darmschlingen	Äußere Wand der Darmschlingen, inklusive Mesenterium
Femurköpfe	Femurkopf-/hals beidseits bis Trochanter minor
Nieren	Äußere Kontur ohne Nierenbecken
Rückenmark	Äußere Kontur
Duodenum	Ganzes Organ
Ovarien	Äußere Kontur

Tab. 4 Definition zur Konturierung der Risikoorgane in der Brachytherapie (ICRU-Report 89, EMBRACE II-Protokoll)

1.9.10 Bestrahlungsplanung und Dosisverordnung der Image Guided Adaptive Brachytherapy (IGABT)

Die GEC ESTRO hat ebenfalls Empfehlungen zur Bestrahlungsplanung auf dem Gebiet der Image Guided Adaptive Brachytherapy abgegeben (Pötter et al., 2006). Mit der Einführung der zielvolumenbasierten Bestrahlungsplanung und – im weiteren Verlauf – der Festlegung von Planungskriterien für Zielvolumen und Risikoorgane ließ sich die Dosis nun an die individuelle Topographie anpassen. Wichtige Parameter sind die D100, D90, D50 für das HR-CTV bzw. IR-CTV, die aus dem Dosis-Volumen Histogramm bestimmt und dokumentiert werden. Die Parameter D100, D90, D50 geben jeweils die minimalen Dosen an, die 100%, 90% bzw. 50% des Zielvolumens abdecken. Die D90 wird kaum durch interindividuelle Unterschiede in der Konturierung beeinflusst, so dass sie im Vergleich zur D100 ein stabilerer Parameter für die Angabe der Dosis ist (Kirisits et al., 2005). Zunächst gab es für diese Parameter keine konkreten Empfehlungen zur Dosisverordnung, da die klinischen Zusammenhänge noch unzureichend verstanden waren.

Die V100 ist wichtig, um beurteilen zu können, wie gut das Zielvolumen von der verordneten Dosis umschlossen wird. Allerdings ist die V100 als Vergleichsparameter für Studien weniger relevant, da die V100 auf der verordneten Dosis basiert und von dem Fraktionierungskonzept abhängt.

Um die unterschiedlichen Fraktionierungskonzepte untereinander beurteilen zu können, wurden die Dosen von D100, D90, D50 in die biologisch äquivalenten Dosen zu 2 Gy pro Fraktion (EQD2-Werte) umgewandelt. Zur Berechnung der EQD2-Werte diente in dieser Arbeit ein Worksheet von der Universität in Wien, welches online zugänglich ist (www.americanbrachytherapy.org/guidelines/index.cfm).

Die GEC-ESTRO hat zur Angabe der Dosis an den Risikoorganen Blase, Rektum und Sigma die D2ccm und D0,1ccm empfohlen. Sie geben die minimale Dosis im Hochdosisgebiet der Brachytherapie an. Dies ist sinnvoll, da die meisten Toxizitäten durch die Brachytherapie wie z.B. Fisteln, Ulzerationen, Teleangiektasien innerhalb kleiner Regionen im Hochdosisgebiet entstehen. Bei der Brachytherapie kommt es zu einer inhomogenen Dosisbelastung der angrenzenden Organe. Die anteriore Wand des Rektums bzw. Sigmas sowie die inferior-posteriore Blasenwand erhalten aufgrund der unmittelbaren Nähe zum Applikator eine höhere Dosis als die posteriore Wand von Rektum und Sigma

oder die superior-anteriore Blasenwand. Die Dosisbelastung der Risikoorgane durch die EBRT ist hingegen homogen. Für Volumina in der Organwand mit einer Größe bis zu 2cm^3 entsprechen die DVH-Parameter des gesamten Organs denen der Organwand. Aus diesem Grunde ist die Konturierung des gesamten Organs ausreichend und die Konturierung der Organwand nicht erforderlich (Pötter et al., 2006).

Die EMBRACE- und Retro-EMBRACE-Studie lieferten wichtige Erkenntnisse zur Dosis-Wirkungsbeziehung im Tumorgewebe und in den Risikoorganen. Auf Basis der Ergebnisse konnten für die DVH-Parameter Richt- und Grenzwerte definiert werden. Der jeweilige Wert entspricht der Summe aus Brachytherapie und perkutaner Bestrahlung (45 Gy/ 25 Fraktionen), umgerechnet in die EQD2. Die D98 stellte sich im Vergleich zur D100 als stabilerer Parameter zur Angabe der minimalen Dosisabdeckung des Tumors heraus (Kirisits et al., 2007). Im ICRU-Report 89 wurde diese kleine Modifikation zur Angabe der Dosis übernommen. Die Richtwerte sind in Tab. 5 aufgelistet.

Zielvolumen	HRCTV D90 EQD2 ₁₀	HRCTV D98 EQD2 ₁₀	IRCTV D98 EQD2 ₁₀	Point A EQD2 ₁₀
Planungsziel	> 90 Gy < 95 Gy	> 75 Gy	> 60 Gy	> 65 Gy
Grenzwert der verordneten Dosis	>85 Gy	-	-	-
Risikoorgane	Blase D2cm ³ EQD2 ₁₀	Rektum D2cm ³ EQD2 ₁₀	Sigma D2cm ³ EQD2 ₁₀	
Planungsziel	< 80 Gy	< 65 Gy	< 70 Gy	
Grenzwert der verordneten Dosis)	< 90 Gy	< 75 Gy	< 75 Gy	

Tab. 5 Richtwerte und Grenzwerte der Image Guided Adaptive Brachytherapy, gemäß EMBRACE II-Protokoll

1.9.10.1 Fraktionierung der Brachytherapie

Die Brachytherapie kann in Form einer kontinuierlichen Low Dose Rate (LDR) (0,5Gy/h), als fraktionierte Pulse Dose Rate (PDR) (0,5-1Gy/h) oder als High Dose Rate (HDR) (z.B. 4x 7 Gy) erfolgen. Die Umrechnung der Dosis in die EQD2 ermöglicht den Vergleich der unterschiedlichen Fraktionierungskonzepte.

1.9.10.2 Fraktionierung und Zielvolumen der perkutanen Strahlentherapie

Zur Konturierung der Zielvolumina dienen die o.g. Empfehlungen basierend auf der MRT-T2-Bildgebung und dem klinischen Untersuchungsbefund. Es wird eine CT-gestützte Bestrahlungsplanung in IMRT –/VMAT-Technik empfohlen. Die Blase sollte während der Bestrahlung gefüllt sein; hierfür sollte die Patientin 300-500 ml etwa 1 Stunde vor der Bestrahlung trinken. Der Darm wird mit Hilfe eines Zäpfchens entleert.

In der Regel werden 1,8 Gy-2,0 Gy pro Tag in 5 Fraktionen pro Woche bis zu einer Gesamtdosis von 45 Gy bis 50 Gy bzw. 50,4 Gy appliziert. Ist ein Boost auf die Parametrien oder vergrößerte Lymphknoten indiziert, kann dieser sequentiell oder simultan bis zu einer biologisch effektiven Gesamtdosis (unter Berücksichtigung des Dosisbeitrags der Brachytherapie) von 60-65 Gy erfolgen. Das Zielvolumen umfasst die iliakal internen, externen, communen und die präasacralen Lymphabflusswege bis Wirbelkörper S2-S3. Der Uterus, die Zervix, die Parametrien und tumorinfiltrierte Bereiche der Vagina werden in das Zielvolumen bei der primären Behandlung eingeschlossen (S3-Leitlinie Zervixkarzinom 2014, AWMF-Registernummer 032/033OL).

Zur Kontrolle der Lagerung erfolgen täglich 2D- (MV oder KV) oder 3D- (CBCT) Aufnahmen.

1.10 Nachsorge

Die Nachsorge erfolgt über einen Zeitraum von 5 Jahren. Zu den obligaten Untersuchungen zählen die Anamnese, die klinische Untersuchung sowie eine SpekulumEinstellung und Zytologie (Pap-Test). Diese sind in den ersten drei Jahren alle 3 Monate und im vierten und fünften Jahr alle 6 Monate durchzuführen. Unter fakultative Nachsorgeuntersu-

chungen fallen die HPV-Testung sowie eine Kolposkopie/Vaginoskopie, die in Spezial-situationen oder bei Verdacht auf einen pathologischen Befund anzuwenden ist. Die regelmäßige Durchführung von bildgebenden Verfahren (CT, MRT, PET-CT) sowie kurzfristige Tumormarkerkontrollen gelten bei asymptomatischen Patientinnen als obsolet. Bei symptomatischen Patientinnen obliegt die Auswahl des bildgebenden Verfahrens dem behandelnden Arzt. Die CT und die MRT gelten als Standardverfahren. Der Nutzen eines PET-CT im Rahmen der Nachsorge ist noch nicht eindeutig belegt (S3-Leitlinie AWMF-Registernummer 032/033OL, 2014).

1.11 Ziel der vorliegenden Arbeit

Seit 2011 wird in der Klinik für Strahlentherapie, Radiologische Onkologie und Palliativmedizin der ViDia-Kliniken Karlsruhe in der Brachytherapie des lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinoms der Vienna Applikator angewandt.

Ziel dieser Arbeit ist ein Vergleich der zielvolumenbasierten Dosisverordnung unter Verwendung des Vienna Applikators mit der applikatorbasierten Dosisverordnung auf Punkt A (nach dem Manchester-System) bei Brachytherapie des lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinoms – unter besonderer Beachtung der Dosisabdeckung im Zielvolumen und der Risikoorganbelastung. Zusätzlich erfolgte eine retrospektive Analyse der klinischen Ergebnisse aller Patientinnen, die im Zeitraum von 2011-2015 in der Klinik mit dem Vienna Applikator behandelt wurden.

2 Material und Methode

2.1 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv besteht aus Patientinnen, die nach Etablierung der zielvolumenbasierten Brachytherapie an den St. Vincentius-Kliniken /ViDia Kliniken Karlsruhe unter Anwendung des Vienna-Applikators im Zeitraum von 2011-2015 mit einer interstitiellen/intracavitären HDR-Brachytherapie im Rahmen der Primärtherapie eines Zervixkarzinoms in der Klinik behandelt wurden. Identifiziert wurden die Patientinnen mit Hilfe der hausinternen Patientenliste zur Brachytherapie.

2.1.1 Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgte retrospektiv anhand der Krankenakten und den Bestrahlungsunterlagen. Die ermittelten Parameter zu den allgemeinen Angaben der Patienten waren folgende: Alter, Tumorstadium, Histologie, Staging, klinische Befunde (erhoben durch den behandelnden Radioonkologen mit standardisierter Tumorskizze), Art und Dosis der Chemotherapie, Bestrahlungskonzept und Dosis, Gesamtbehandlungsdauer und DVH-Parameter. Die Grundlage zur TNM-Klassifikation war die Version 7.0 aus dem Jahr 2009/2010 der Union Internationale Contre Cancer (UICC).

2.1.1.1 Brachytherapieplanung

Vor Beginn der perkutanen Therapie und erneut vor der ersten Brachytherapiesitzung wurde ein MRT des Beckens zur Festlegung des High und Intermediate Risk CTV (HR und IR CTV) durchgeführt. Die Grundlage der Bestrahlungsplanung war für jede Fraktion der Brachytherapie eine tagesaktuelle CT-Bildgebung. Das Planungssystem war Oncentra von Nucletron. Die Konturierung der Zielvolumina erfolgte nach den GEC - ESTRO Empfehlung I (Haie- Meder et al., 2005).

2.2 Dosimetrische Analyse

Ziel der Analyse ist ein Vergleich der individualisierten Dosisplanung mit der Standarddosisverteilung auf Punkt A nach dem Manchestersystem bei Brachytherapie des Zervixkarzinoms unter besonderer Beachtung der Dosisabdeckung im Zielvolumen sowie deren Auswirkung auf die Risikoorganbelastung. Bei der Angabe der Dosiswerte wird auch der Dosisanteil der perkutanen Bestrahlung berücksichtigt.

In Abhängigkeit von der Höhe der perkutanen Dosis wurden 4-5 Fraktionen à 6-7 Gy appliziert. Für den Tumor wurde ein α/β -Wert von 10 und für das Normalgewebe ein α/β -Wert von 3 verwendet. Zur Kalkulation diente die Wiener Excel Tabelle.

2.2.1 Methodik zum Vergleich der standardisierten mit der individualisierten Dosisverteilung (Ring-Stift-Applikator versus Vienna Applikator)

Für alle Patientinnen, die mit dem Vienna Applikator behandelt worden sind, wurde auf der Basis der vorliegenden Bestrahlungsplanungs-Computertomographie für jede Fraktion eine Bestrahlung mit Ring-Stift-Applikator simuliert.

Hierfür wurden die interstitiellen Nadeln aus der Rekonstruktion des Vienna Applikators entfernt und eine Standarddosisverteilung dosiert auf Punkt A berechnet. Da CTV und Risikoorgane im Planungs-CT bereits eingezeichnet wurden, konnten die Dosisverteilungen von Standardapplikator und Vienna Applikator miteinander verglichen und beurteilt werden.

Als Vergleichsparameter dienten für das Zielvolumen D90, D98, D100 des HR- und IR-CTV und für die Risikoorgane Blase, Rektum und Sigma jeweils D2cm³.

In den folgenden Arbeitsschritten wird die Methodik erläutert:

1) Darstellung des rekonstruierten Vienna Applikators mit Haltepunkten

Cath.#	Ch.#	Name	Lock (HIPO)	Indexer [cm]	Offset [cm]
1	1	R (Model + SP)		150.00	0.00
2	3	IU (Model)		150.00	0.00
3	4	(Manual)		129.40	-0.40
4	5	(Manual)		129.40	-0.40
5	6	(Manual)		129.40	-0.40
6	7	(Manual)		129.40	-0.40
7	8	(Manual)		129.40	-0.40
8	9	(Manual)		129.40	-0.40
9	10	(Manual)		129.40	-0.40

Abb. 5 Haltepunkte bei einer zielvolumenbasierten Dosisverteilung und einer Stiftgröße von 4cm

Zur Berechnung der erforderlichen Dosis am Primärtumor und zur Abschätzung der Dosisbelastung an den Risikoorganen wurde die Dosisberechnungstabelle aus Wien verwendet. Diese ist auf der Internetseite der American Brachytherapy hinterlegt (www.americanbrachytherapy.org/guidelines/index.cfm).

Um die verschiedenen Fraktionierungskonzepte miteinander vergleichen zu können, wurde die physikalische Dosis in die biologische effektive Dosis (BED) umgerechnet. Anschließend wurde die BED in die Dosis umgerechnet, die zu einer Dosis in 2 Gy Fraktionen äquivalent ist (EQD2). Verwendet wurde die folgende Formel unter Annahme eines alpha/beta-Wertes von 10.

Umwandlung in BED:

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

n = Anzahl der Fraktionen
d = Dosis pro Fraktion

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

2.3 Retrospektive Analyse der klinischen Ergebnisse

Neben der dosimetrischen Analyse erfolgte eine retrospektive Analyse der klinischen Ergebnisse der Patientinnen aus dem Kollektiv der St. Vincentius Kliniken Karlsruhe. Die pelvine Therapiedauer setzt sich zusammen aus der pelvinen perkutanen Bestrahlung und der Brachtherapie. Einige Patientinnen erhielten eine Paraaortalbestrahlung. In den Anfangsjahren dieser Analyse wurde die Paraaortalbestrahlung sequentiell durchgeführt mit einem zeitlichen Abstand von etwa 3 Wochen zur initialen pelvinen Therapie. Im Verlauf wurden dann zunehmend simultane Behandlungen von pelvinen und paraaortalen Lymphabflusswegen, sofern indiziert, durchgeführt. Für Patientinnen mit simultaner Paraaortalbestrahlung entspricht die Dauer der pelvinen Therapie der Gesamtbehandlungszeit, während bei Patientinnen mit sequentieller Paraaortalbestrahlung die Gesamtbehandlungszeit dadurch verlängert wird.

Die Nachbeobachtungszeit umfasst den Zeitraum von Beginn der ersten perkutanen Bestrahlungsfraction und der letzten gynäkologisch/strahlentherapeutischen Nachsorge

bzw. bis zum Todesereignis. Im untersuchten Patientenkollektiv war die Zeit zwischen histologischer Sicherung des Tumors und Beginn der Bestrahlung sehr variabel. Um die Vergleichbarkeit in Bezug auf den Therapieeffekt zu verbessern, wurde als Beginn der Nachbeobachtungszeit das Datum der ersten perkutanen Fraktion gewählt.

2.3.1 Erhebung der Daten

Alle relevanten Fakten zur Erkrankung (Alter, Histologie, TNM Stadium), zur Therapie (Art der Chemotherapie, Anzahl der Zyklen, kumulative Cisplatin Dosis, Dosis und Dauer der perkutanen pelvinen bzw. paraaortalen Bestrahlung, Brachytherapie, Gesamtbehandlungsdauer) sowie zur Nachsorge wurden größtenteils aus der Krankenakte entnommen. Nicht alle Patientinnen hatten ihre Nachsorgetermine in unserer Klinik wahrgenommen, daher musste bei den betreuenden Gynäkologen nachgefragt werden.

2.3.2 Akute und chronische Nebenwirkungen

Zur Beurteilung der Toxizität wurden akute und chronische Nebenwirkungen an Blase und Darm retrospektiv aus den Behandlungsunterlagen erhoben. Als akute Nebenwirkungen wurden solche klassifiziert, die innerhalb von 90 Tagen nach Beginn der Strahlentherapie auftraten. Nebenwirkungen, die später als 90 Tage nach Beginn der Strahlentherapie auftraten, wurden als chronische Nebenwirkungen bzw. als Spättoxizität definiert. Zur Klassifikation und Graduierung der akuten und chronischen Nebenwirkungen wurde die Common Toxicity Criteria CTCAE Version 4 verwendet (Tab. 6 und Tab. 7).

	Gradeinteilung nach CTCAE Version 4.0				
Nebenwirkung:	1	2	3	4	5
Blasenspasmen	keine Therapie indiziert	Spasmolytika indiziert	Hospitalisierung erforderlich	_____	_____
Harninkontinenz	gelegentlich, stressinduziert (Husten, Niesen), keine Einlagen	spontan, Einschränkung im Alltag, Einlagen	Behandlung indiziert, invasive Maßnahmen, OP	_____	_____
Zystitis	Mikro-hämaturie; milde Symptome (Harndrang, Dysurie, Nykturie)	Makro-hämaturie; mäßige Symptome (Harndrang, Dysurie, Nykturie) Katheter, Spülung	Starke Hämaturie, Transfusion, Hospitalisierung OP	Lebensgefahr Notfall-OP	Tod
Dysurie	milde Symptome, keine Therapie erforderlich	mäßige Symptome, unter Therapie kontrollierbar	schwere Symptome, unter Therapie nicht kontrollierbar	_____	_____

Tab. 6 Gradeinteilung der Nebenwirkungen CTCAE, Version 4.0, Blase

	Gradeinteilung nach CTCAE Version 4.				
Nebenwirkung	1	2	3	4	5
Diarrhoe	< 4 Stühle/Tag	4-6 Stühle/Tag	>7 Stühle/Tag, Hospitalisierung	Lebensgefahr, notfallmäßige Intervention	Tod
Proktitis	mild, keine Therapie indiziert	mäßig, Therapie indiziert	schwer, Stuhlinkontinenz	Lebensgefahr, notfallmäßige Intervention	Tod
Stuhlinkontinenz	gelegentlich Einlagen erforderlich	täglich Einlagen erforderlich	OP indiziert	_____	_____

Tab. 7 Gradeinteilung der Nebenwirkungen CTCAE, Version 4.0, Darm

2.3.3 Primäre Endpunkte

Als primäre Endpunkte des Follow up wurden das Gesamtüberleben (OAS), das tumorspezifische (DFS) und das progressionsfreie Überleben (PFS) sowie das Rezidivmuster betrachtet (Tab. 8).

Endpunkte	Definition:
Gesamtüberleben (OAS)	Gesamtüberleben (overall survival) von Beginn der perkutanen Bestrahlung bis zum Tod (unabhängig von der Todesursache).
Tumorspezifisches Überleben (DFS)	Überlebensdauer (disease free survival) von Beginn der perkutanen Bestrahlung bis zum Tod durch Zervixkarzinom.
Progressionsfreies Überleben (PFS)	Progressionsfreies Überleben (progression free survival) ist der Zeitraum von Beginn der perkutanen Bestrahlung bis zur Progression der Krankheit (Rezidiv lokkoregionär, Metastase).

Tab. 8 Primäre Endpunkte

Ebenfalls wurden die Rezidive differenzierter betrachtet. Die Arten der Rezidive werden in Tab. 9 näher spezifiziert.

Arten der Rezidive	Definition
Rezidiv lokal	Lokalrezidiv, Rezidiv an der Zervix
Rezidiv pelvin	Lymphknotenmetastasen im Becken
Rezidiv paraaortal	Lymphknotenmetastasen paraaortal
Rezidiv fern	Organmetastasen bzw. Lymphknotenmetastasen außerhalb der Paraaortalregion

Tab. 9 Arten der Rezidive

2.3.4 Verfahren zur statistischen Auswertung

Die Auswertung dieser Arbeit wurde mit dem Software-Programm STATISTICA durchgeführt. Es erfolgte eine deskriptive Auswertung (Minimal-, Maximal-, Mittelwert und Median, sowie Häufigkeitstabellen). An statistischen Verfahren wurde die Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier und der Log-Rank Test zur Überprüfung der Signifikanz angewandt. Für den Vergleich der Dosiswerte zwischen standardisierter und zielvolumenbasierter Bestrahlungsplanung kam der Wilcoxon-Test zum Einsatz. Die Spearman-Korrelation wurde durchgeführt, um den Zusammenhang zweier Variablen zu untersuchen.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Untersucht wurden 38 Patientinnen mit insgesamt 172 Applikationen einer HDR-Brachytherapie mit Ir-192.

Das mediane Erkrankungsalter zum Zeitpunkt der Radiatio (RT) betrug bei den 38 analysierten Patientinnen 55,0 Jahre. Die jüngste Patientin war 30,0 Jahre und die älteste Patientin war 76,8 Jahre alt, bei einem Mittelwert von 54,1 Jahren. Die Altersverteilung der Patientinnen ist in Abb. 9 und in Tab. 10 dargestellt.

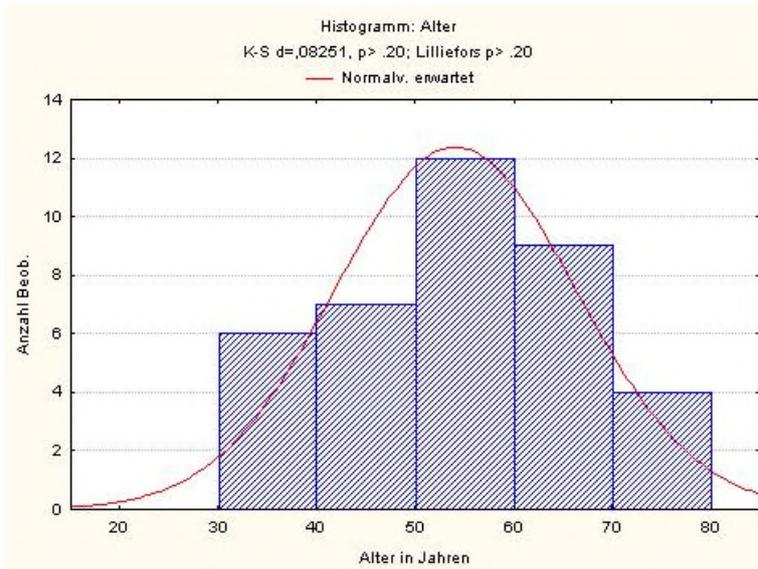


Abb. 9 Histogramm: Alter bei Strahlentherapie

Alter bei RT (Jahre)	Häufigkeit	Prozent
$30 < x \leq 40$	6	15,79 %
$40 < x \leq 50$	7	18,42 %
$50 < x \leq 60$	12	31,58 %
$60 < x \leq 70$	9	23,68 %
$70 < x \leq 80$	4	10,53. %

Tab. 10 Häufigkeitstabelle: Alter bei Strahlentherapie

3.1.1 Nachbeobachtungszeit

Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit des Patientenkollektivs von der ersten Bestrahlungsfraction bis zur letzten Nachsorge lag im Mittel bei 21,99 Monaten, wobei die längste Nachbeobachtung 52,53 Monate und die kürzeste 2,13 Monate betrug. Der Median lag bei 18,22 Monaten (Abb. 10).

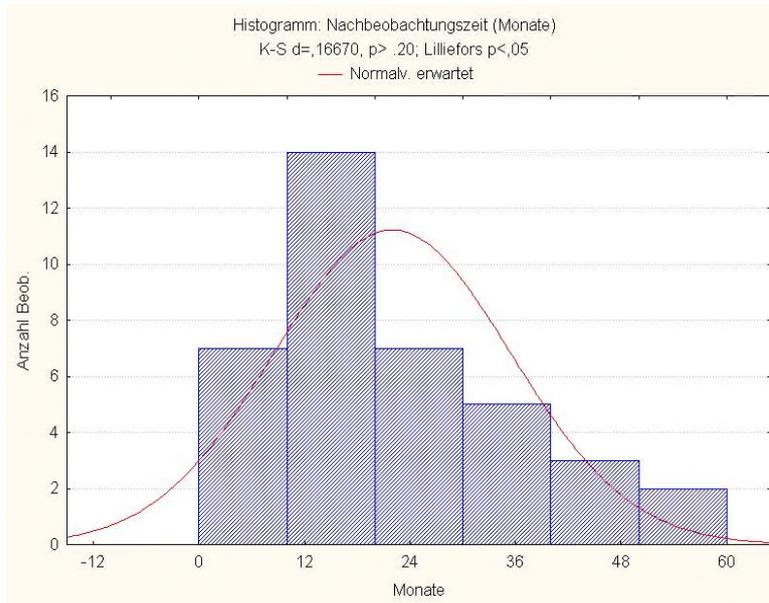


Abb. 10 Histogramm: Nachbeobachtungszeit

3.1.2 Stadienverteilung

3.1.2.1 Häufigkeitsverteilung der cT-Stadien nach der TNM-Klassifikation Version 7.0.

Die cT-Stadienverteilung der Patientinnen (n=38) ist in Tab. 11 veranschaulicht.

cT-Stadium	Häufigkeit	Prozent
T1	4	10,53 %
T2	18	47,37 %
T3	12	31,58 %
T4	4	10,53 %

Tab. 11 Häufigkeitsverteilung der cT-Stadien

3.1.2.2 Häufigkeitsverteilung der cN-Stadien nach der TNM-Klassifikation

Die cN-Stadienverteilung ist in Tab. 12 dargestellt.

cT-Stadium	Häufigkeit	Prozent
N0	10	26,32 %
N1	28	73,68 %

Tab. 12 Häufigkeitsverteilung der cN-Stadien

3.1.2.3 Häufigkeitsverteilung der cM-Stadien nach der TNM-Klassifikation

Die cM-Stadienverteilung ist in Tab. 13 dargestellt.

cM-Stadium	Häufigkeit	Prozent
M0	22	57,90 %
M1	16	42,11 %

Tab. 13 Häufigkeitsverteilung der cM-Stadien

Im Patientenkollektiv (n=38) hatten insgesamt 15 Patientinnen eine paraaortale Fernmetastasierung (Tab. 14).

cM-Stadium	Häufigkeit	Prozent
M0/M1 sonstige	23	60,53 %
M1 paraaortal	15	39,47 %

Tab. 14 Anteil der Patientinnen mit paraaortaler Fernmetastasierung

Bei Erstdiagnose wurde bei 2 Patientinnen aus dem Gesamtkollektiv (n=38) eine Fernmetastasierung außerhalb der Paraaortalregion festgestellt.

Eine Patientin hatte bereits eine pulmonale sowie paraaortale Metastasierung. Die zweite Patientin wies eine Osteolyse im Os ileum links auf. Von den 15 Patientinnen mit paraaortaler Fernmetastasierung lag bei 6 Patientinnen eine histologische Sicherung vor (c3M1) (Tab. 15).

cM1-Stage paraortal	Häufigkeit	Prozent
c2 M1	9	60,00 %
c3 M1	6	40,00 %

Tab. 15 Anteil der Patientinnen mit histologisch gesicherter paraaortaler Fernmetastasierung

3.1.3 Histologie

3.1.3.1 Häufigkeitsverteilung der histologischen Typen des Zervixkarzinoms

Bei der Mehrzahl der Patientinnen lag ein Plattenepithelkarzinom (89,47%) vor. Bei drei Patientinnen (7,89%) wurde ein Adenokarzinom und bei einer Patientin ein adeno-squamöses Karzinom (2,63%) diagnostiziert (Tab. 16).

Histologischer Typ	Häufigkeit	Prozent
Plattenepithelkarzinom	34	89,47 %
Adenokarzinom	3	7,90 %
Adeno-squamöses Karzinom	1	2,63 %

Tab. 16 Häufigkeitsverteilung der histologischen Typen des Zervixkarzinoms

3.1.3.2 Histologisches Grading

In dem Patientenkollektiv lag bei drei Patientinnen (7,90 %) ein gut differenzierter (G1), bei 22 (57,90%) ein mäßig differenzierter (G2) und bei 13 Patientinnen ein schlecht differenzierter Tumor(G3) vor (Tab. 17).

Histologisches Grading	Häufigkeit	Prozent
G1	3	7,90 %
G2	22	57,90 %
G3	13	34,21 %

Tab. 17 Häufigkeitsverteilung histologisches Grading

3.2 Strahlentherapeutische Behandlung

3.2.1.1 Dauer der Bestrahlung

3.2.1.2 Behandlungsdauer der pelvinen Therapie

In Tab. 18 wird die Bestrahlungsdauer für die pelvine Therapie betrachtet. Für Patientinnen mit simultaner Paraaortalbestrahlung entspricht diese auch der Gesamtbehandlungsdauer.

Die Behandlungsdauer der pelvinen Therapie betrug im Mittel 63,21 Tage, wobei die kürzeste Bestrahlungsdauer bei 46 Tagen und die längste bei 105 Tagen lagen. Der Median lag bei 62 Tagen.

	Anzahl der Pat.	Minimum	Maximum	Mittelwert	Median
Pelvine Bestrahlungsdauer (Tage)	38	46,0	105,0	63,21	62,0

Tab. 18 Behandlungsdauer der pelvinen Therapie

Eine weitere Aufteilung der Patientenzahl auf die Behandlungsdauer der pelvinen Therapie zeigt Tab. 19:

Pelvine Bestrahlungsdauer (Tage)	Häufigkeit	Prozent
$40 < x \leq 50$	3	7,89 %
$50 < x \leq 60$	14	36,84 %
$60 < x \leq 70$	12	31,58 %
$70 < x \leq 80$	7	18,42 %
$80 < x \leq 90$	1	2,63 %
$90 < x \leq 100$	0	0
$100 < x \leq 110$	1	2,63 %

Tab. 19 Häufigkeitsverteilung der Behandlungsdauer der pelvinen Therapie

Für zwei Patientinnen betrug die Behandlungsdauer der lokalen Therapie mehr als 80 Tage. Grund hierfür war eine Ablehnung der Brachytherapie gegen Ende der perkutanen

Behandlungsserie. Die beiden Patientinnen willigten erst nach einer mehrwöchigen Bedenkzeit in die Durchführung der Brachytherapie ein.

Für sieben Patientinnen lag die Behandlungsdauer der lokalen Therapie zwischen 70 und 80 Tagen. Bei fünf von diesen Patientinnen wurde die Brachytherapie erst im Anschluss an die perkutane Bestrahlungsserie eingeleitet und einmal in der Woche durchgeführt

Bei zwei Patientinnen war eine anhaltende Thrombozytopenie der Grund für die verlängerte Therapiedauer.

3.2.1.3 Behandlungsdauer unter Berücksichtigung der sequentiellen paraaortalen Bestrahlung

Die Gesamtbehandlungsdauer unter Berücksichtigung der sequentiellen paraaortalen Bestrahlung betrug im Mittel 77,82 Tage, wobei die kürzeste Gesamtbehandlungszeit 46 Tagen und die längste 149 Tage war. Der Median lag bei 64 Tagen. In Tab. 20 wird die Bestrahlungsdauer unter Berücksichtigung der sequentiellen Paraaortalbestrahlung dargestellt.

Bestrahlungsdauer inklusive sequentieller Paraaortalbestrahlung [Tage]	Häufigkeit	Prozent
40 <x ≤60	15	39,47 %
60 <x ≤80	12	31,58 %
80 <x ≤100	2	5,26 %
100 <x ≤120	2	5,26 %
120 <x ≤140	5	13,16 %
140 <x ≤160	2	5,26 %

Tab. 20 Häufigkeitsverteilung der Behandlungsdauer inklusive sequentieller Paraaortalbestrahlung

Grund für eine Gesamtbehandlungsdauer von > 140 Tagen war jeweils eine persistierende Thrombozytopenie, welche das Intervall zwischen pelviner und sequentieller paraaortaler Bestrahlung von ursprünglich drei Wochen auf fünf bzw. sechs Wochen verlängern ließ.

3.2.2 Radio- Chemotherapie

Im hier betrachteten Patientenkollektiv erhielten 37 von 38 Patientinnen eine kombinierte Radiochemotherapie. Eine Patientin lehnte die Chemotherapie ab.

3.2.2.1 Art der Chemotherapie

Die Standardchemotherapie mit Cisplatin 40 mg/m² wöchentlich erhielten insgesamt 28 Patientinnen (73,68%). Bei zwei Patientinnen wurde die Chemotherapie mit Cisplatin begonnen, bei steigenden renalen Retentionswerten wurde diese nach dem ersten Zyklus auf Carboplatin umgestellt (5,26%). Zwei Patientinnen erhielten eine Kombination aus Vinorelbin 15 mg/m² und Mitomycin 10mg/m² (5,26%). Grund für die Wahl dieser Kombination war das Vorliegen einer Hörminderung. Zwei Patientinnen erhielten Mitomycin mono 10 mg/m² (5,26%). Eine Patientin hatte aus Angst vor den Nebenwirkungen eine Therapie mit Cisplatin abgelehnt und sich für eine Therapie mit Mitomycin mono entschieden. Drei Patientinnen erhielten eine Kombination aus Cisplatin 70 mg/m² und 5-Fu 1000 mg/m² Wdh. d22, d43, d64 analog Peters Protokoll (7,89%) (Peters et al., 2000). Grund hierfür war die Histologie eines Adenokarzinoms. Die Häufigkeit der verschiedenen Chemotherapien ist in Tab. 21 dargestellt.

Art der Chemo	Häufigkeit	Prozent
Keine	1	2,63 %
Cisplatin	28	73,68 %
Mitomycin	2	5,26 %
Cisplatin +5-Fu	3	7,89 %
Mitomycin + Vonorelbin	2	5,26 %
Carboplatin	0	0,0 %
einen Zyklus Cisplatin, bei Niereninsuffizienz Umstellung auf Carboplatin	2	5,26 %

Tab. 21 Häufigkeitsverteilung Arten Chemotherapie

3.2.2.2 Gesamtzahl der applizierten Zyklen mit Cisplatin

Von den 28 Patientinnen, denen Cisplatin 40 mg/m² wöchentlich appliziert wurde, wurde die Anzahl der Zyklen berechnet. Anzumerken ist, dass bei den Patientinnen mit sequentieller Paraaortalbestrahlung die Chemotherapie parallel zur Bestrahlung in wöchentlichen Abständen fortgeführt wurde. Daher ist die Gesamtzahl der Zyklen für die jeweiligen Patientinnen höher als die meist in der Literatur angegebene Zahl von sechs Zyklen.

Die Gesamtzahl der Cisplatin-Zyklen lag im Mittel bei 6,18 Zyklen, das Minimum betrug 3,0 Zyklen und das Maximum 11 Zyklen. Der Median lag bei 6 Zyklen (Tab. 22). Aufgrund einer anhaltenden Blutbilddepression konnten bei einer Patientin nicht mehr als drei Zyklen Cisplatin verabreicht werden. Das Maximum von 11 Zyklen Cisplatin ist durch die Fortführung der Chemotherapie simultan zur Paraaortalbestrahlung begründet.

	Anzahl der Patienten (Pat.)	Minimum	Maximum	Mittelwert	Median
Zyklen	28	3	11	6,18	6

Tab. 22 Anzahl der Chemotherapie Zyklen bei Patientinnen mit Cisplatin wöchentlich

Die Patientenzahl lässt sich in Bezug auf die Anzahl der Cisplatin-Zyklen wie folgt aufteilen (Tab. 23):

Zyklen mit Cisplatin	Häufigkeit	Prozent
$2 < x \leq 3$	1	3,57 %
$3 < x \leq 4$	2	7,14 %
$4 < x \leq 5$	8	28,57 %
$5 < x \leq 6$	10	35,71 %
$6 < x \leq 7$	1	3,57 %
$7 < x \leq 8$	2	7,14 %
$8 < x \leq 9$	2	7,14 %
$9 < x \leq 10$	1	3,57 %
$10 < x \leq 11$	1	3,57 %

Tab. 23 Häufigkeitsverteilung der Anzahl der Zyklen mit Cisplatin wöchentlich

3.2.2.3 Kumulative Cisplatin-Dosis

Von den 28 Patientinnen, denen Cisplatin 40mg/m² wöchentlich appliziert wurde, wurde die kumulative Cisplatin-Dosis berechnet. Anzumerken ist auch hier, dass bei den Patientinnen mit sequentieller Paraaortalbestrahlung die Chemotherapie parallel zur Bestrahlung in wöchentlichen Abständen fortgeführt wurde. Daher ist bei diesen Patientinnen die kumulative Cisplatin-Dosis höher als die meist in der Literatur angegebene Dosis von 240 mg/m². Bei Vorliegen einer Blutbilddepression wurde die Dosis der Chemotherapie entsprechend reduziert.

Die kumulative Cisplatin-Dosis lag im Mittel bei 239,64 mg/m², das Minimum betrug 120 mg/m² und das Maximum 460 mg/m². Der Median lag bei 240 mg/m² (Tab. 24):

	Anzahl der Pat.	Minimum	Maximum	Mittelwert	Median
Kumulative Dosis Cisplatin	28	120,0	460,0	239,64	240,0

Tab. 24 Kumulative Cisplatin Dosis mg/m²

Die Patientenzahl lässt sich in Bezug auf die kumulative Cisplatin-Dosis wie folgt aufteilen (Tab. 25):

Kumulative Dosis Cisplatin	Häufigkeit	Prozent
50 < x ≤ 100	0	0 %
100 < x ≤ 150	2	7,14 %
150 < x ≤ 200	9	32,14 %
200 < x ≤ 250	10	35,71 %
250 < x ≤ 300	1	3,57 %
300 < x ≤ 350	5	17,86 %
350 < x ≤ 400	0	0 %
400 < x ≤ 450	0	0 %
450 < x ≤ 500	1	3,57%

Tab. 25 Häufigkeitsverteilung kumulative Dosis Cisplatin mg/m²

3.2.3 Pelvine Bestrahlung

3.2.3.1 Elektive Dosis der pelvinen Bestrahlung

Alle 38 Patientinnen erhielten eine Bestrahlung des Primärtumors unter Einschluss der pelvinen Lymphabflußwege. Die Grundlage der Bestrahlungsplanung war eine Computertomographie. Die Bestrahlung der pelvinen Lymphabflußwege erfolgte einmal täglich, fünfmal pro Woche, die Einzeldosis variierte von 1,5 Gy -1,8 Gy.

Die elektive Dosis der pelvinen Bestrahlung lag im Mittel bei 47,64 Gy, die minimale Dosis betrug 45 Gy und die maximale 50,4 Gy. Der Median lag bei 46,5 Gy. Die angegebenen Werte entsprechen der physikalischen Dosis (Tab. 26):

	Anzahl der Pat.	Minimum	Maximum	Mittelwert	Median
Elektive Dosis der pelvinen Bestrahlung	38	45 Gy	50,4 Gy	47,64 Gy	46,5 Gy

Tab. 26 Elektive Dosis der pelvinen Bestrahlung

3.2.3.2 Boost-Dosis von pathologischen Lymphknoten

Im Falle von pathologisch vergrößerten Lymphknoten erhielten diese in Form einer simultan integrierten bzw. sequentiellen Boostbestrahlung eine lokale Dosisaufsättigung. Diese erfolgte einmal täglich, fünfmal pro Woche, die Einzeldosis variierte von 1,7 Gy bis 2,3 Gy. Von den insgesamt 38 Patientinnen erhielten 18 Patientinnen eine Boostbestrahlung.

Die Boost-Dosis lag im Mittel bei 57,67 Gy, die minimale Dosis betrug 50,4 Gy und die maximale 61,6 Gy. Der Median lag bei 58 Gy. Die angegebenen Werte entsprechen der physikalischen Dosis (Tab. 27):

	Anzahl der Pat.	Minimum	Maximum	Mittelwert	Median
Boost-Dosis der pelvinen Bestrahlung	18	50,4 Gy	61,6 Gy	57,67 Gy	58 Gy

Tab. 27 Boost-Dosis der pelvinen Bestrahlung

3.2.3.3 Physikalische perkutane Dosis am Primärtumor

Alle Patientinnen erhielten eine Bestrahlung des Primärtumors unter Einschluss der pelvinen Lymphabflußwege. Bei 25 von 38 Patientinnen erhielt der Primärtumor in Form einer sequentiellen oder simultanen perkutanen Boostbestrahlung eine lokale Dosisaufsättigung. Die Bestrahlung erfolgte einmal täglich, fünfmal pro Woche, die Einzeldosis variierte von 1,7 Gy-2,0 Gy.

Die physikalische Gesamtdosis der perkutanen Bestrahlung am Primärtumor lag im Mittel bei 51,95 Gy, die minimale Dosis betrug 45 Gy und die maximale 56 Gy. Der Median lag bei 51 Gy (Tab. 28):

	Anzahl der Pat.	Minimum	Maximum	Mittelwert	Median
Perkutane Dosis am Primärtumor	38	45 Gy	56 Gy	51,95 Gy	51 Gy

Tab. 28 Perkutane physikalische Dosis am Primärtumor

3.2.3.4 Effektive Dosis am Primärtumor umgerechnet gemäß EQD2

Die effektive Gesamtdosis der perkutanen Bestrahlung am Primärtumor lag im Mittel bei 51,35 Gy, die minimale Dosis betrug 44,3 Gy und die maximale 56 Gy. Der Median lag bei 49,85 Gy (Tab. 29). Die Häufigkeitsverteilung ist in Tab. 30 dargestellt.

	Anzahl der Pat.	Minimum	Maximum	Mittelwert	Median
Dosis Primärtumor EQD2	38	44,3 Gy	56 Gy	51,35 Gy	49,85 Gy

Tab. 29 Effektive perkutane Dosis am Primärtumor gemäß EQD2 (10)

Effektive perkutane Dosis am Primärtumor	Häufigkeit	Prozent
$42 < x \leq 44$	0	0 %
$44 < x \leq 46$	5	13,16 %
$46 < x \leq 48$	0	0 %
$48 < x \leq 50$	17	44,74 %
$50 < x \leq 52$	0	0%
$52 < x \leq 54$	2	5,26 %
$54 < x \leq 56$	14	36,84 %

Tab. 30 Häufigkeitsverteilung der effektiven perkutanen Dosis am Primärtumor

3.2.3.5 Perkutane physikalische Dosis an den Risikoorganen Blase, Rektum, Sigma

Einige Patientinnen erhielten perkutan einen simultan integrierten Boost in Höhe von 56 Gy auf den Primarius. Aufgrund der Nähe zum Primärtumor wurde zur Angabe der physikalischen Dosis an den o.g. Risikoorganen bei diesen Patientinnen die Dosis am Primärtumor gewählt.

Bei den Patientinnen ohne perkutane Boostbestrahlung des Primarius entspricht die physikalische Dosis der Risikoorgane der elektiven pelvinen Bestrahlungsdosis.

Die physikalische Gesamtdosis der perkutanen Bestrahlung an den Risikoorganen lag im Mittel bei 51,95 Gy, die minimale Dosis betrug 45 Gy und die maximale 56 Gy. Der Median lag bei 51 Gy (Tab. 31):

	Anzahl der Pat.	Minimum	Maximum	Mittelwert	Median
Perkutane Dosis an den Risikoorganen	38	45 Gy	56 Gy	51,95 Gy	51 Gy

Tab. 31 Perkutane physikalische Dosis an den Risikoorganen

3.2.3.6 Effektive Dosis an den Risikoorganen Blase, Rektum, Sigma umgerechnet gemäß EQD2

Für den Vergleich der verschiedenen Fraktionierungskonzepte wurde auch hier die physikalische Dosis in die biologische effektive Dosis (BED) umgerechnet. Anschließend

wurde die BED in die Dosis umgerechnet, die zu einer Dosis in 2 Gy Fraktionen äquivalent ist (EQD2). Verwendet wurde die o.g. Formel unter Annahme eines alpha/beta-Wertes von 3.

Die effektive Gesamtdosis der perkutanen Bestrahlung an den Risikoorganen lag im Mittel bei 50,5 Gy, die minimale Dosis betrug 43,2 Gy und die maximale 56 Gy. Der Median lag bei 49,80 Gy (Tab. 32):

	Anzahl der Pat.	Minimum	Maximum	Mittelwert	Median
Dosis an den Risikoorganen nach EQD2	38	43,2 Gy	56 Gy	50,5 Gy	49,80 Gy

Tab. 32 Perkutane effektive Dosis an den Risikoorganen Blase, Rektum, Sigma gemäß EQD2 (3)

3.2.4 Paraaortalbestrahlung

Aus dem Patientenkollektiv erhielten 16 von 38 Patientinnen eine Paraaortalbestrahlung. Die Häufigkeitsverteilung ist in Tab. 33 dargestellt.

Paraaortalbestrahlung	Häufigkeit	Prozent
Ja	16	57,89 %
Nein	22	42,11 %

Tab. 33 Häufigkeitsverteilung Paraaortalbestrahlung ja/nein

Von den 16 Patientinnen waren es sieben Patientinnen mit simultaner und neun Patientinnen mit sequentieller Paraaortalbestrahlung (Tab. 34):

Paraaortalbestrahlung	Häufigkeit	Prozent
Simultan	7	18,42 %
Sequentiell	9	23,68 %
Keine	22	57,89 %

Tab. 34 Häufigkeitsverteilung Paraaortalbestrahlung simultan/sequentiell/keine

Von den 16 Patientinnen, die eine Paraaortalbestrahlung erhielten, lag bei 6 Patientinnen eine histologische Sicherung der paraaortalen Fernmetastasierung vor (37,5%).

Von den 22 Patientinnen, die keine paraaortale Bestrahlung hatten, war nur eine Patientin mit paraaortaler Fernemetastasierung dabei. Für diese Patientin war eine sequentielle Paraaortalbestrahlung geplant, allerdings verstarb die Patientin kurz nach Ende der pelvinen RT an einer cerebralen Blutung.

3.2.4.1 Elektive Dosis der Paraaortalbestrahlung

Die elektive Bestrahlung der Paraaortalregion erfolgte einmal täglich, fünfmal pro Woche, die Einzeldosis variierte von 1,5 Gy bis 1,8 Gy.

Die Dosis der elektiven Paraaortalbestrahlung lag im Mittel bei 45,5 Gy, die minimale Dosis betrug 45 Gy und die maximale 50,4 Gy. Der Median lag bei 45 Gy. Die angegebenen Werte entsprechen der physikalischen Dosis (Tab. 35):

	Anzahl der Pt.	Minimum	Maximum	Mittelwert	Median
Elektive Dosis der Paraaortalbestrahlung	16	45,0 Gy	50,4 Gy	45,53 Gy	45 Gy

Tab. 35 Elektive Dosis der Paraaortalbestrahlung

3.2.4.2 Boost-Dosis der Paraaortalbestrahlung

Im Fall von pathologisch vergrößerten Lymphknoten erhielten diese in Form einer simultan integrierten bzw. sequentiellen Boostbestrahlung eine lokale Dosisaufsättigung. Diese erfolgte einmal täglich, fünfmal pro Woche, die Einzeldosis variierte von 1,8 Gy bis 2,3 Gy. Von den insgesamt 16 Patientinnen mit Paraaortalbestrahlung erhielten 9 Patientinnen eine Boostbestrahlung.

Die Boost-Dosis lag im Mittel bei 57,2 Gy, die minimale Dosis betrug 50,4 Gy und die maximale 69,0 Gy. Der Median lag bei 56 Gy. Die angegebenen Werte entsprechen der physikalischen Dosis (Tab. 36).

	Anzahl der Pt.	Minimum	Maximum	Mittelwert	Median
Boost-Dosis Paraaortalbestrahlung	9	50,4 Gy	69 Gy	57,2 Gy	56,0 Gy

Tab. 36 Boost-Dosis der Paraaortalbestrahlung

3.2.5 Brachytherapie

3.2.5.1 Fraktionierung der Brachytherapie

In Abhängigkeit von der Höhe der perkutanen Dosis erhielten die Patientinnen vier bis fünf Fraktionen à 6-7 Gy in Form einer interstitiellen-intrakavitären Brachytherapie. Lag eine perkutane lokale Dosisaufsättigung des Primärtumors vor, so erhielten die Patientinnen in der Regel vier Fraktionen à 6 Gy. Bei einer Dosis von 45-50,4 Gy erfolgten meist fünf Fraktionen à 6 Gy. Eine Patientin, deren perkutan pelvine Dosis bei 50,4 Gy lag, erhielt vier Fraktionen à 7 Gy. Ziel war es eine individuelle Optimierung in Hinblick auf die Erfassung des Zielvolumens und eine Minimierung der Risikoorganbelastung zu erreichen.

Es gab zwei Patientinnen mit einer perkutanen Dosis am Primärtumor von 54 Gy bzw. 56 Gy, die vier Fraktionen à 6 Gy erhielten und eine letzte Fraktion à 3 Gy. Die letzte Fraktion mit 3 Gy wurde dadurch begründet, dass die notwendige Gesamtdosis am Primärtumor mit weiteren 3 Gy bereits erreicht sei.

3.2.5.2 Volumen HRCTV und IRCTV

Die HRCTV-Volumen lag im Mittel bei 64,06 cm³, das Minimum betrug 27,3 cm³ und das Maximum 163,0cm³. Der Median lag bei 58,7 cm³.

Aufgrund von Artefakten, bedingt durch eine Hüft-Totalendoprothese, war das Konturieren des IRCTV bei einer Patientin nicht möglich. Daher reduziert sich das Patientenkollektiv zur Analyse des IRCTV auf 37 statt 38 Patientinnen.

Die IRCTV-Volumen lag im Mittel bei 119,95 cm³, das Minimum betrug 57,2 cm³ und das Maximum 211,8 cm³. Der Median lag bei 115,4 cm³.

3.2.5.3 Dosisverteilung nach individualisierter Bestrahlungsplanung mit Vienna Applikator am Beispiel einer Patientin

Abb. 11 zeigt die Dosisverteilung nach individualisierter Planung mit einliegendem Vienna Applikator in der Computertomographie zur Bestrahlungsplanung. Im Zentrum der Rekonstruktion befindet sich der intrauterine Stift, umgeben von den in der Länge etwas kürzeren interstitiellen Nadeln. An der Portio befindet sich der Ring. Die roten Punkte in der Rekonstruktion stellen die Haltepunkte in den jeweiligen Elementen des Applikators dar. Man sieht, dass das Zielvolumen (rot gestrichelte Linie) nahezu vollständig von der 100 %-Isodose abgedeckt ist. 91,72 % des Zielvolumens werden von der 6 Gy-Isodose umschlossen. Die D90 des HRCTV entspricht 6,2 Gy.

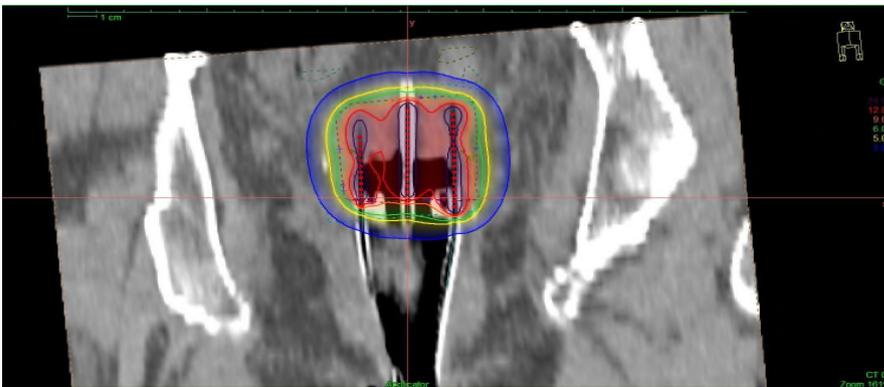


Abb. 11 Zielvolumenabdeckung mit Vienna Applikator (frontal)

Im Sagittalschnitt Abb. 12 sind die Dosisverteilung und die Risikoorgane dargestellt. Durch Variation der Haltepunkte und Verweilzeiten gelingt eine bessere Abdeckung des Zielvolumens nach ventral unter Inkaufnahme einer etwas höheren Belastung der Blase. Die Dosisbelastung des Rektums ließ sich reduzieren.

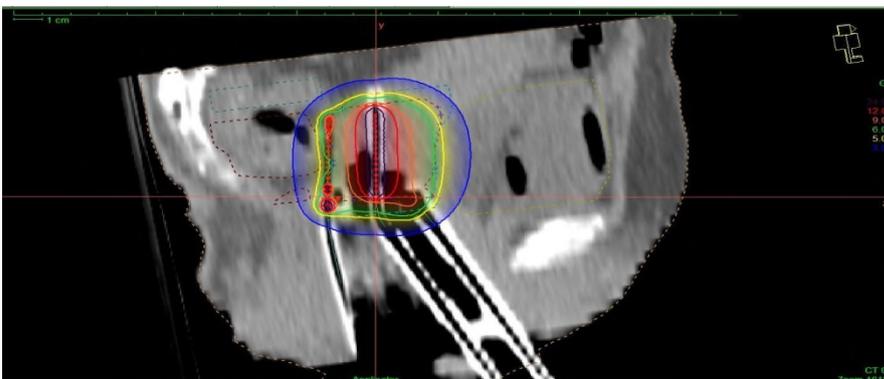


Abb. 12 Zielvolumenabdeckung mit Vienna Applikator (sagittal) und Belastung der Risikoorgane (Blase = gelb gestrichelt, Rektum= braun gestrichelt, Sigma= grün gestrichelt)

3.2.5.4 Dosisverteilung nach standardisierter Bestrahlungsplanung mit Ring-Stift-Applikator am Beispiel einer Patientin

In Abb. 13 ist in derselben Computertomographie der rekonstruierte Ring-Stift-Applikator mit der Standarddosisverteilung dargestellt. Die interstitiellen Nadeln wurden aus der Rekonstruktion des Vienna Applikators entfernt und die Haltepunkte und Verweilzeiten nach dem Standard festgelegt. Zentral im Ring befindet sich der intrauterine Stift. Die roten Punkte stellen die Haltepunkte dar. Der Punkt A ist mit dem hellgrünen Großbuchstaben A gekennzeichnet. Man sieht, dass das Zielvolumen nicht komplett von der 100 %-Isodose umschlossen wird. 68,96 % des Zielvolumens werden von der 6 Gy Isodose umschlossen. Die D90 des HRCTV entspricht 4,07 Gy.

In Abb. 14 sind im Sagittalschnitt die Dosisverteilung und die Risikoorgane dargestellt. Das Zielvolumen nach ventral ist nicht komplett erfasst. Die 5 Gy Isodose verläuft durch das Rektum.

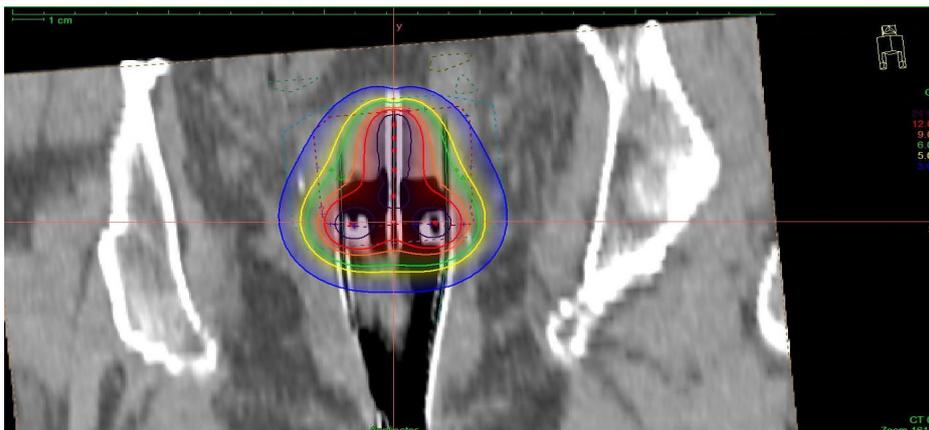


Abb. 13 Zielvolumenabdeckung mit Ring Stift



Abb. 14 Zielvolumenabdeckung mit Ring-Stift (sagittal) und Belastung der Risikoorgane (Blase = gelb gestrichelt, Rektum= braun gestrichelt, Sigma= grün gestrichelt)

3.2.5.5 Dosiswerte der individuell geplanten interstitiellen Brachytherapie unter Berücksichtigung der perkutanen Dosis

3.2.5.5.1 Gesamtdosis HRCTV D100, individuell geplant

Die HRCTV D100 (unter Berücksichtigung der perkutanen Dosis) lag im Mittel bei 74,70 Gy, die minimale Dosis betrug 66,56 Gy und die maximale 86,00 Gy. Der Median lag bei 74,72 Gy (Tab. 37 HRCTV D100, individuell geplant).

	Anzahl der Pat.	Minimum	Maximum	Mittelwert	Median
HRCTV D100 Individuell	38	66,56 Gy	86,00 Gy	74,70 Gy	74,72 Gy

Tab. 37 HRCTV D100, individuell geplant

Die Patientenzahl lässt sich in Bezug auf die HRCTV D100 wie in Tab. 38 aufteilen:

HRCTV D100 Gy Individuell	Häufigkeit	Prozent
60 <x≤65	0	0 %
65 <x≤70	5	13,16 %
70 <x≤75	17	44,74 %
75 <x≤80	15	39,47 %
80 <x≤85	0	0 %
85 <x≤90	1	2,63 %

Tab. 38 Häufigkeitsverteilung HRCTV D100

3.2.5.5.2 Gesamtdosis HRCTV D90, individuell geplant

Die HRCTV D90 lag im Mittel bei 91,89 Gy, die minimale Dosis betrug 77,67 Gy und die maximale 103,87 Gy. Der Median lag bei 93,20 Gy (Tab. 39).

	Anzahl der Pt.	Minimum	Maximum	Mittelwert	Median
HRCTV D90 Individuell	38	77,67 Gy	103,87 Gy	91,89 Gy	93,20 Gy

Tab. 39 HRCTV D90, individuell geplant

Die Patientenzahl lässt sich in Bezug auf die HRCTV D90 wie folgt aufteilen (Tab. 40):

HRCTV D90 Gy Individuell	Häufigkeit	Prozent
75 <x≤ 80	1	2,63 %
80 <x≤ 85	2	5,26 %
85 <x≤ 90	8	21,05 %
90 <x≤ 95	20	52,63 %
95 <x≤ 100	6	15,79 %
100 <x≤ 105	1	2,63 %

Tab. 40 Häufigkeitsverteilung HRCTV D90

3.2.5.5.3 Gesamtdosis HRCTV D98, individuell geplant

Die HRCTV D98 lag im Mittel bei 84,00 Gy, die minimale Dosis betrug 72,24 Gy und die maximale 96,13 Gy. Der Median lag bei 84,91 Gy (Tab. 41).

	Anzahl der Pat.	Minimum	Maximum	Mittelwert	Median
HRCTV D 98 Individuell	38	72,24 Gy	96,13 Gy	84,00 Gy	84,91Gy

Tab. 41 HRCTV D98, individuell geplant

Die Patientenzahl lässt sich in Bezug auf die HRCTV D98 wie in Tab. 42 aufteilen:

HRCTV D 98 Gy Individuell	Häufigkeit	Prozent
$65 < x \leq 70$	0	0 %
$70 < x \leq 75$	1	2,63 %
$75 < x \leq 80$	6	15,79 %
$80 < x \leq 85$	13	34,21 %
$85 < x \leq 90$	17	44,74 %
$90 < x \leq 95$	0	0 %
$95 < x \leq 100$	1	2,63 %

Tab. 42 Häufigkeitsverteilung HRCTV D98, individuell geplant

3.2.5.5.4 Gesamtdosis IRCTV D100, individuell geplant

Die IRCTV D100 lag im Mittel bei 62,53 Gy, die minimale Dosis betrug 54,53 Gy und die maximale 70,09 Gy. Der Median lag bei 62,67 Gy (Tab. 43).

	Anzahl der Pat.	Minimum	Maximum	Mittelwert	Median
IRCTV D100 Individuell	37	54,53 Gy	70,09 Gy	62,53 Gy	62,67 Gy

Tab. 43 IRCTV D100, individuell geplant

Die Patientenzahl lässt sich in Bezug auf die IRCTV D100 Gy wie folgt aufteilen (Tab. 44):

IRCTV D100 Gy	Häufigkeit	Prozent
Individuell		
$50 < x \leq 55$	2	5,41 %
$55 < x \leq 60$	7	18,92 %
$60 < x \leq 65$	18	48,65 %
$65 < x \leq 70$	9	24,32 %
$70 < x \leq 75$	1	2,70 %

Tab. 44 Häufigkeitsverteilung IRCTV D100

3.2.5.5.5 Gesamtdosis IRCTV D90, individuell geplant

Die IRCTV D90 lag im Mittel bei 73,71 Gy, die minimale Dosis betrug 63,55 Gy und die maximale 83,49 Gy. Der Median lag bei 74,00 Gy (Tab. 45).

	Anzahl der Pat.	Minimum	Maximum	Mittelwert	Median
IRCTV D90 Individuell	37	63,55 Gy	83,49 Gy	73,71 Gy	74,00 Gy

Tab. 45 IRCTV D90, individuell geplant

Die Patientenzahl lässt sich in Bezug auf die IRCTV D 90 Gy wie folgt aufteilen (Tab. 46):

IRCTV D 90 Gy	Häufigkeit	Prozent
individuell		
$60 < x \leq 65$	1	2,70 %
$65 < x \leq 70$	6	16,22 %
$70 < x \leq 75$	18	48,65 %
$75 < x \leq 80$	10	27,03 %
$80 < x \leq 85$	2	5,41 %

Tab. 46 Häufigkeitsverteilung IRCTV D90

3.2.5.5.6 Gesamtdosis IRCTV 98, individuell geplant

Die IRCTV D98 lag im Mittel bei 67,91Gy, die minimale Dosis betrug 59,53 Gy und die maximale 76,16 Gy. Der Median lag bei 68,45 Gy (Tab. 47).

	Anzahl der Pat.	Minimum	Maximum	Mittelwert	Median
IRCTV D98 individuell	37	59,53	76,16	67,91	68,45

Tab. 47 IRCTV D98, individuell geplant

Die Patientenzahl lässt sich in Bezug auf die IRCTV D98 Gy Individuell wie folgt aufteilen (Tab. 48):

IRCTV D98 Gy Individuell	Häufigkeit	Prozent
$55 < x \leq 60$	1	2,7 %
$60 < x \leq 65$	5	13,51 %
$65 < x \leq 70$	19	51,35 %
$70 < x \leq 75$	11	29,73 %
$75 < x \leq 80$	1	2,70 %

Tab. 48 Häufigkeitsverteilung IRCTV D98, individuell geplant

3.2.5.5.7 Gesamtdosis Blase D2ccm, individuell geplant

Die D2ccm der Blase lag im Mittel bei 79,44 Gy, die minimale Dosis betrug 67,10 Gy und die maximale 94,90 Gy. Der Median lag bei 78,37 Gy (Tab. 49).

	Anzahl der Pat.	Minimum	Maximum	Mittelwert	Median
Blase D2ccm Individuell	38	67,10 Gy	94,90 Gy	79,44 Gy	78,37 Gy

Tab. 49 D2ccm Blase, individuell geplant

Die Patientenzahl lässt sich in Bezug auf die D2ccm Blase wie folgt aufteilen (Tab. 50):

Blase D2ccm Individuell	Häufigkeit	Prozent
$60 < x \leq 65$	0	0 %
$65 < x \leq 70$	5	13,16 %
$70 < x \leq 75$	6	15,79 %
$75 < x \leq 80$	11	28,95 %
$80 < x \leq 85$	6	15,79 %
$85 < x \leq 90$	5	13,16 %
$90 < x \leq 95$	5	13,16 %

Tab. 50 Häufigkeitsverteilung D2ccm Blase, individuell geplant

3.2.5.5.8 Gesamtdosis Rektum D2ccm, individuell geplant

Die D2ccm des Rektums lag im Mittel bei 70,41 Gy, die minimale Dosis betrug 50,67 Gy und die maximale 83,99Gy. Der Median lag bei 71,24 Gy (Tab. 51).

	Anzahl der Pat.	Minimum	Maximum	Mittelwert	Median
Rektum D2ccm Individuell	38	50,67 Gy	83,99 Gy	70,41 Gy	71,24 Gy

Tab. 51 D2ccm Rektum, individuell geplant

Die Patientenzahl lässt sich in Bezug auf die D2ccm Rektum wie folgt aufteilen (Tab. 52):

Rektum D2ccm Individuell	Häufigkeit	Prozent
$45 < x \leq 50$	0	0 %
$50 < x \leq 55$	2	5,26 %
$55 < x \leq 60$	1	2,63 %
$60 < x \leq 65$	2	5,26 %
$65 < x \leq 70$	10	26,32 %
$70 < x \leq 75$	15	39,47 %
$75 < x \leq 80$	6	15,79 %
$80 < x \leq 85$	2	5,26 %

Tab. 52 Häufigkeitsverteilung D2ccm Rektum, individuell geplant

3.2.5.5.9 Gesamtdosis Sigma D2ccm, individuell geplant

Die D2ccm des Sigmas lag im Mittel bei 63,22 Gy, die minimale Dosis betrug 46,02 Gy und die maximale 76,98 Gy. Der Median lag bei 63,60 Gy (Tab. 53).

	Anzahl der Pat.	Minimum	Maximum	Mittelwert	Median
Sigma D2ccm Individuell	38	46,02 Gy	76,98 Gy	63,22 Gy	63,60 Gy

Tab. 53 Sigma D2ccm, individuell geplant

Die Patientenzahl lässt sich in Bezug auf die D2ccm Sigma wie folgt aufteilen (Tab. 54):

Sigma D2ccm Individuell	Häufigkeit	Prozent
$40 < x \leq 45$	0	0 %
$45 < x \leq 50$	1	2,63 %
$50 < x \leq 55$	3	7,89 %
$55 < x \leq 60$	5	13,16 %
$60 < x \leq 65$	15	39,47 %
$65 < x \leq 70$	9	23,68 %
$70 < x \leq 75$	4	10,53 %
$75 < x \leq 80$	1	2,63 %

Tab. 54 Häufigkeitsverteilung D2ccm Sigma, individuell geplant

3.2.5.5.10 Dosis an Punkt A, individuell geplant

Dosis am Punkt A links, individuell geplant

Die Dosis am Punkt A links lag im Mittel bei 133,18 Gy, die minimale Dosis betrug 84,13 Gy und die maximale 284,15 Gy. Der Median lag bei 120,65 Gy (Tab. 55).

	Anzahl der Pat.	Minimum	Maximum	Mittelwert	Median
Punkt A links Individuell	38	84,13	284,15	133,18	120,65

Tab. 55 Dosis am Punkt A links, individuell geplant

Die Patientenzahl lässt sich in Bezug auf die Dosis am Punkt A links wie folgt aufteilen (Tab. 56):

Dosis an Punkt A links Individuell	Häufigkeit	Prozent
$50 < x \leq 100$	7	18,42 %
$100 < x \leq 150$	21	55,26 %
$150 < x \leq 200$	7	18,42 %
$200 < x \leq 250$	2	5,26 %
$250 < x \leq 300$	1	2,63 %

Tab. 56 Häufigkeitsverteilung Dosis am Punkt A links, individuell geplant

Dosis am Punkt A rechts, individuell geplant

Die Dosis am Punkt A rechts lag im Mittel bei 131,61 Gy, die minimale Dosis betrug 69,78 Gy und die maximale 628,03 Gy. Der hohe Maximalwert ist dadurch zu erklären, dass bei sehr großem Tumor zusätzliche freie Nadeln zum Vienna Applikator verwendet wurden. Die Haltepunkte in den freien Nadeln lagen im Punkt A und stellten damit einen Hotspot an der Quelle dar. Der Median lag bei 106,94 Gy (Tab. 57).

	Anzahl der Pat.	Minimum	Maximum	Mittelwert	Median
Punkt A rechts Individuell	38	69,78	628,03	131,61	106,94

Tab. 57 Dosis am Punkt A rechts, individuell geplant

Die Patientenzahl lässt sich in Bezug auf die Dosis am Punkt A rechts wie folgt aufteilen (Tab. 58):

Punkt A rechts Individuell	Häufigkeit	Prozent
$0 < x \leq 100$	10	26,32%
$100 < x \leq 200$	25	65,79 %
$200 < x \leq 300$	2	5,26 %
$300 < x \leq 400$	0	0 %
$400 < x \leq 500$	0	0 %
$500 < x \leq 600$	0	0 %
$600 < x \leq 700$	1	2,63 %

Tab. 58 Häufigkeitsverteilung Dosis am Punkt A rechts, individuell geplant

3.2.5.6 Dosiswerte der Brachytherapie, geplant nach Standard unter Berücksichtigung der perkutanen Dosis

3.2.5.6.1 Gesamtdosis HRCTV D100, nach Standard geplant

Die HRCTV D100 lag im Mittel bei 66,10 Gy, die minimale Dosis betrug 54,01 Gy und die maximale 81,78 Gy. Der Median lag bei 66,28 Gy (Tab. 59).

	Anzahl der Pat.	Minimum	Maximum	Mittelwert	Median
HRCTV D100 Standard	38	54,01 Gy	81,78 Gy	66,1 Gy	66,28 Gy

Tab. 59 HRCTV D100 nach Standard geplant

Die Patientenzahl lässt sich in Bezug auf die HRCTV D100 wie in Tab. 60 aufteilen:

HRCTV D100 Gy Standard	Häufigkeit	Prozent
$50 < x \leq 55$	2	5,26 %
$55 < x \leq 60$	3	7,89 %
$60 < x \leq 65$	9	23,68 %
$65 < x \leq 70$	14	36,84 %
$70 < x \leq 75$	8	21,05 %
$75 < x \leq 80$	1	2,63 %
$80 < x \leq 85$	1	2,63 %

Tab. 60 Häufigkeitsverteilung HRCTV D100, nach Standard geplant

3.2.5.6.2 Gesamtdosis HRCTV D90, nach Standard geplant

Die HRCTV D90 lag im Mittel bei 80,46 Gy, die minimale Dosis betrug 61,37 Gy und die maximale 99,43 Gy. Der Median lag bei 81,73 Gy (Tab. 61).

	Anzahl der Pat.	Minimum	Maximum	Mittelwert	Median
HRCTV D90 Standard	38	61,37 Gy	99,43 Gy	80,46 Gy	81,73 Gy

Tab. 61 HRCTV D90, nach Standard geplant

Die Patientenzahl lässt sich in Bezug auf die HRCTV D90 wie in Tab. 62 aufteilen:

HRCTV D90 Gy Standard	Häufigkeit	Prozent
$55 < x \leq 60$	0	0 %
$60 < x \leq 65$	3	7,89 %
$65 < x \leq 70$	2	5,26 %
$70 < x \leq 75$	6	15,79 %
$75 < x \leq 80$	6	15,79 %
$80 < x \leq 85$	12	31,58 %
$85 < x \leq 90$	3	7,89 %
$90 < x \leq 95$	4	10,53 %
$95 < x \leq 100$	2	5,26 %

Tab. 62 Häufigkeitsverteilung HRCTV D90, nach Standard geplant

3.2.5.6.3 Gesamtdosis HRCTV D98, nach Standard geplant

Die HRCTV D98 lag im Mittel bei 72,17 Gy, die minimale Dosis betrug 57,99 Gy und die maximale 89,25 Gy. Der Median lag bei 72,89 Gy (Tab. 63).

	Anzahl der Pat.	Minimum	Maximum	Mittelwert	Median
HRCTV D98 Standard	38	57,99 Gy	89,25 Gy	72,17 Gy	72,89 Gy

Tab. 63 HRCTV D98, nach Standard geplant

Die Patientenzahl lässt sich in Bezug auf die HRCTV D98 wie in Tab. 64 aufteilen.

HRCTV D98 Gy	Häufigkeit	Prozent
Standard		
$50 < x \leq 55$	0	0 %
$55 < x \leq 60$	4	10,53 %
$60 < x \leq 65$	1	2,63 %
$65 < x \leq 70$	8	21,05 %
$70 < x \leq 75$	14	36,84 %
$75 < x \leq 80$	5	13,16 %
$80 < x \leq 85$	4	10,53 %
$85 < x \leq 90$	2	5,26 %

Tab. 64 Häufigkeitsverteilung HRCTV D98, nach Standard geplant

3.2.5.6.4 Gesamtdosis IRCTV D100, nach Standard geplant

Die IRCTV D100 lag im Mittel bei 60,47 Gy, die minimale Dosis betrug 49,67 Gy und die maximale 72,99 Gy. Der Median lag bei 60,81 Gy (Tab. 65).

	Anzahl der Pat.	Minimum	Maximum	Mittelwert	Median
IRCTV D100	37	49,67 Gy	72,99 Gy	60,47 Gy	60,81 Gy
Standard					

Tab. 65 Häufigkeitsverteilung IRCTV D100, nach Standard geplant

Die Patientenzahl lässt sich in Bezug auf die IRCTV D100 wie in Tab. 66 aufteilen.

IRCTV D100 Gy	Häufigkeit	Prozent
Standard		
$45 < x \leq 50$	1	2,70 %
$50 < x \leq 55$	5	13,51 %
$55 < x \leq 60$	8	21,62 %
$60 < x \leq 65$	19	51,35 %
$65 < x \leq 70$	3	8,11 %
$70 < x \leq 75$	1	2,70 %

Tab. 66 Häufigkeitsverteilung IRCTV D100, nach Standard geplant

3.2.5.6.5 Gesamtdosis IRCTV D90, nach Standard geplant

Die IRCTV D90 lag im Mittel bei 69,50 Gy, die minimale Dosis betrug 58,17 Gy und die maximale 85,13 Gy. Der Median lag bei 68,95 Gy (Tab. 67).

	Anzahl der Pat.	Minimum	Maximum	Mittelwert	Median
IRCTV D90 Standard	37	58,17 Gy	85,13 Gy	69,50 Gy	68,95 Gy

Tab. 67 IRCTV D90, nach Standard geplant

Die Patientenzahl lässt sich in Bezug auf die IRCTV D90 wie in Tab. 68 aufteilen.

IRCTV D90Gy Standard	Häufigkeit	Prozent
$55 < x \leq 60$	4	10,81 %
$60 < x \leq 65$	3	8,11 %
$65 < x \leq 70$	13	35,14%
$70 < x \leq 75$	12	32,43 %
$75 < x \leq 80$	4	10,81 %
$80 < x \leq 85$	0	0 %
$85 < x \leq 90$	1	2,70 %

Tab. 68 Häufigkeitsverteilung IRCTV D90, nach Standard geplant

3.2.5.6.6 Gesamtdosis IRCTV D98, nach Standard geplant

Die IRCTV D98 lag im Mittel bei 64,38 Gy, die minimale Dosis betrug 53,29 Gy und die maximale 78,87 Gy. Der Median lag bei 64,47 Gy (Tab. 69).

	Anzahl der Pat.	Minimum	Maximum	Mittelwert	Median
IRCTV D98 Standard	37	53,29 Gy	78,87 Gy	64,38 Gy	64,47 Gy

Tab. 69 IRCTV D98, nach Standard geplant

Die Patientenzahl lässt sich in Bezug auf die IRCTV D98 wie in Tab. 70 aufteilen.

IRCTV D98 Gy	Häufigkeit	Prozent
Standard		
$50 < x \leq 55$	1	2,70 %
$55 < x \leq 60$	5	13,51 %
$60 < x \leq 65$	15	40,54 %
$65 < x \leq 70$	13	35,14 %
$70 < x \leq 75$	2	5,41 %
$75 < x \leq 80$	1	2,70 %

Tab. 70 Häufigkeitsverteilung IRCTV D98, nach Standard geplant

3.2.5.6.7 Gesamtdosis Blase D2ccm, nach Standard geplant

Die D2ccm der Blase lag im Mittel bei 80,53 Gy, die minimale Dosis betrug 66,25 Gy und die maximale 115,70 Gy. Der Median lag bei 80,52 Gy (Tab. 71).

	Anzahl der Pat.	Minimum	Maximum	Mittelwert	Median
Blase D2ccm	38	66,25 Gy	115,69 Gy	80,53 Gy	80,52 Gy
Standard					

Tab. 71 D2ccm Blase, nach Standard geplant

Die Patientenzahl lässt sich in Bezug auf die D2ccm Blase wie in Tab. 72 aufteilen:

Blase D2ccm	Häufigkeit	Prozent
Standard		
$60 < x \leq 65$	0	0 %
$65 < x \leq 70$	6	15,79 %
$70 < x \leq 75$	7	18,42 %
$75 < x \leq 80$	5	13,16 %
$80 < x \leq 85$	9	23,68 %
$85 < x \leq 90$	6	15,79 %
$90 < x \leq 95$	3	7,89 %
$95 < x \leq 100$	0	0 %
$100 < x \leq 105$	0	0 %
$105 < x \leq 110$	1	2,63 %
$110 < x \leq 115$	0	0 %
$115 < x \leq 120$	1	2,63 %

Tab. 72 Häufigkeitsverteilung D2ccm Blase, nach Standard geplant

3.2.5.6.8 Gesamtdosis Rektum D2ccm, nach Standard geplant

Die D2ccm des Rektums lag im Mittel bei 75,38 Gy, die minimale Dosis betrug 57,83 Gy und die maximale 94,27 Gy. Der Median lag bei 73,84 Gy (Tab. 73).

	Anzahl der Pat.	Minimum	Maximum	Mittelwert	Median
Rektum D2ccm Standard	38	57,83 Gy	94,27 Gy	75,38 Gy	73,84 Gy

Tab. 73 D2ccm Rektum, nach Standard geplant

Die Patientenzahl lässt sich in Bezug auf die D2ccm Rektum wie folgt aufteilen (Tab. 74):

Rektum D2ccm Standard	Häufigkeit	Prozent
$50 < x \leq 55$	0	0 %
$55 < x \leq 60$	1	2,63 %
$60 < x \leq 65$	2	5,26 %
$65 < x \leq 70$	7	18,42 %
$70 < x \leq 75$	12	31,58 %
$75 < x \leq 80$	5	13,16 %
$80 < x \leq 85$	6	15,79 %
$85 < x \leq 90$	2	5,26 %
$90 < x \leq 95$	3	7,89 %

Tab. 74 Häufigkeitsverteilung D2ccm Rektum, nach Standard geplant

3.2.5.6.9 Gesamtdosis Sigma D2ccm, nach Standard geplant

Die D2ccm Sigma lag im Mittel bei 65,52 Gy, die minimale Dosis betrug 46,54 Gy und die maximale 77,90 Gy. Der Median lag bei 65,98 Gy (Tab. 75).

	Anzahl der Pat.	Minimum	Maximum	Mittelwert	Median
Sigma D2ccm Standard	38	46,54 Gy	77,89 Gy	65,52 Gy	65,98 Gy

Tab. 75 D2ccm Sigma, nach Standard geplant

Die Patientenzahl lässt sich in Bezug auf die D2ccm Sigma wie in Tab. 76 aufteilen.

Sigma D2ccm Standard	Häufigkeit	Prozent
40 < x ≤ 45	0	0 %
45 < x ≤ 50	1	2,63 %
50 < x ≤ 55	1	2,63 %
55 < x ≤ 60	3	7,89 %
60 < x ≤ 65	12	31,58 %
65 < x ≤ 70	14	36,84 %
70 < x ≤ 75	4	10,53 %
75 < x ≤ 80	3	7,89 %

Tab. 76 Häufigkeitsverteilung D2ccm Sigma, nach Standard geplant

3.2.5.6.10 Dosis an Punkt A, nach Standard geplant

Dosis an Punkt A links, nach Standard geplant

Die Dosis an Punkt A links lag im Mittel bei 87,19 Gy, die minimale Dosis betrug 80, 53 Gy und die maximale Dosis 96,28 Gy. Der Median lag bei 87,78 Gy (Tab. 77).

	Anzahl der Pat.	Minimum	Maximum	Mittelwert	Median
Punkt A links Standard	38	80,53 Gy	96,28 Gy	87,19 Gy	87,78 Gy

Tab. 77 Dosis an Punkt A links, nach Standard geplant

3.2.6 Vergleich der individualisierten mit der Standarddosisverteilung

3.2.6.1 Vergleich HRCTV D100 Individuell versus Standard

Verglichen wurde die HRCTV D100 nach individualisierter Planung mit der HRCTV D100 nach Standardplanung, dosiert auf Punkt A. Die absolute Differenz der medianen HRCTV D100-Werte ergab 8,44 Gy, zugunsten einer höheren Dosis nach individualisierter Planung (Tab. 78).

Parameter	HRCTV D100 Individuell	HRCTV D100 Standard	Absolute Differenz der Parameter
Minimum	66,56 Gy	54,01 Gy	12,55 Gy
Maximum	86,00 Gy	81,78 Gy	4,22 Gy
Mittelwert	74,70 Gy	66,1 Gy	8,6 Gy
Median	74,72 Gy	66,28 Gy	8,44 Gy

Tab. 78 Vergleich HRCTV D100 Individuell vs. Standard geplant

Die Ergebnisse sind bei einem p-Wert von $< 0,05$ signifikant (Wilcoxon-Test). Die Patientenzahl lässt sich in Bezug auf die HRCTV D100 wie folgt aufteilen (Tab. 79).

HRCTV D100 Gy	Häufigkeit Individuell	Häufigkeit Standard	Prozent Individuell	Prozent Standard
$50 < x \leq 55$	0	2	0 %	5,26 %
$55 < x \leq 60$	0	3	0 %	7,89 %
$60 < x \leq 65$	0	9	0 %	23,68 %
$65 < x \leq 70$	5	14	13,16 %	36,84 %
$70 < x \leq 75$	17	8	44,74 %	21,05 %
$75 < x \leq 80$	15	1	39,47 %	2,63 %
$80 < x \leq 85$	0	1	0 %	2,63 %
$85 < x \leq 90$	1	0	2,63 %	0 %

Tab. 79 Häufigkeitsverteilung in Bezug auf HRCTV D100 Individuell vs. Standard

3.2.6.2 Vergleich HRCTV D90 Individuell versus Standard

Verglichen wurde die HRCTV D90 nach individualisierter Planung mit der HRCTV D90 nach Standardplanung, dosiert auf Punkt A. Die absolute Differenz der medianen HRCTV D90-Werte ergab 11,47 Gy, zugunsten einer höheren Dosis nach individualisierter Planung (Tab. 80). Nach dem EMBRACE II Protokoll sollte die HRCTV D90 ≥ 85 Gy betragen, um eine erstrebenswerte lokale Tumorkontrolle zu erreichen. Eine HRCTV D90 EQD2 > 85 Gy konnte mit der individualisierten Planung bei 35 Patientinnen (92,1%) und mit der standardisierten Planung bei neun Patientinnen (23,68%) erreicht werden. Die Ergebnisse sind bei einem p-Wert von $< 0,05$ signifikant.

Parameter	HRCTV D90 Individuell	HRCTV D90 Standard	Absolute Differenz der Parameter
Minimum	77,67 Gy	61,37 Gy	16,3 Gy
Maximum	103,87 Gy	99,43 Gy	4,44 Gy
Mittelwert	91,89 Gy	80,46 Gy	11,43Gy
Median	93,20 Gy	81,73 Gy	11,47 Gy

Tab. 80 Vergleich HRCTV D90 Individuell vs. Standard geplant

Die Patientenzahl lässt sich in Bezug auf die HRCTV D90 wie folgt aufteilen (Tab. 81):

HRCTV D90 Gy	Häufigkeit Individuell	Häufigkeit Standard	Prozent Individuell	Prozent Standard
$55 < x \leq 60$	0	0	0 %	0 %
$60 < x \leq 65$	0	3	0 %	7,89 %
$65 < x \leq 70$	0	2	0 %	5,26 %
$70 < x \leq 75$	0	6	0 %	15,79 %
$75 < x \leq 80$	1	6	2,63 %	15,79 %
$80 < x \leq 85$	2	12	5,26 %	31,58 %
$85 < x \leq 90$	8	3	21,05 %	7,89 %
$90 < x \leq 95$	20	4	52,63 %	10,53 %
$95 < x \leq 100$	6	2	15,79 %	5,26 %
$100 < x \leq 105$	1	0	2,63 %	0 %

Tab. 81 Häufigkeitsverteilung in Bezug auf HRCTV D90 Individuell vs. Standard

3.2.6.3 Vergleich HRCTV D98 Individuell versus Standard

Verglichen wurde die HRCTV D98 nach individualisierter Planung mit der HRCTV D98 nach Standardplanung, dosiert auf Punkt A. Die absolute Differenz der medianen HRCTV D98-Werte ergab 12,02 Gy, zugunsten einer höheren Dosis nach individualisierter Planung (Tab. 82). Die Ergebnisse sind bei einem p-Wert von $< 0,05$ signifikant.

Parameter	HRCTV D98 Individuell	HRCTV D98 Standard	Absolute Differenz der Parameter
Minimum	72,24 Gy	57,99 Gy	14,25 Gy
Maximum	96,13 Gy	89,25 Gy	6,88 Gy
Mittelwert	84,00 Gy	72,17 Gy	11,83 Gy
Median	84,91 Gy	72,89 Gy	12,02 Gy

Tab. 82 Vergleich HRCTV D98 Individuell vs. Standard geplant

Die Patientenzahl lässt sich in Bezug auf die HRCTV D98 wie folgt aufteilen (Tab. 83):

HRCTV D98 Gy	Häufigkeit Individuell	Häufigkeit Standard	Prozent Individuell	Prozent Standard
$50 < x \leq 55$	0	0	0 %	0 %
$55 < x \leq 60$	0	4	0 %	10,53 %
$60 < x \leq 65$	0	1	0 %	2,63 %
$65 < x \leq 70$	0	8	0 %	21,05 %
$70 < x \leq 75$	1	14	2,63 %	36,84 %
$75 < x \leq 80$	6	5	15,79 %	13,16 %
$80 < x \leq 85$	13	4	34,21 %	10,53 %
$85 < x \leq 90$	17	2	44,74 %	5,26 %
$90 < x \leq 95$	0	0	0 %	0 %
$95 < x \leq 100$	1	0	2,63 %	0 %

Tab. 83 Häufigkeitsverteilung in Bezug auf HRCTV D98 Individuell vs. Standard

3.2.6.4 Vergleich IRCTV D100 Individuell versus Standard

Verglichen wurde die IRCTV D100 nach individualisierter Planung mit der IRCTV D100 nach Standardplanung, dosiert auf Punkt A. Die absolute Differenz der medianen IRCTV D100-Werte ergab 1,86 Gy, zugunsten einer höheren Dosis nach individualisierter Planung, p-Wert < 0,05 (Tab. 84).

Parameter	IRCTV D100 Individuell	IRCTV D100 Standard	Absolute Differenz der Parameter
Minimum	54,53 Gy	49,67 Gy	4,86 Gy
Maximum	70,09 Gy	72,99 Gy	2,9 Gy
Mittelwert	62,53 Gy	60,47 Gy	2,06 Gy
Median	62,67 Gy	60,81 Gy	1,86 Gy

Tab. 84 Vergleich IRCTV D100 Individuell vs. Standard geplant

Die Patientenzahl lässt sich in Bezug auf die IRCTV D100 wie folgt aufteilen (Tab. 85):

IRCTV D100 Gy	Häufigkeit Individuell	Häufigkeit Standard	Prozent Individuell	Prozent Standard
$45 < x \leq 50$	0	1	0 %	2,70 %
$50 < x \leq 55$	2	5	5,41 %	13,51 %
$55 < x \leq 60$	7	8	18,92 %	21,62 %
$60 < x \leq 65$	18	19	48,65 %	51,35 %
$65 < x \leq 70$	9	3	24,32 %	8,11 %
$70 < x \leq 75$	1	1	2,70 %	2,70 %

Tab. 85 Häufigkeitsverteilung in Bezug auf IRCTV D100 Individuell vs. Standard

3.2.6.5 Vergleich IRCTV D90 Individuell versus Standard

Verglichen wurde die IRCTV D90 nach individualisierter Planung mit der IRCTV D90 nach Standardplanung, dosiert auf Punkt A. Die absolute Differenz der medianen IRCTV D90-Werte ergab 5,05 Gy zugunsten einer höheren Dosis nach individualisierter Planung, p-Wert 0,05 (Tab. 86).

Parameter	IRCTV D90 Individuell	IRCTV D90 Standard	Absolute Differenz der Parameter
Minimum	63,55 Gy	58,17 Gy	5,38 Gy
Maximum	83,49Gy	85,13 Gy	1,64 Gy
Mittelwert	73,71 Gy	69,50 Gy	4,21 Gy
Median	74,00 Gy	68,95 Gy	5,05 Gy

Tab. 86 Vergleich IRCTV D90 Individuell vs. Standard geplant

Die Patientenzahl lässt sich in Bezug auf die IRCTV D90 wie folgt aufteilen (Tab. 87):

IRCTV D90 Gy	Häufigkeit	Häufigkeit	Prozent	Prozent
	Individuell	Standard	Individuell	Standard
$55 < x \leq 60$	0	4	0 %	10,81 %
$60 < x \leq 65$	1	3	2,70 %	8,11 %
$65 < x \leq 70$	6	13	16,22 %	35,14%
$70 < x \leq 75$	18	12	48,65 %	32,43 %
$75 < x \leq 80$	10	4	27,03 %	10,81 %
$80 < x \leq 85$	2	0	5,41 %	0 %
$85 < x \leq 90$	0	1	0 %	2,70 %

Tab. 87 Häufigkeitsverteilung in Bezug auf IRCTV D90 Individuell vs. Standard

3.2.6.6 Vergleich IRCTV D98 Individuell versus Standard

Verglichen wurde die IRCTV D98 nach individualisierter Planung mit der IRCTV D98 nach Standardplanung, dosiert auf Punkt A. Die absolute Differenz der medianen IRCTV D98 Werte ergab 3,98 Gy zugunsten einer höheren Dosis nach individualisierter Planung, p-Wert < 0,05 (Tab. 88).

Parameter	IRCTV D98 Individuell	IRCTV D98 Standard	Absolute Differenz der Parameter
Minimum	59,53 Gy	53,29 Gy	6,24 Gy
Maximum	76,16 Gy	78,87 Gy	2,71 Gy
Mittelwert	67,91 Gy	64,38 Gy	3,53 Gy
Median	68,45 Gy	64,47 Gy	3,98 Gy

Tab. 88 Vergleich IRCTV D98 Individuell vs. Standard geplant

Die Patientenzahl lässt sich in Bezug auf die IRCTV D98 wie in Tab. 89 aufteilen.

HRCTV D98 Gy	Häufigkeit	Häufigkeit	Prozent	Prozent
	Individuell	Standard	Individuell	Standard
$50 < x \leq 55$	0	1	0 %	2,70 %
$55 < x \leq 60$	1	5	2,70 %	13,51 %
$60 < x \leq 65$	5	15	13,51 %	40,54 %
$65 < x \leq 70$	19	13	51,35 %	35,14 %
$70 < x \leq 75$	11	2	29,73 %	5,41 %
$75 < x \leq 80$	1	1	2,70 %	2,70 %

Tab. 89 Häufigkeitsverteilung in Bezug auf IRCTV D98 Individuell vs. Standard geplant

3.2.6.7 Vergleich D2ccm Blase Individuell versus Standard

Verglichen wurde die D2ccm Blase nach individualisierter Planung mit der D2ccm Blase nach Standardplanung, dosiert auf Punkt A. Die absolute Differenz der medianen D2ccm Werte ergab 2,15 Gy zugunsten einer niedrigeren Dosisbelastung der Blase nach individualisierter Planung (Tab. 90). Die Ergebnisse sind bei einem p-Wert von $< 0,05$ signifikant.

Um eine geringe Blasentoxizität zu erhalten, sollte nach dem EMBRACE II Protokoll die D2ccm < 90 Gy liegen. Eine D2ccm Blase < 90 Gy konnte mit der individualisierten Planung bei 33 Patienten (86,84%) und mit der standardisierten Planung ebenfalls bei 33 Patienten (86,84%) erreicht werden.

Parameter	D2ccm Blase Individuell	D2ccm Blase Standard	Absolute Differenz der Parameter
Minimum	67,10 Gy	66,25 Gy	0,85 Gy
Maximum	94,90 Gy	115,69 Gy	20,79 Gy
Mittelwert	79,44 Gy	80,53 Gy	1,09 Gy
Median	78,37 Gy	80,52 Gy	2,15 Gy

Tab. 90 Vergleich D2ccm Blase Individuell vs. Standard geplant

Die Patientenzahl lässt sich in Bezug auf die D2ccm Blase wie in Tab. 91 aufteilen.

D2ccm Blase Gy	Häufigkeit Individuell	Häufigkeit Standard	Prozent Individuell	Prozent Standard
$60 < x \leq 65$	0	0	0 %	0 %
$65 < x \leq 70$	5	6	13,16 %	15,79 %
$70 < x \leq 75$	6	7	15,79 %	18,42 %
$75 < x \leq 80$	11	5	28,95 %	13,16 %
$80 < x \leq 85$	6	9	15,79 %	23,68 %
$85 < x \leq 90$	5	6	13,16 %	15,79 %
$90 < x \leq 95$	5	3	13,16 %	7,89 %
$95 < x \leq 100$	0	0	0 %	0 %
$100 < x \leq 105$	0	0	0	0 %
$105 < x \leq 110$	0	1	0	2,63 %
$110 < x \leq 115$	0	0	0	0 %
$115 < x \leq 120$	0	1	0	2,63 %

Tab. 91 Häufigkeitsverteilung in Bezug auf D2ccm Blase Individuell vs. Standard

3.2.6.8 Vergleich D2ccm Rektum Individuell versus Standard

Verglichen wurde die D2ccm Rektum nach individualisierter Planung mit der D2ccm Rektum nach Standardplanung, dosiert auf Punkt A. Die absolute Differenz der medianen D2ccm Werte ergab 2,6 Gy zugunsten einer niedrigeren Dosisbelastung des Rektums nach individualisierter Planung (Tab. 92). Die Ergebnisse sind bei einem p-Wert von $< 0,05$ signifikant.

Zur Reduktion der rektalen Toxizität sollte die D2ccm nach dem EMBRACE II Protokoll < 75 Gy betragen. Eine D2ccm Rektum < 75 Gy konnte mit der individualisierten Planung bei 30 Pat. (78,95%) und mit der standardisierten Planung bei 22 Pat. (57,89%) erreicht werden.

Parameter	D2ccm Rektum Individuell	D2ccm Rektum Standard	Absolute Differenz der Parameter
Minimum	50,67 Gy	57,83 Gy	7,16 Gy
Maximum	83,99Gy	94,27 Gy	10,28 Gy
Mittelwert	70,41 Gy	75,38 Gy	4,97 Gy
Median	71,24 Gy	73,84 Gy	2,6 Gy

Tab. 92 Vergleich D2ccm Rektum Individuell vs. Standard geplant

Die Patientenzahl lässt sich in Bezug auf die D2ccm Rektum wie folgt aufteilen (Tab. 93):

D2ccm Rektum	Häufigkeit Individuell	Häufigkeit Standard	Prozent Individuell	Prozent Standard
$45 < x \leq 50$	0	0	0 %	0 %
$50 < x \leq 55$	2	0	5,26 %	0 %
$55 < x \leq 60$	1	1	2,63 %	2,63 %
$60 < x \leq 65$	2	2	5,26 %	5,26 %
$65 < x \leq 70$	10	7	26,32 %	18,42 %
$70 < x \leq 75$	15	12	39,47 %	31,58 %
$75 < x \leq 80$	6	5	15,79 %	13,16 %
$80 < x \leq 85$	2	6	5,26 %	15,79 %
$85 < x \leq 90$	0	2	0 %	5,26 %
$90 < x \leq 95$	0	3	0 %	7,89 %

Tab. 93 Häufigkeitsverteilung in Bezug auf D2ccm Rektum Individuell vs. Standard

3.2.6.9 Vergleich D2ccm Sigma Individuell versus Standard

Verglichen wurde die D2ccm Sigma nach individualisierter Planung mit der D2ccm Sigma nach Standardplanung, dosiert auf Punkt A. Die absolute Differenz der medianen D2ccm Werte ergab 2,38 Gy zugunsten einer niedrigeren Dosisbelastung des Sigmas nach individualisierter Planung (Tab. 94). Die Ergebnisse waren bei einem p-Wert von $< 0,05$ signifikant.

Zur Reduktion der Toxizität am Sigma sollte die D2ccm nach dem EMBRACE II Protokoll < 75 Gy betragen. Eine D2ccm Sigma < 75 Gy konnte mit der individualisierten Planung bei 37 Pat. (97,4 %) und mit der standardisierten Planung bei 35 Pat. (92,11%) erreicht werden.

Parameter	D2ccmSigma Individuell	D2ccm Sigma Standard	Absolute Differenz der Parameter
Minimum	46,02 Gy	46,54 Gy	0,52 Gy
Maximum	76,98 Gy	77,89 Gy	0,91 Gy
Mittelwert	63,22 Gy	65,52 Gy	2,3 Gy
Median	63,60 Gy	65,98 Gy	2,38 Gy

Tab. 94 Vergleich D2ccm Sigma Individuell vs. Standard geplant

Die Patientenzahl lässt sich in Bezug auf die D2ccm Sigma wie folgt aufteilen (Tab. 95):

D2ccm Sigma	Häufigkeit Individuell	Häufigkeit Standard	Prozent Individuell	Prozent Standard
$40 < x \leq 45$	0	0	0 %	0 %
$45 < x \leq 50$	1	1	2,63 %	2,63 %
$50 < x \leq 55$	3	1	7,89 %	2,63 %
$55 < x \leq 60$	5	3	13,16 %	7,89 %
$60 < x \leq 65$	15	12	39,47 %	31,58 %
$65 < x \leq 70$	9	14	23,68 %	36,84 %
$70 < x \leq 75$	4	4	10,53 %	10,53 %
$75 < x \leq 80$	1	3	2,63 %	7,89 %

Tab. 95 Häufigkeitsverteilung in Bezug auf D2ccm Sigma Individuell vs. Standard

3.2.6.10 Vergleich HRCTV D90 Individuell versus Standard in Bezug auf die jeweilige D2ccm Blase

In den Abb. 15 und Abb. 16 ist die HRCTV D90 Individuell bzw. Standard gegen die zugehörige D2ccm Blase Individuell bzw. Standard dargestellt. Die DVH-Grenzwerte für das Zielvolumen und die Blase werden durch die schwarze vertikale bzw. horizontale Linie gekennzeichnet, die Punkte innerhalb des grün umrandeten Bereiches erfüllen beide Grenzwerte.

Bei 30 Patientinnen (78,95%) konnte mit der individualisierten Planung das Planungsziel HRCTV D90 EQD2 > 85 Gy und D2ccm Blase < 90 Gy erreicht werden.

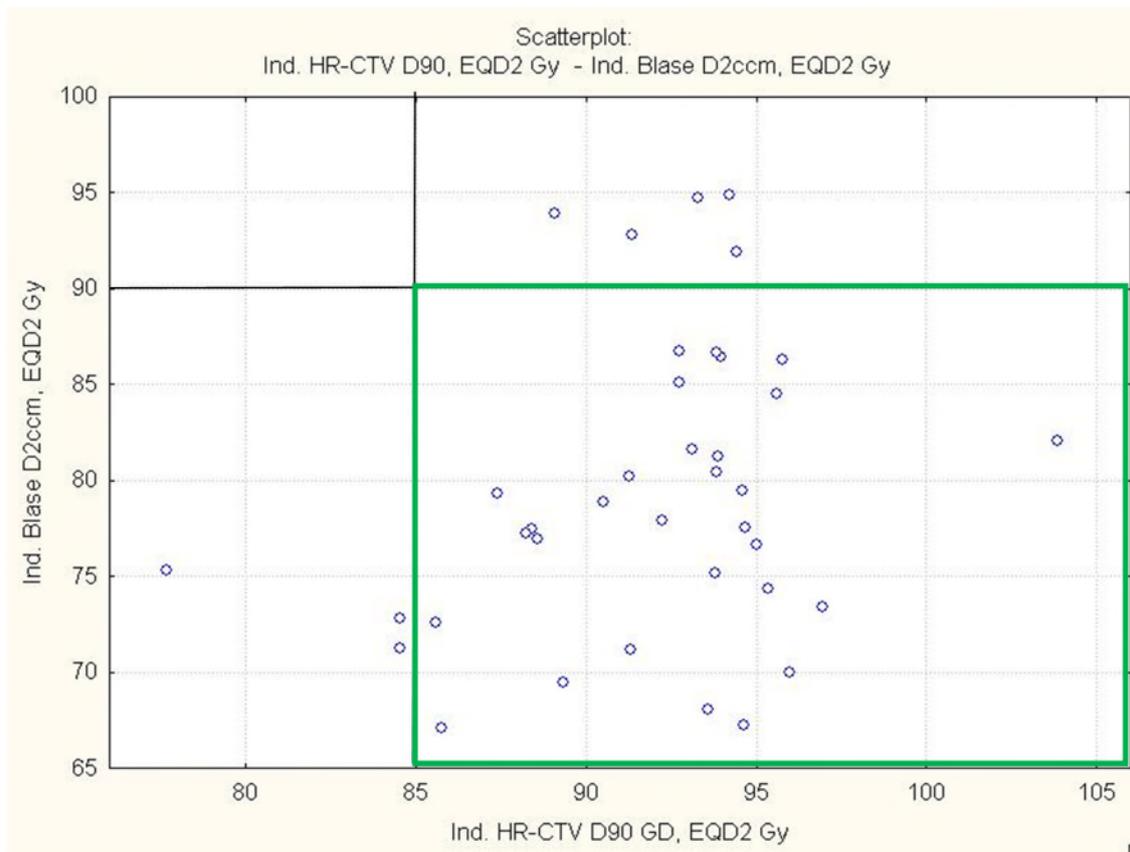


Abb. 15 HR-CTV D90, gruppiert nach der D2ccm Blase, individuell geplant

Bei 6 Patientinnen (15,79%) konnte mit der standardisierten Planung das Planungsziel HRCTV D90 EQD2 > 85 Gy und D2ccm Blase \leq 90 Gy erreicht werden.

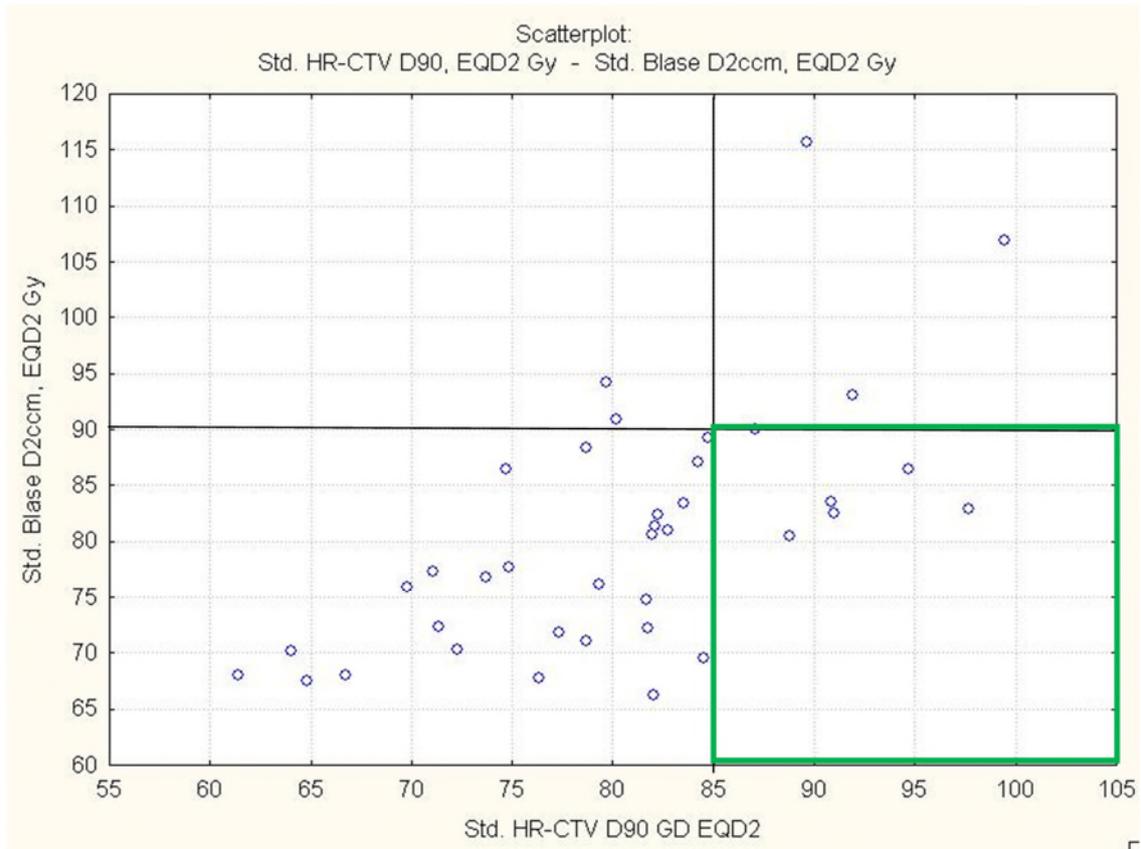


Abb. 16 HR-CTV D90, gruppiert nach der D2ccm Blase, geplant nach Standard

3.2.6.11 Vergleich HRCTV D90 Individuell versus Standard in Bezug auf die jeweilige D2ccm Rektum

In den Abb. 17 und Abb. 18 ist die HRCTV D90 Individuell bzw. Standard gegen die zugehörige D2ccm Rektum Individuell bzw. Standard dargestellt. Die DVH-Grenzwerte für das Zielvolumen und das Rektum werden durch die schwarze vertikale bzw. horizontale Linie gekennzeichnet, die Punkte innerhalb des grün umrandeten Bereiches erfüllen beide Grenzwerte.

Bei 27 Patientinnen (71,05%) konnte mit der individualisierten Planung das Planungsziel HRCTV D90 EQD2 > 85 Gy und D2ccm Rektum \leq 75 Gy erreicht werden.

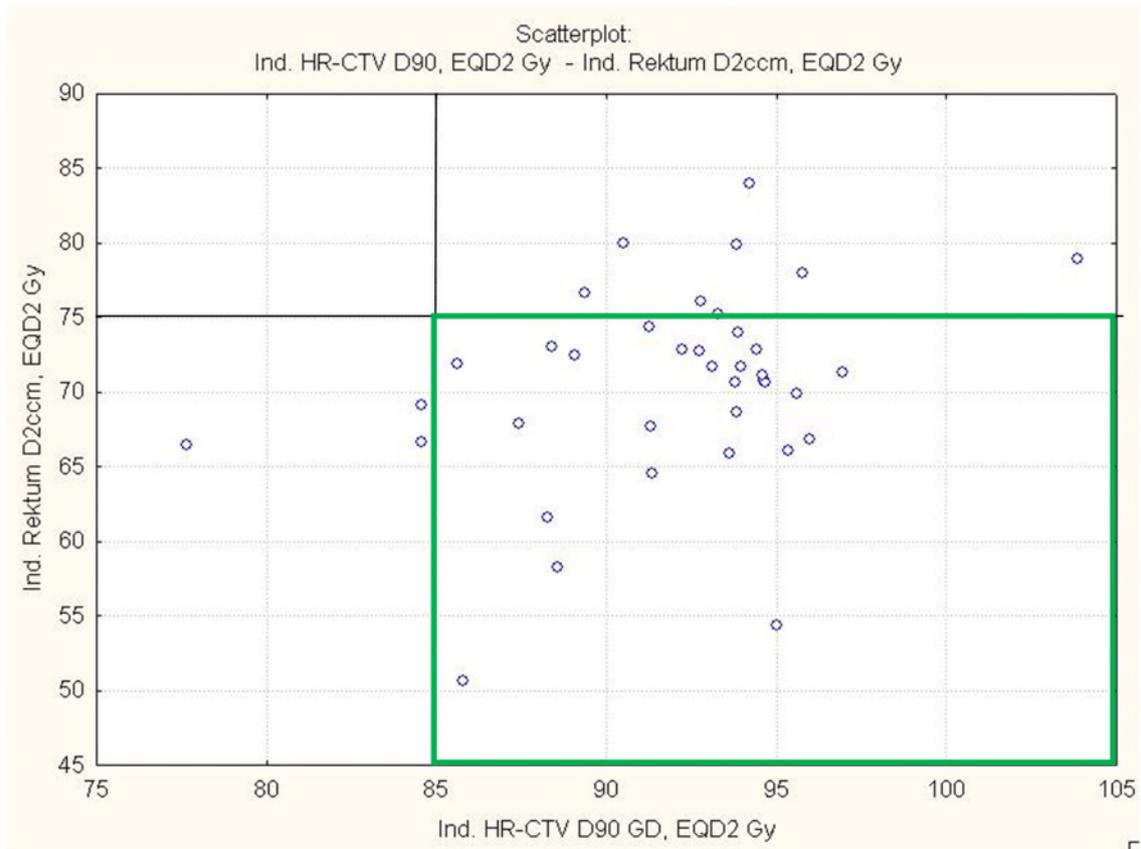


Abb. 17 HR-CTV D90, gruppiert nach der D2ccm Rektum, individuell geplant

Bei sechs Patientinnen (15,79%) konnte mit der standardisierten Planung das Planungsziel HRCTV D90 EQD2 > 85 Gy und D2ccm Rektum ≤ 75 Gy erreicht werden.

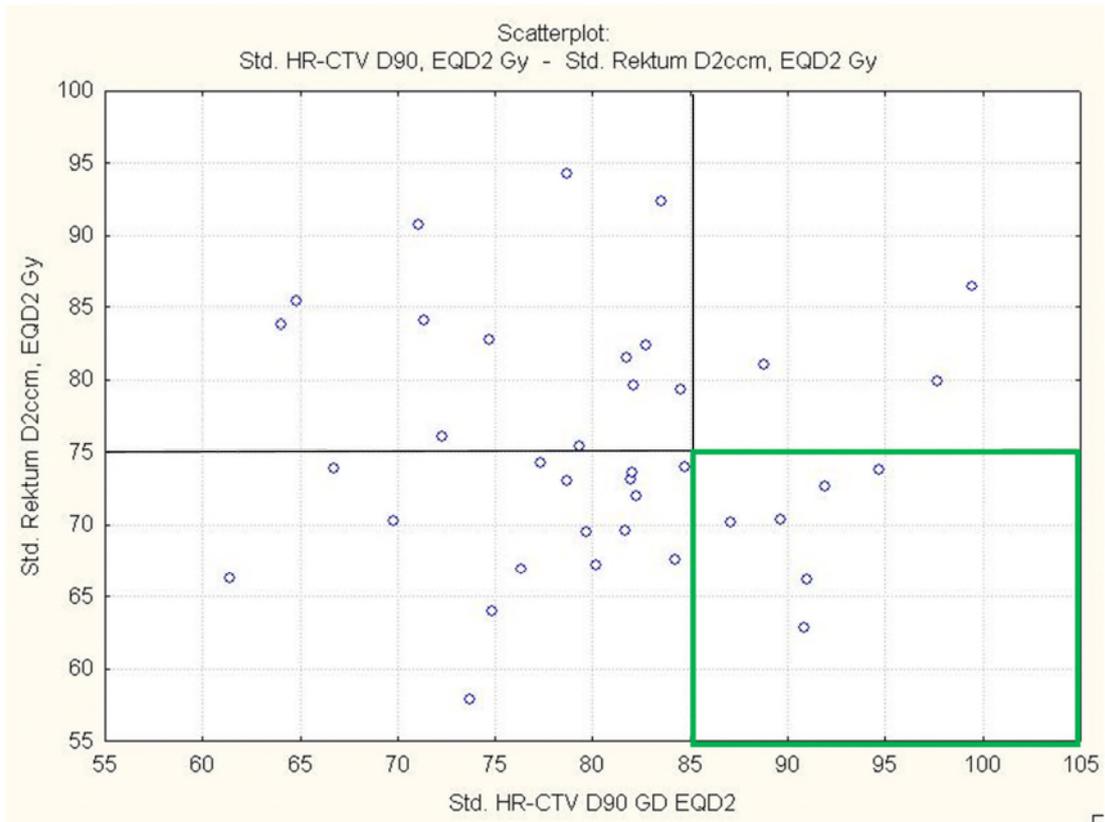


Abb. 18 HR-CTV D90, gruppiert nach der D2ccm Rektum, geplant nach Standard

3.2.6.12 Vergleich HRCTV D90 Individuell versus Standard in Bezug auf die jeweilige D2ccm Sigma

In den Abb. 19 und Abb. 20 ist die HRCTV D90 Individuell bzw. Standard gegen die zugehörige D2ccm Sigma Individuell bzw. Standard dargestellt. Die DVH-Grenzwerte für das Zielvolumen und das Sigma werden durch die schwarze vertikale bzw. horizontale Linie gekennzeichnet, die Punkte innerhalb des grün umrandeten Bereiches erfüllen beide Grenzwerte.

Bei 34 Patientinnen (89,47%) konnte mit der individualisierten Planung das Planungsziel HRCTV D90 EQD2 > 85 Gy und D2ccm Sigma \leq 75 Gy erreicht werden.

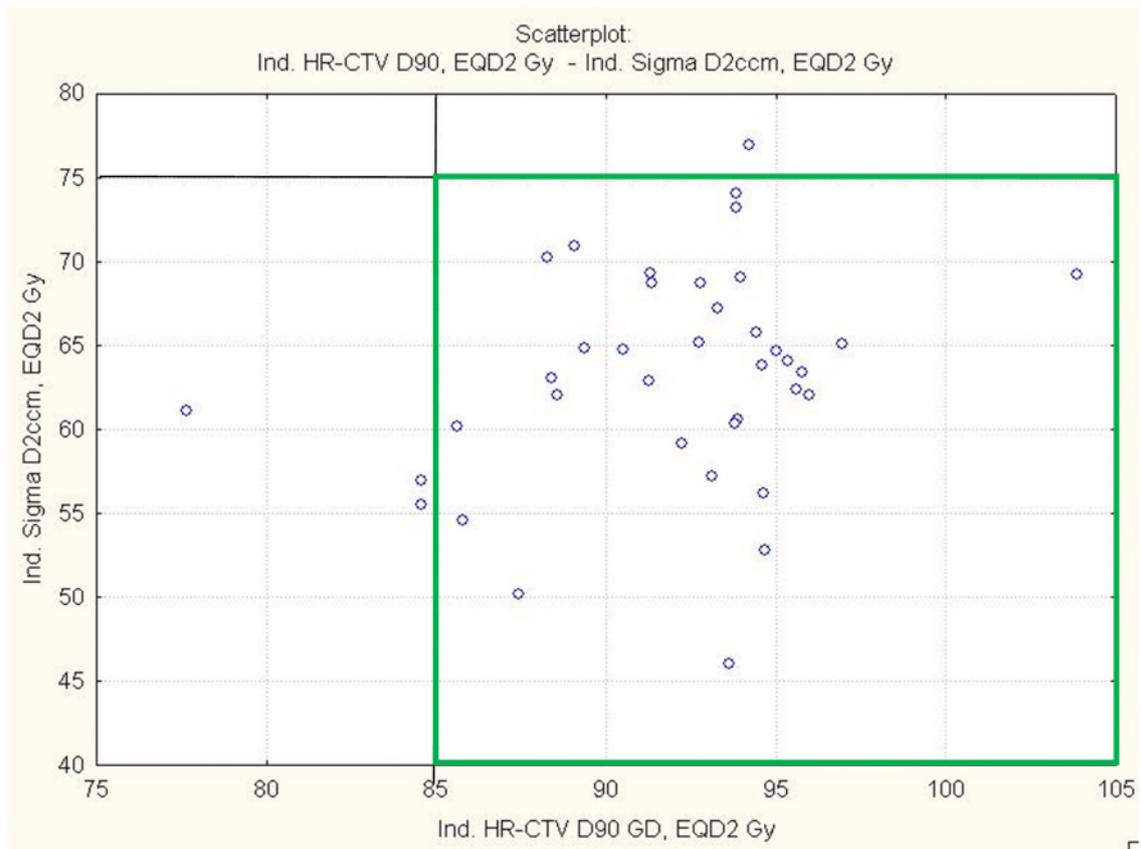


Abb. 19 HR-CTV D90, gruppiert nach der D2ccm Sigma, individuell geplant

Bei sieben Patientinnen (18,42%) konnte mit der standardisierten Planung das Planungsziel HRCTV D90 EQD2 > 85 Gy und D2ccm Sigma ≤ 75 Gy erreicht werden.

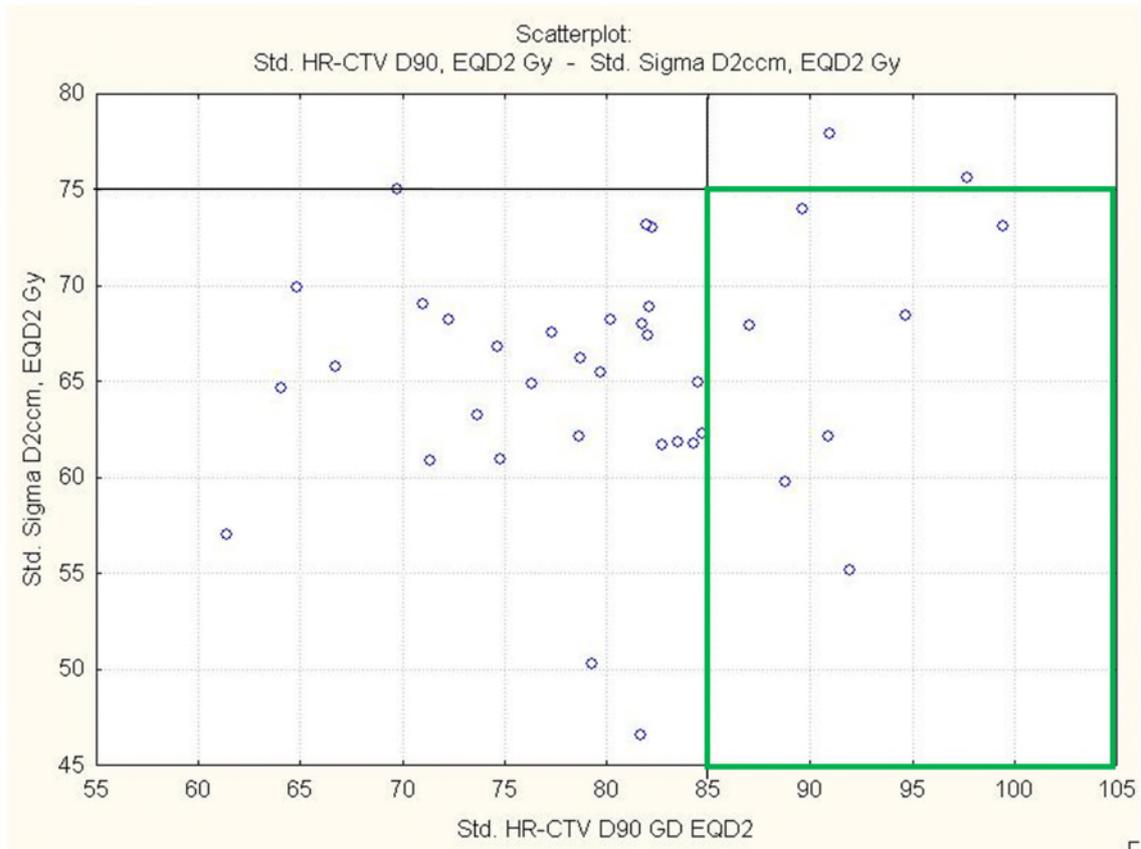


Abb. 20 HR-CTV D90, gruppiert nach der D2ccm Sigma, geplant nach Standard

3.2.6.13 Vergleich HRCTV D90 Individuell versus Standard in Bezug auf das HRCTV Volumen

In den Abb. 21 und Abb. 22 sind die Korrelationen zwischen HRCTV D90 Standard bzw. Individuell und dem HRCTV Volumen dargestellt. Die Spearman Rangkorrelation zwischen HRCTV D90 nach Standardplanung und HRCTV Volumen betrug -0,58, d.h. je größer das Volumen, desto geringer die Dosisabdeckung des Zielvolumens mit der Standardplanung. Die Korrelation ist mit einem p-Wert $< 0,05$ signifikant. Für die zielvolumenbasierte Brachytherapie beträgt die Korrelation 0,24 und war demnach schwächer und zudem nicht signifikant.

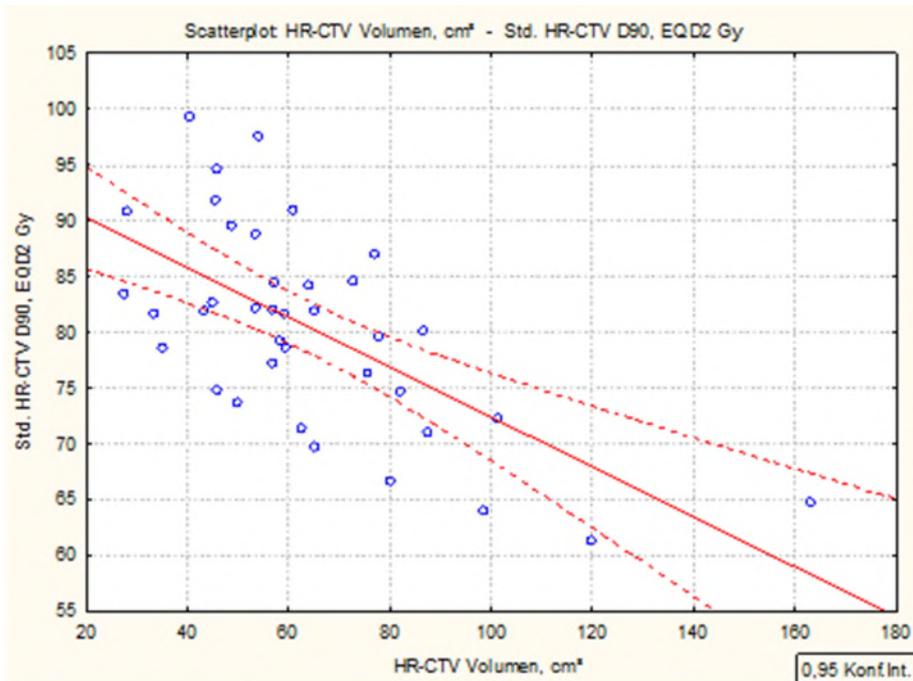


Abb. 21 HR-CTV D90, gruppiert nach dem HRCTV-Volumen, geplant nach Standard

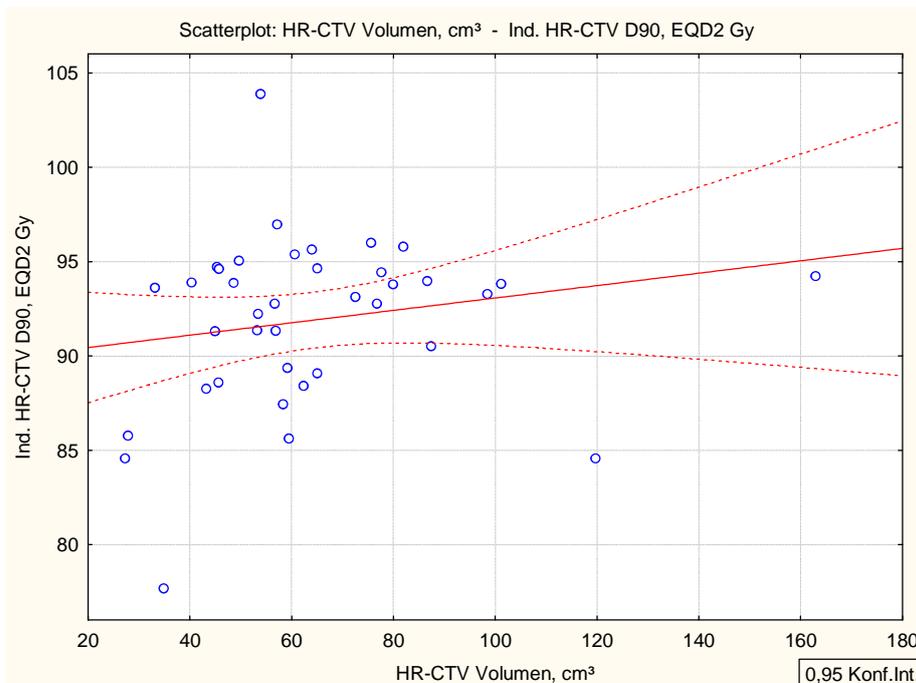


Abb. 22 HR-CTV D90, gruppiert nach dem HRCTV-Volumen, individuell geplant

3.2.6.14 Vergleich IRCTV D90 Individuell versus Standard in Bezug auf das IRCTV Volumen

In den Abb. 23 und Abb. 24 sind die Korrelationen zwischen IRCTV D90 Standard bzw. Individuell und dem IRCTV Volumen dargestellt. Die Spearman Rangkorrelation zwischen IRCTV D90 nach Standardplanung und IRCTV Volumen beträgt $-0,58$, d.h. je größer das Volumen, desto geringer die Dosisabdeckung des Zielvolumens mit der Standardplanung. Die Korrelation ist mit einem p-Wert $< 0,05$ signifikant. Für die zielvolumenbasierte Brachytherapie wurde die Korrelation mit $0,12$ angegeben und ist demnach schwächer und zudem nicht signifikant. Durch die individualisierte Planung nimmt die Abhängigkeit vom Volumen ab, was auch für die IRCTV D90 gilt.

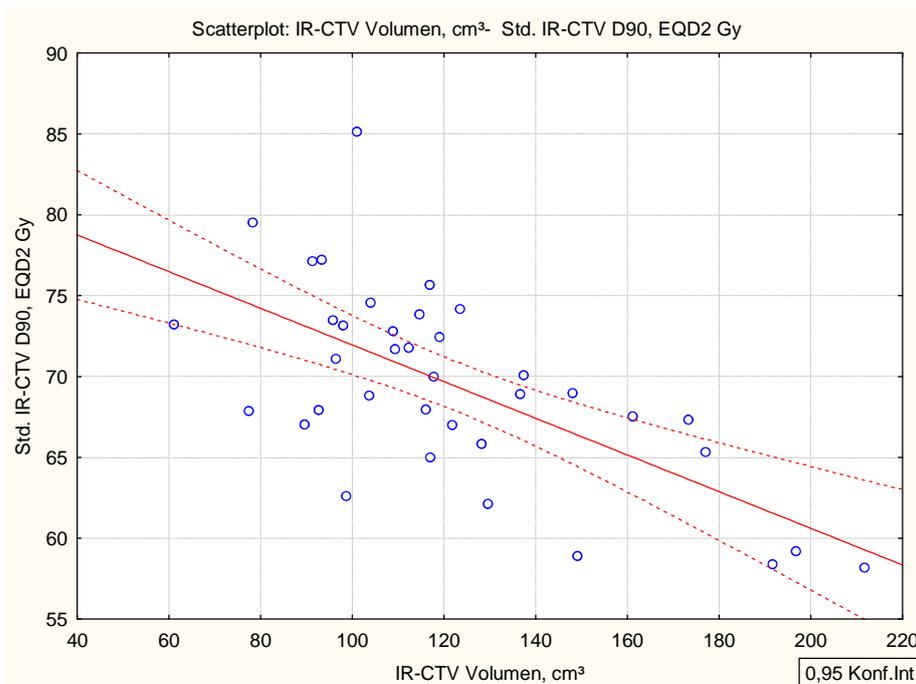


Abb. 23 . IR-CTV D90, gruppiert nach dem IRCTV-Volumen, nach Standard geplant

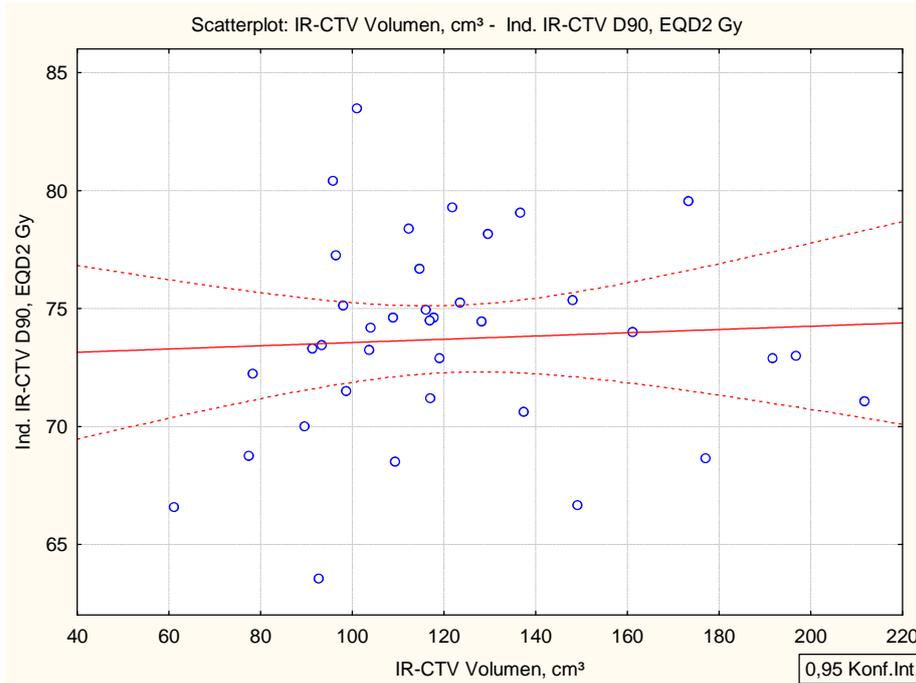


Abb. 24 IR-CTV D90, gruppiert nach dem IRCTV-Volumen, individuell geplant

3.3 Nebenwirkungen der Bestrahlung

3.3.1 Akute Nebenwirkungen der Strahlentherapie

3.3.1.1 Blase

3.3.1.1.1 Blasenspasmen

Unter Blasenspasmen litten während der Therapie drei von 38 Patientinnen (Tab. 96).

Akute Blasenspasmen CTCAE	Häufigkeit	Prozent
Keine	35	92,11 %
Grad I	2	5,26 %
Grad II	1	2,63 %

Tab. 96 Häufigkeitsverteilung akute Blasenspasmen

3.3.1.1.2 Akute Harninkontinenz

Die akute Harninkontinenz trat nur bei einer Patientin als Grad 1 auf (Tab. 97).

Akute Harninkontinenz CTCAE	Häufigkeit	Prozent
Keine	37	97,37 %
Grad I	1	2,63 %

Tab. 97 Häufigkeitsverteilung akute Harninkontinenz

3.3.1.1.3 Akute Zystitis/ Dysurie

Die Dysurie wird in der CTCAE Version 4.0 nicht als eigenständiger Begriff aufgelistet. Sie fällt unter die Kategorie Zystitis und wird als Begleitsymptom genannt. Bei insgesamt 6 von 38 Patientinnen traten dysurische Beschwerden auf, bei 4 Patientinnen als Grad I und bei 2 Patientinnen als Grad 2 (Tab. 98).

Akute Zystitis/Dysurie CTCAE	Häufigkeit	Prozent
Keine	32	84,21 %
Grad I	4	10,53 %
Grad II	2	5,26 %

Tab. 98 Häufigkeitsverteilung akute Zystitis/Dysurie

3.3.1.1.4 Akute urogenitale Gesamtoxität

Für die Beurteilung der urogenitalen Gesamtoxität wurde das Auftreten von Blasen-
spasmen, Harninkontinenz, Zystitis/Dysurie gemeinsam betrachtet. Bei 29 Patientinnen (76,32 %) traten keine akuten urogenitalen Nebenwirkungen auf. Sechs Patientinnen hatten eine oder mehrere urogenitale Nebenwirkungen mit einem Höchstgrad I. Bei 3 Patientinnen kam ein Grad II Nebenwirkung als höchste Graduierung vor (Tab. 99). Urogenitale Akuttoxizitäten mit Grad III und IV wurden nicht festgestellt.

Akute urogenitale Gesamtoxität CTCAE	Häufigkeit	Prozent
Keine	29	76,32 %
Grad I	6	15,79%
Grad II	3	7,89 %

Tab. 99 Akute urogenitale Gesamtoxität

3.3.1.2 Darm

3.3.1.2.1 Akute Diarrhoe

Bei 15 Patientinnen trat eine akute Diarrhoe auf, bei 13 Patientinnen als Grad I und bei zwei Patientinnen als Grad II (Tab. 100):

Akute Diarrhoe CTCAE	Häufigkeit	Prozent
Keine	23	60,53 %
Grad I	13	34,21 %
Grad II	2	5,26 %

Tab. 100 Häufigkeitsverteilung akute Diarrhoe

3.3.1.2.2 Akute Proktitis

Bei fünf Patientinnen trat eine akute Proktitis auf, bei einer Patientin als Grad I, bei 4 Patientinnen als Grad II (Tab. 101).

Akute Proktitis CTCAE	Häufigkeit	Prozent
Keine	33	86,84 %
Grad I	1	2,63 %
Grad II	4	10,53 %

Tab. 101 Häufigkeitsverteilung akute Proktitis

3.3.1.2.3 Akute gastrointestinale Gesamttoxizität

Für die Beurteilung der akuten gastrointestinalen Gesamttoxizität wurden Diarrhoe und akute Proktitis gemeinsam betrachtet. 23 Patientinnen (60,53 %) hatten keine rektalen Nebenwirkungen. 11 Patienten hatten eine oder mehrere gastrointestinale Nebenwirkungen mit einem Höchstgrad I. Bei vier Patienten kam ein Grad II als höchste Graduierung für Nebenwirkung vor (Tab. 102).

Akute rektale Gesamttoxizität CTCAE	Häufigkeit	Prozent
Keine	23	60,53 %
Grad I	11	28,95 %
Grad II	4	10,53 %

Tab. 102 Häufigkeitsverteilung akute gastrointestinale Gesamttoxizität

3.3.2 Chronische Nebenwirkungen der Strahlentherapie

3.3.2.1 Chronische Nebenwirkungen Blase

3.3.2.1.1 Chronische Harninkontinenz

Bei vier Patientinnen trat eine chronische Harninkontinenz auf, die Symptome reichten von Grad I bis III (Tab. 103).

Chronische Harninkontinenz CTCAE	Häufigkeit	Prozent
Keine	34	89,47 %
Grad I	1	2,63 %
Grad II	1	2,63 %
Grad III	2	5,26 %

Tab. 103 Häufigkeitsverteilung chronische Harninkontinenz

Das ereignisfreie Überleben bzgl. der chronischen Harninkontinenz liegt nach 24 Monaten bei 85,2 % (95 %-Konfidenzintervall: 69,0 % bis 100 %, siehe Abb. 25).

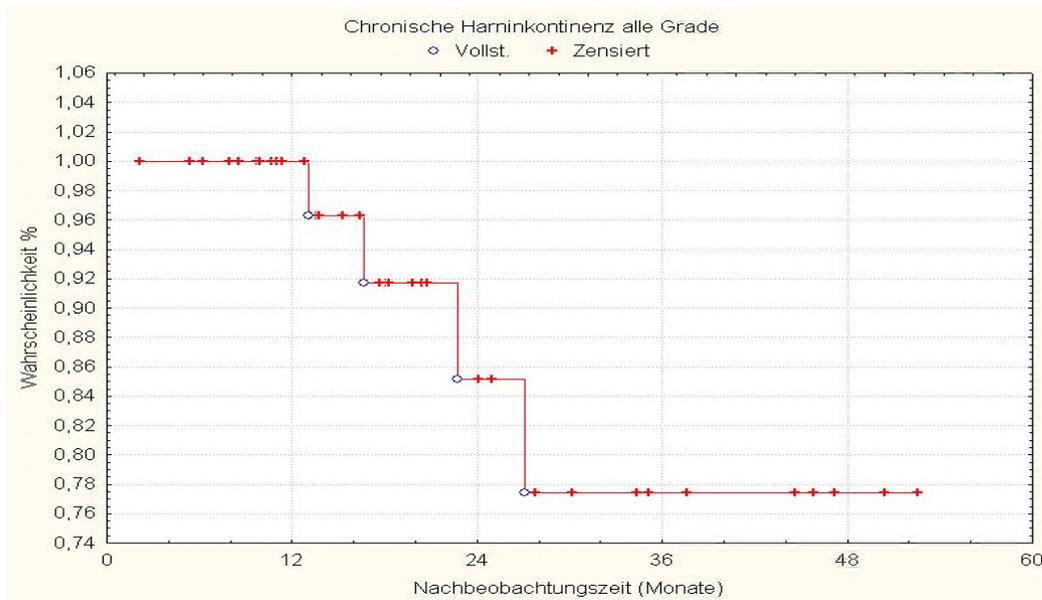


Abb. 25 Chronische Harninkontinenz alle Grade

3.3.2.1.2 Chronische Zystitis/Dysurie

Es kam nur eine Patientin mit chronischer Zystitis/Dysurie Grad III im analysierten Patientenkollektiv vor (Tab. 104). Das ereignisfreie Überleben bezüglich der chronischen Zystitis/Dysurie liegt nach 24 Monaten bei 95,8 % (95 %-Konfidenzintervall: 87,8 % bis 100 %, siehe Abb. 26).

Chronische Zystitis/Dysurie CTCAE	Häufigkeit	Prozent
Keine	37	97,37 %
Grad III	1	2,63 %

Tab. 104 Häufigkeitsverteilung chronische Harninkontinenz

3.3.2.1.4 Einfluss der D2ccm Blase auf alle chronischen Nebenwirkungen der Blase

Die D2ccm Blase wurde als Einflussgröße auf alle Nebenwirkungen der Blase hin untersucht. Die mediane D2ccm Blase betrug 78,37 Gy. Die Variable D2ccm Blase wurde nach dem Median dichotomisiert und nach zwei Gruppen unterteilt: Gruppe $0 \leq \text{Median}$ sowie Gruppe $1 > \text{Median}$

Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der D2ccm Blase und einer chronischen Nebenwirkung der Blase festgestellt werden ($p = 0,13$). Es zeigte sich jedoch ein Trend für eine geringere Wahrscheinlichkeit bei einer $D2ccm \leq \text{Median}$ (Abb. 28).

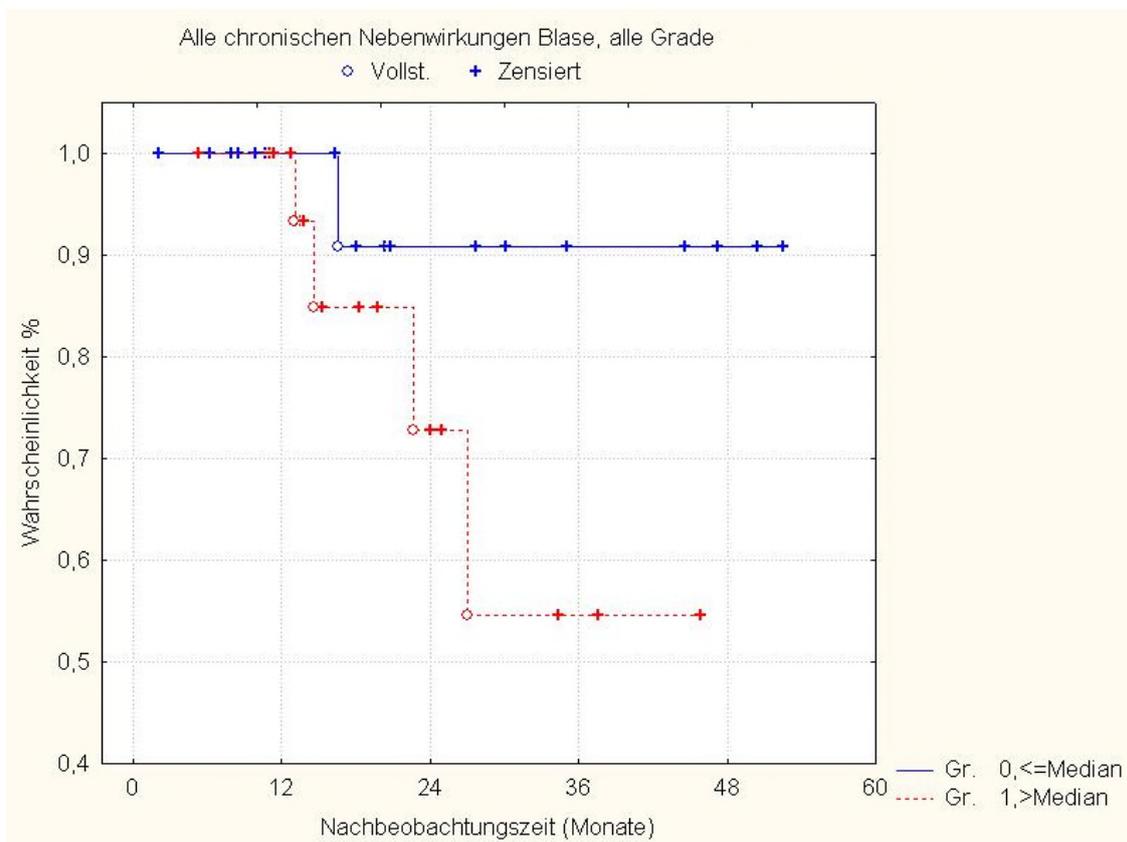


Abb. 28 Chronische Nebenwirkungen der Blase, alle Grade, gruppiert nach der medianen D2ccm Blase. Dargestellt ist die Wahrscheinlichkeit, nicht von den Nebenwirkungen betroffen zu sein.

3.3.2.2 Chronische Nebenwirkungen Darm

3.3.2.2.1 Chronische Proktitis

Eine chronische Proktitis trat bei sechs Patientinnen auf, die Symptome reichten von Grad I bis IV (Tab. 105). Das ereignisfreie Überleben bezüglich der chronischen Proktitis liegt nach 24 Monaten bei 77,5 % (95 %-Konfidenzintervall: 61,2 % - 93,7 %, siehe Abb. 29).

Chronische Proktitis CTCAE	Häufigkeit	Prozent
Keine	32	84,21 %
Grad I	1	2,63 %
Grad II	2	5,26 %
Grad III	1	2,63 %
Grad IV	2	5,26 %

Tab. 105 Häufigkeitsverteilung chronischer Proktitis

Bei zwei Patientinnen lag jeweils eine Proktitis Grad IV vor. Eine von beiden entwickelte im Verlauf eine pulmonale Metastase im rechten Oberlappen, welche mittels atypischer Keilresektion entfernt wurde. Anschließend erhielt die Patientin eine Chemotherapie mit 6x Carboplatin AUC 5 und Taxol + Avastin. Im weiteren Verlauf kam es elf Monate nach Bestrahlungsende zu einer Fistelbildung zwischen Blase, Scheide und Enddarm, therapeutisch wurden ein Anus praeter und ein DJ-Katheter gelegt. Aufgrund der Kloake litt die Patientin unter rezidivierenden Infekten. Die D2cc Rektum war mit 77,99 Gy mit Blick auf den die rektalen Planungsziele mit 75 Gy allenfalls gering erhöht. Die D2ccm Sigma lag mit 63,4 Gy unterhalb des Planungsziels von 75 Gy.

Die andere Patientin wurde bei Zustand nach Heroinabusus mit Methadon behandelt. Sie litt unter Obstipationen, welche im Vorfeld mehrfach zu einem kurzen Klinikaufenthalt führten und abführende Maßnahmen unter stationären Bedingungen erforderlich machten. Sieben Monate nach Ende der Strahlentherapie wurde bei ihr eine Proktitis Grad II endoskopisch diagnostiziert. Ein Jahr nach Ende der Therapie musste die Patientin bei einer Sigmaperforation notfallmäßig operiert werden. Die bekannte Strahlenkolitis wurde als mutmaßliche Ursache der Sigmaperforation angesehen. Die D2ccm Rektum lag mit

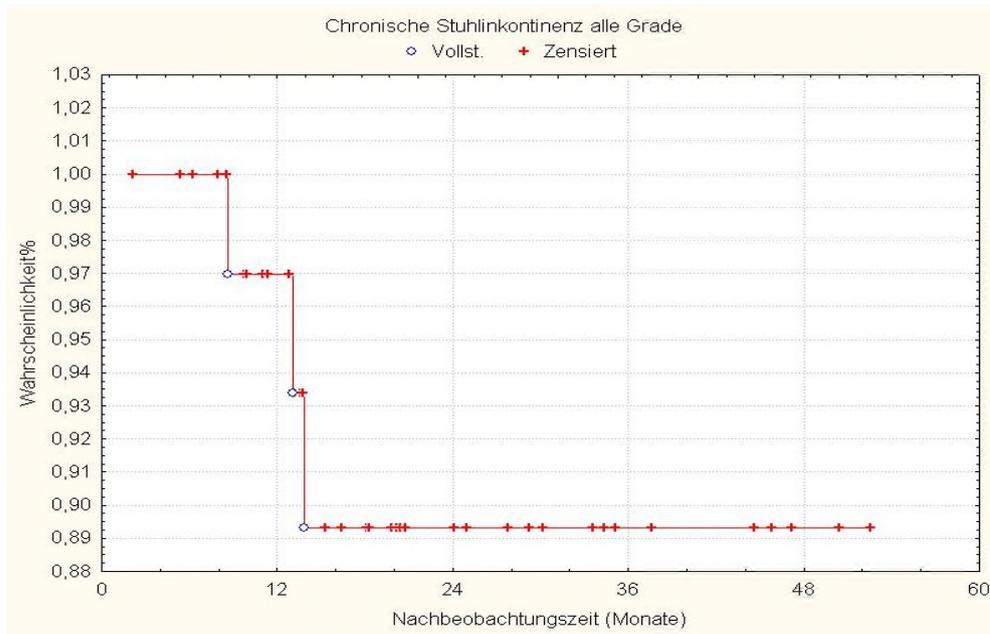


Abb. 30 Chronische Stuhlinkontinenz alle Grade

3.3.2.2.3 Chronische Nebenwirkungen Darm alle Grade

Insgesamt traten in unserem Patientenkollektiv bezüglich der chronischen Nebenwirkung des Darms Grad I bis Grad IV auf. Das ereignisfreie Überleben bezüglich der chronischen Nebenwirkungen des Darms bezogen auf alle Grade liegt nach 24 Monaten bei 77,5 % (95 %-Konfidenzintervall: 61,2 %-93,7 %, siehe Abb. 31) und bezüglich der chronischen Nebenwirkungen des Darms Grad ≥ 3 bei 89,3 % (95 %-Konfidenzintervall: 77,8% - 100 %, siehe Abb. 32).

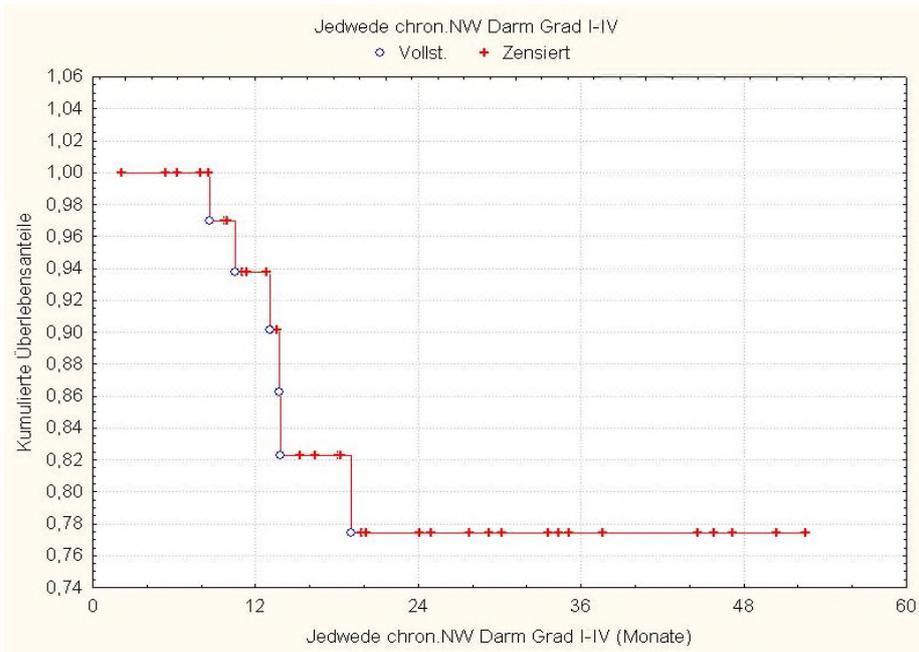


Abb. 31 Chronische Nebenwirkungen Darm alle Grade

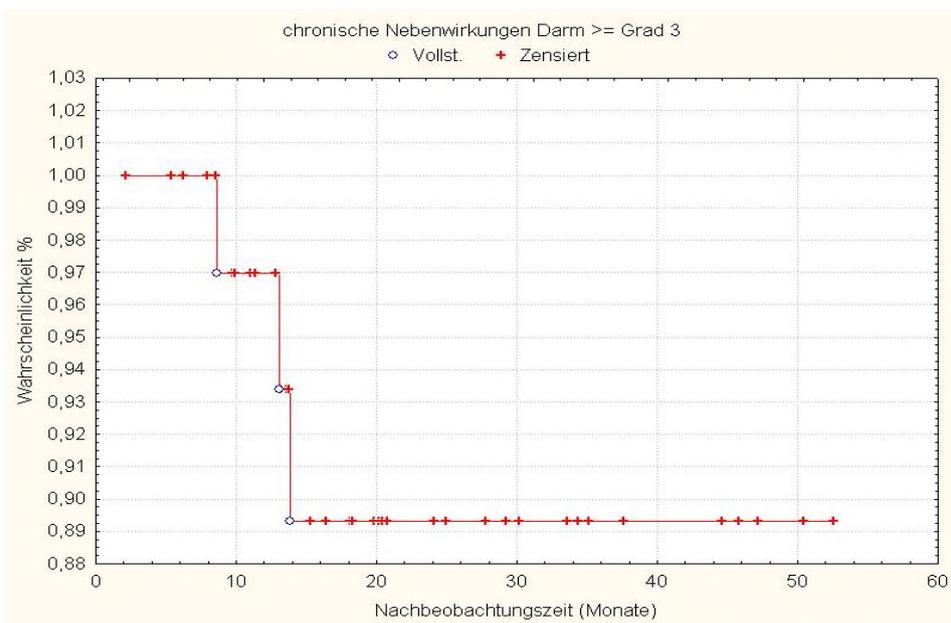


Abb. 32 Chronische Nebenwirkungen Darm Grad ≥ 3

3.3.2.2.4 Einfluss der D2ccm Rektum auf alle chronischen Nebenwirkungen des Darms

Die D2ccm Rektum wurde als Einflussgröße auf alle Nebenwirkungen des Darms hin untersucht.

Die mediane D2ccm Rektum betrug 71,24 Gy. Die Variable wurde nach dem Median dichotomisiert und es wurden zwei Gruppen gebildet (Abb. 33): Gruppe 0 \leq Median sowie Gruppe 1 $>$ Median.

Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der D2ccm Rektum und einer chronischen Nebenwirkung des Darms festgestellt werden ($p = 0,46$).

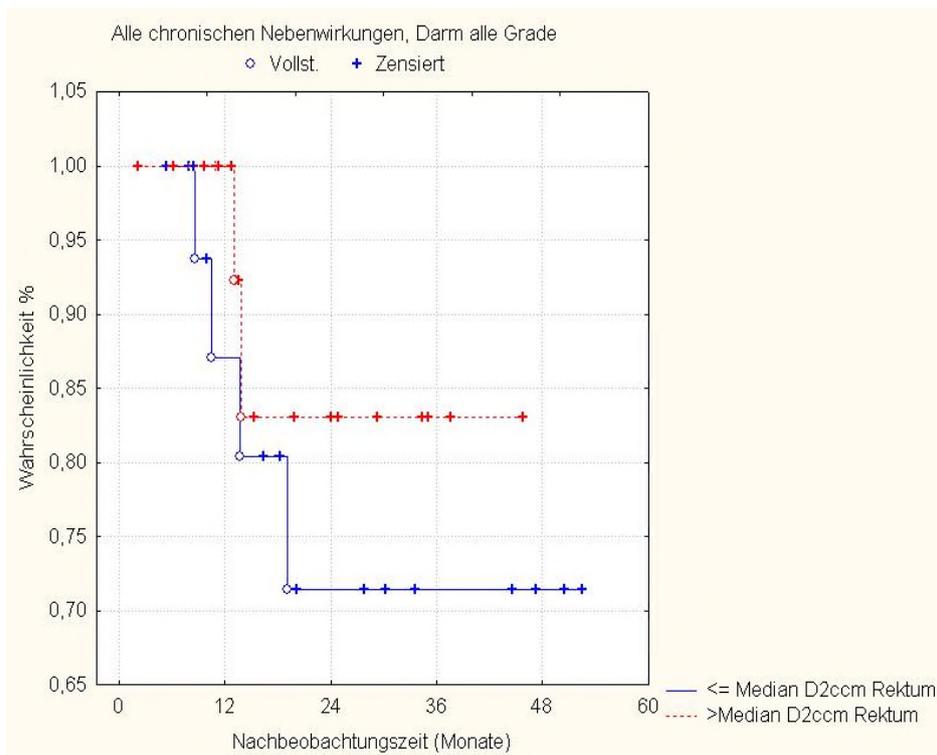


Abb. 33 Chronische Nebenwirkungen des Darms, alle Grade, gruppiert nach der medianen D2ccm Rektum. Dargestellt ist die Wahrscheinlichkeit, nicht von den Nebenwirkungen betroffen zu sein.

3.3.2.2.5 Einfluss der D2ccm Sigma auf alle chronischen Nebenwirkungen des Darms

Die D2ccm Sigma wurde als Einflussgröße auf alle Nebenwirkungen des Darms hin untersucht. Die mediane D2ccm Sigma betrug 63,60 Gy. Die Variable wurden nach dem Median dichotomisiert und erneut zwei Gruppen gebildet (Abb. 34): Gruppe 0 \leq Median sowie Gruppe 1 $>$ Median.

Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der D2ccm Sigma und einer chronischen Nebenwirkung des Darms festgestellt werden ($p = 0,86$).

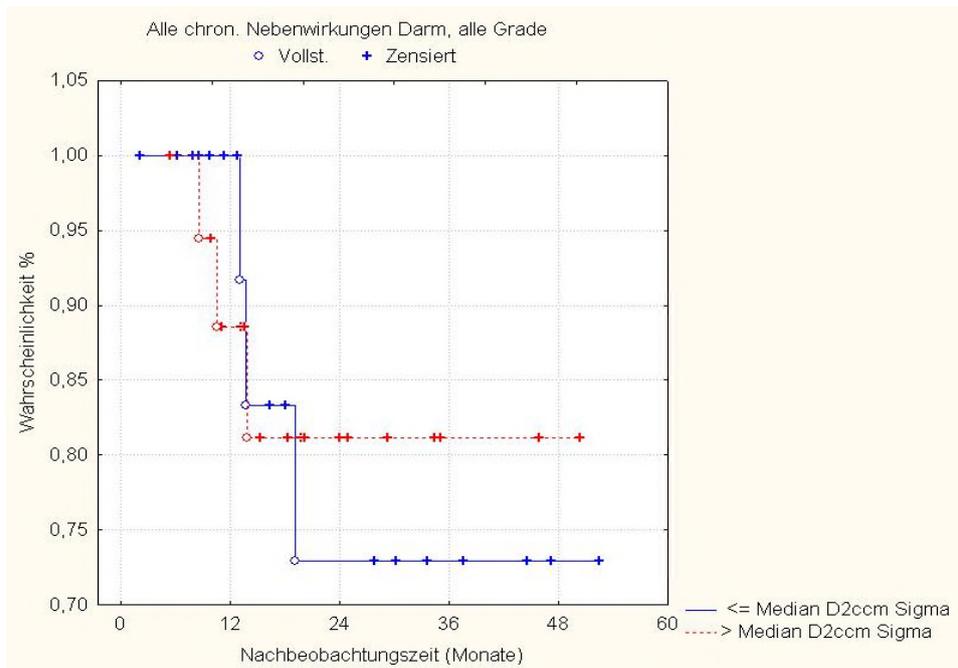


Abb. 34 Chronische Nebenwirkungen des Darms, alle Grade, gruppiert nach der medianen D2ccm Sigma. Dargestellt ist die Wahrscheinlichkeit, nicht von den Nebenwirkungen betroffen zu sein.

3.4 Follow up

3.4.1.1 Gesamtüberleben

Die mittlere Nachbeobachtungszeit von der ersten Bestrahlungsfraction bis zum letzten Beobachtungszeitpunkt der Patientin bzw. bis zum Todesereignis betrug 24,29 Monate und reichte von minimal 2,33 Monate bis maximal 54,93 Monate. Der Median lag bei 19,98 Monaten (Tab. 107). In der Nachbeobachtungszeit sind sieben von 38 Patientinnen verstorben (18,42 %). Insgesamt sind vier Patientinnen zweifelsfrei an ihrer Tumorerkrankung verstorben (10,52 %). Bei zwei Patientinnen konnte die Todesursache trotz Bemühungen im Nachhinein nicht geklärt werden. Eine Patientin ist an einer anderweitigen Diagnose verstorben. Diese Patientin verstarb bereits 2,3 Monate nach Therapiebeginn an einer nicht tumorbedingten cerebralen Blutung.

Das ereignisfreie Überleben nach 24 Monaten bezüglich des Gesamtüberlebens liegt bei 80,7 % (95 %-Konfidenzintervall: 66,5 % - 95,0 %, siehe Abb. 35).

	Anzahl der Pat.	Minimum	Maximum	Mittelwert	Median
Nachbeobachtungszeit Monate	38	2,33	54,93	24,29	19,98

Tab. 107 Nachbeobachtungszeit Gesamtüberleben

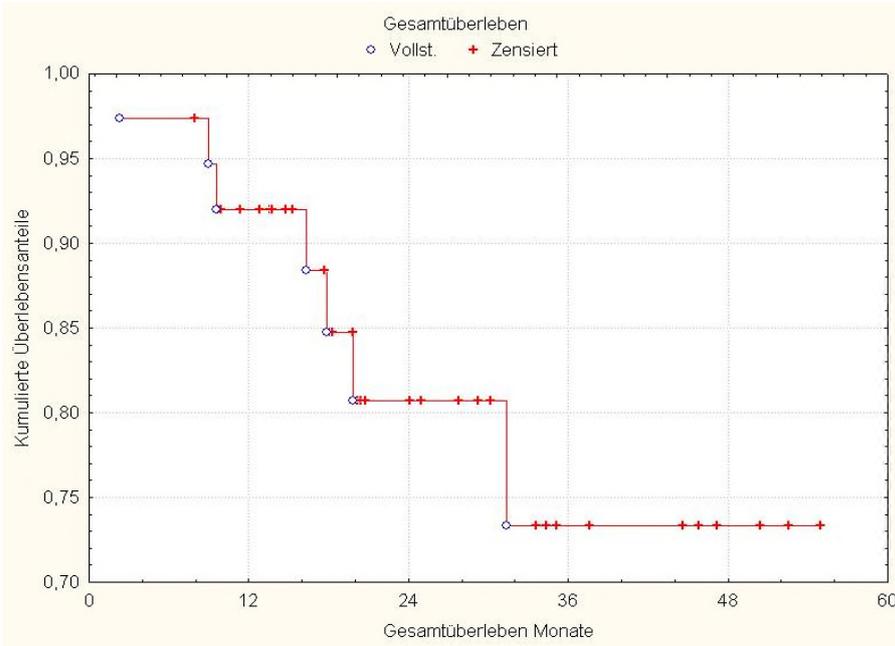


Abb. 35 Gesamtüberleben

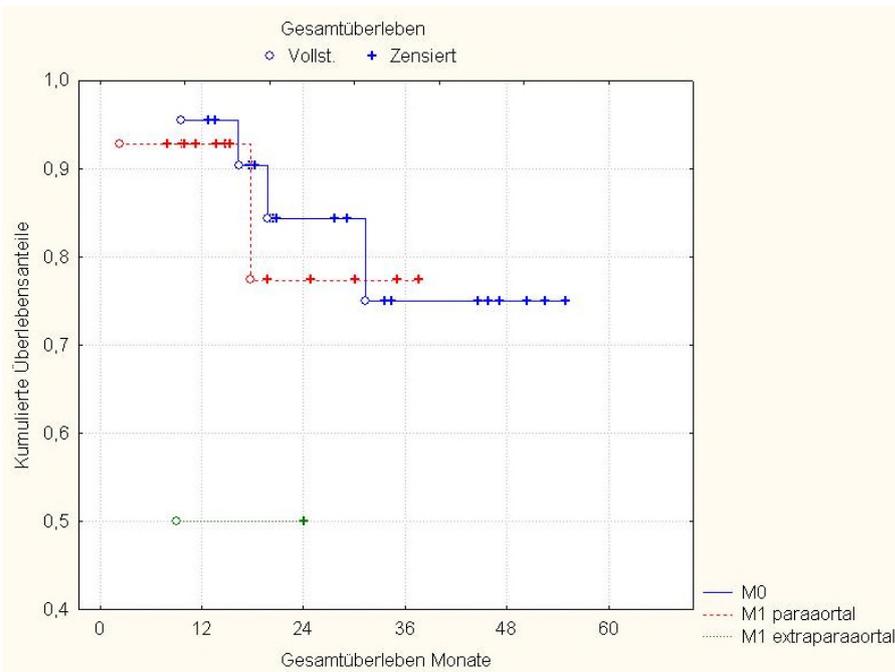


Abb. 36 Gesamtüberleben, differenziert nach M0, M1 paraaortal und M1 extraparaaortal

In Abb. 36 wurde das ereignisfreie Gesamtüberleben nach den Gruppen M0, M1 paraaortal und M1 extraparaaortal differenzierter betrachtet. Das ereignisfreie Überleben nach 24 Monaten in der Gruppe M0 liegt bei 84,4 % (95 %-Konfidenzintervall: 68 % - 100 %). Das ereignisfreie Überleben nach 24 Monaten in der Gruppe M1 paraaortal liegt bei 77,38 % (95 %-Konfidenzintervall: 45,5 % - 100 %). Für die Gruppe M1 extraparaaortal ist die Angabe eines Konfidenzintervalls nicht möglich, da weniger als zwei Fälle vorliegen. Nach statistischer Auswertung mithilfe des Log-rank-Tests gab es zwischen den einzelnen Gruppen keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,78$).

3.4.1.2 Tumorspezifisches Überleben

Das ereignisfreie Überleben nach 24 Monaten bezüglich des tumorspezifischen Überlebens liegt bei 88,7 % (95 %-Konfidenzintervall: 76,5 % - 100 %, siehe Abb. 37).

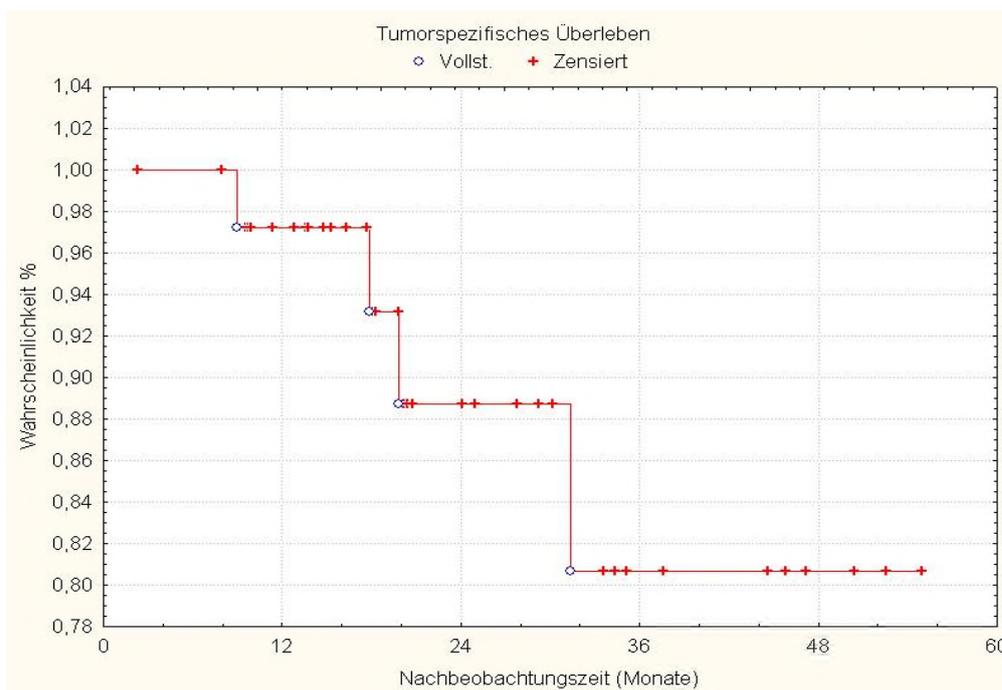


Abb. 37 Tumorspezifisches Überleben

3.4.1.3 Lokalrezidiv am Primärtumor

Im analysierten Patientenkollektiv trat bei drei Patientinnen ein Lokalrezidiv an der Zervix auf (7,89 %). Das ereignisfreie Überleben nach 24 Monaten bezüglich eines Lokalrezidives liegt bei 94,3 % (95 %-Konfidenzintervall: 86,5 % - 100 %, siehe Abb. 38).

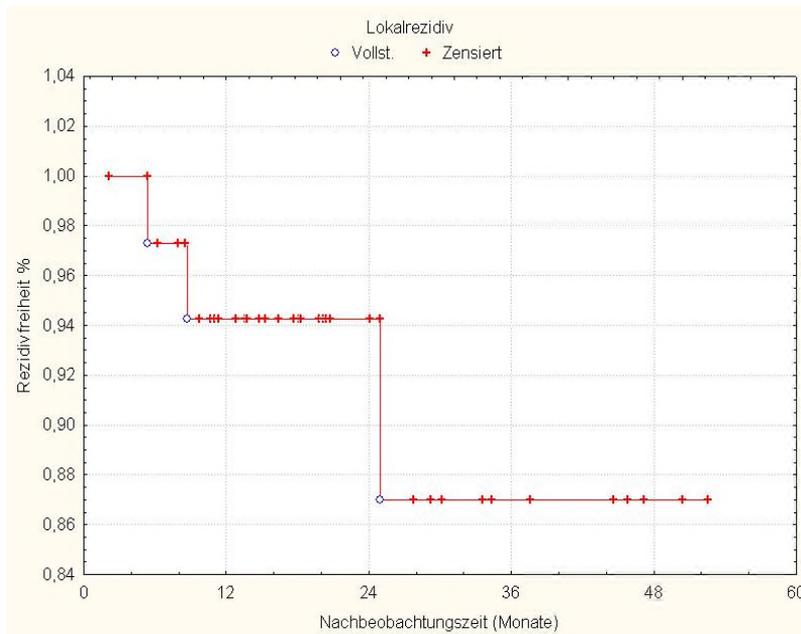


Abb. 38 Lokalrezidiv

3.4.1.4 Lymphknotenrezidiv im Becken

Bei zwei Patientinnen trat ein Lymphknotenrezidiv im Becken auf (5,26 %). Das ereignisfreie Überleben nach 24 Monaten bezüglich eines pelvinen Lymphknotenrezidives liegt bei 96,4 % (95 %-Konfidenzintervall: 89,6 % - 100 %, siehe Abb. 39).

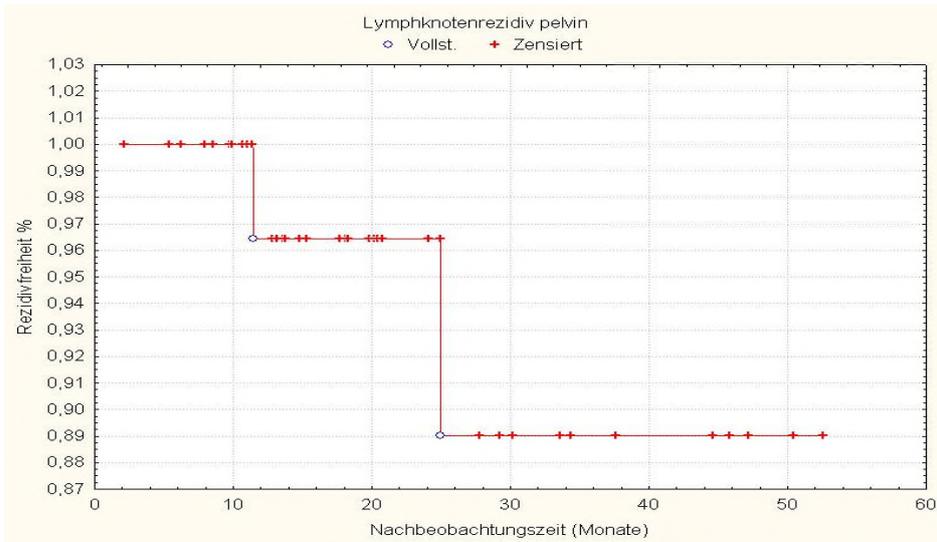


Abb. 39 Lymphknotenrezidiv Becken

3.4.1.5 Lymphknotenrezidiv paraaortal

Ein Lymphknotenrezidiv paraaortal trat bei einer Patientin auf (2,63 %). Diese Patientin hatte bereits bei Erstdiagnose eine paraaortale Lymphknotenmetastasierung. Das ereignisfreie Überleben nach 24 Monaten bezüglich eines Lymphknotenrezidivs paraaortal liegt bei 100% (Abb. 40). Ein Konfidenzintervall ließ sich bei zu wenigen Ereignissen nicht angeben.

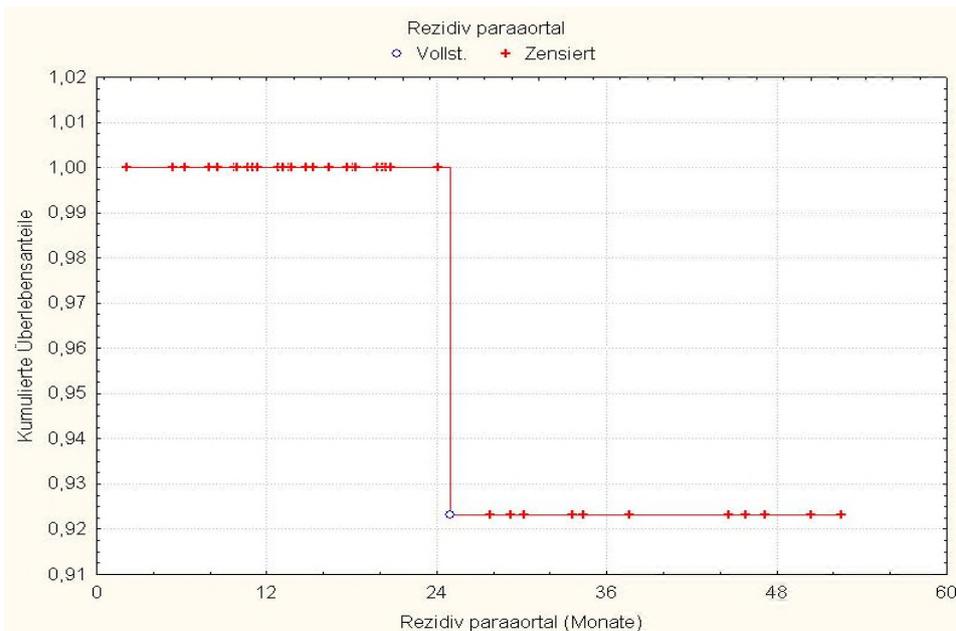


Abb. 40 Lymphknotenrezidiv paraaortal

3.4.1.6 Neu aufgetretene Fernmetastasen außerhalb der Paraaortalregion

Insgesamt sechs von 36 Patientinnen entwickelten eine neu aufgetretene Fernmetastasierung außerhalb der Paraaortalregion (16,67 %). Von den sechs Patientinnen mit diesem Metastasierungsmuster hatten vier bereits bei Diagnose paraaortale Lymphknotenmetastasen.

Das ereignisfreie Überleben bezüglich einer neu aufgetretenen Fernmetastasierung außerhalb der Paraaortalregion liegt nach 24 Monaten bei 83,1% (95 %-Konfidenzintervall: 69,2 %- 97 %, siehe Abb. 41).

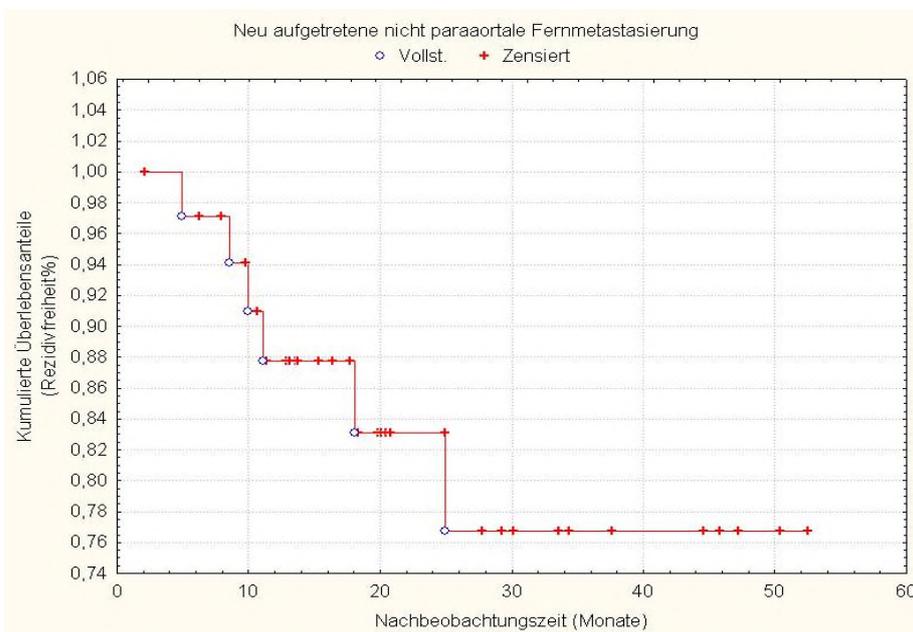


Abb. 41 Neu aufgetretene Fernmetastasen außerhalb der Paraaortalregion

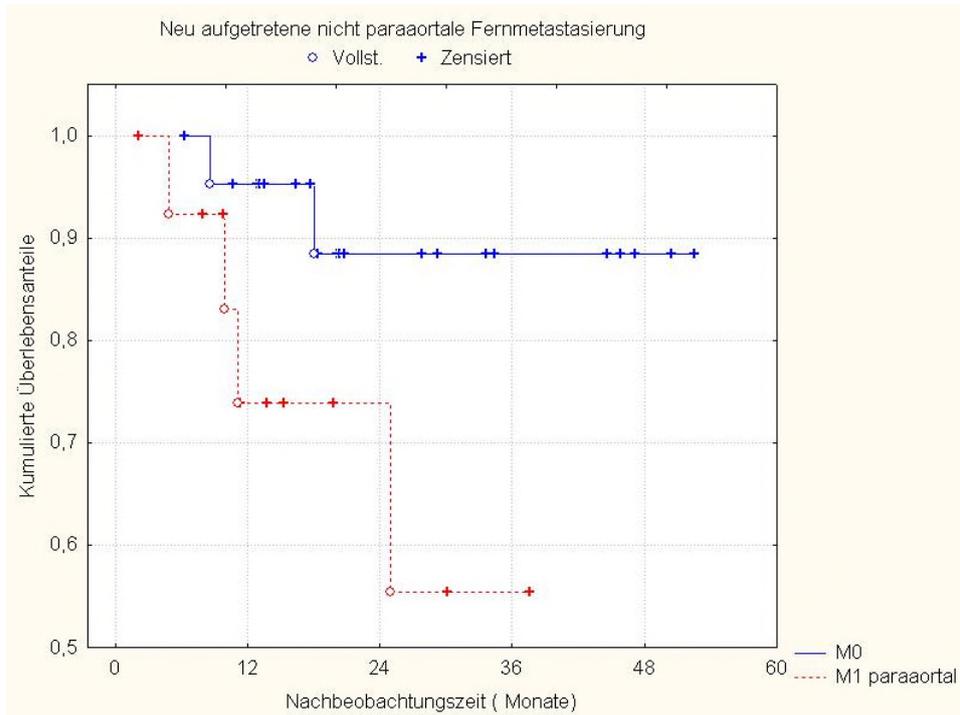


Abb. 42 Neu aufgetretene Fernmetastasen außerhalb der Paraaortalregion, differenziert nach Gruppen M0 und M1 paraaortal

In Abb. 42 wird das ereignisfreie Überleben bezüglich einer neu aufgetretenen Fernmetastasierung außerhalb der Paraaortalregion nach den Gruppen M0 und M1 paraaortal bei Erstdiagnose differenzierter betrachtet.

Das ereignisfreie Überleben bezüglich einer neu aufgetretenen Fernmetastasierung außerhalb der Paraaortalregion liegt nach 24 Monaten in der Gruppe M0 bei 88,4% (95 %-Konfidenzintervall: 73% - 100%).

Das ereignisfreie Überleben bezüglich einer neu aufgetretenen Fernmetastasierung außerhalb der Paraaortalregion liegt nach 24 Monaten in der Gruppe M1 paraaortal bei 73,8% (95%-Konfidenzintervall: 48 % - 99,5 %).

Für die Gruppe M1 extraparaaortal war eine separate Analyse aufgrund fehlender Ereignisse nicht möglich. Die beiden Patientinnen mit primärer Fernmetastasierung haben keine neuen Fernmetastasen außerhalb der Paraaortalregion entwickelt. Allerdings wurde bei einer dieser Patientin ein pulmonaler Progress der bei Erstdiagnose vorhandenen pulmonalen Metastasen festgestellt, was nach der in dieser Analyse verwendeten Definition nicht unter die Kategorie neu aufgetretene Fernmetastasierung fällt. Die zweite Patientin

hatte eine initiale solitäre ossäre Metastase und war nach 24 Monaten Nachbeobachtungszeit rezidivfrei.

Nach statistischer Auswertung mithilfe des Log-rank-Tests gibt es zwischen den einzelnen Gruppen keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,08$). Im Trend hatte die Gruppe M0 jedoch eine bessere Prognose.

3.4.1.7 Jegliche Arten von Rezidiven inkl. Progress (Progressionsfreies Überleben)

Fasst man jegliche Arten von Rezidiven inkl. Progress initialer Fernmetastasen zusammen, so hatten von den 38 Patientinnen insgesamt acht Patientinnen ein Rezidiv bzw. eine Patientin einen Progress ihrer initialen Fernmetastasen (23,68 %). Das progressionsfreie Überleben liegt nach 24 Monaten bei 75,9 % (95 %-Konfidenzintervall: 61 % - 91 %, siehe Abb. 43).

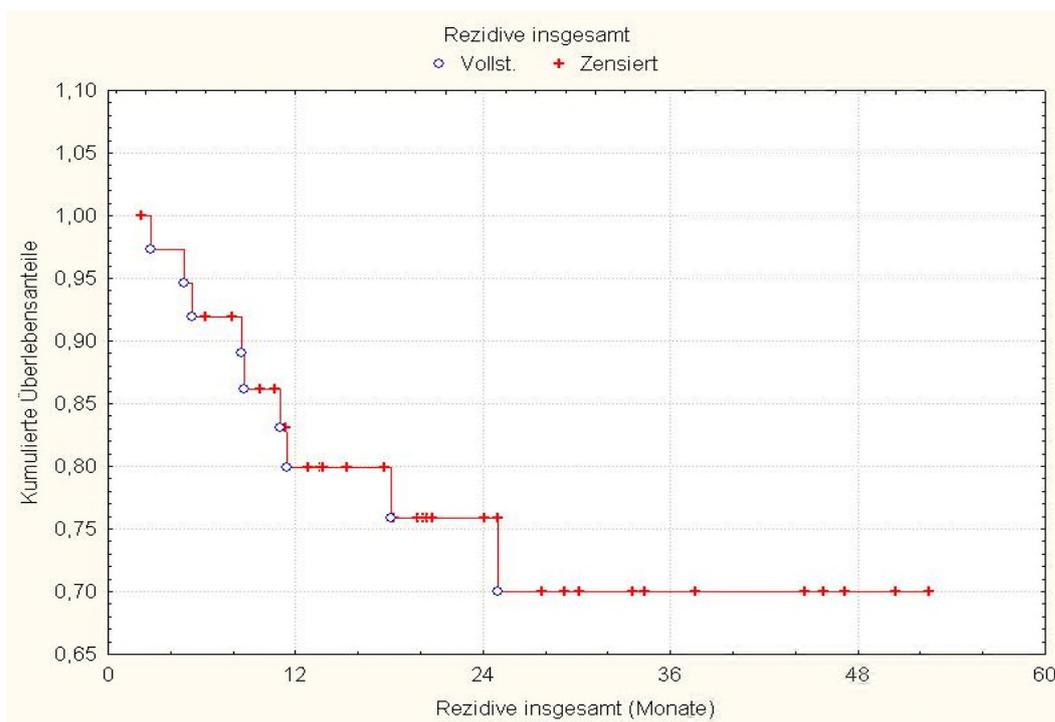


Abb. 43 Alle Rezidive insgesamt

3.4.1.8 Tabellarische Darstellung aller Rezidive inklusive Progress

In Tab. 108 sind alle Formen von Rezidiven und sowie ein Progress bei initialer Fernmetastasierung dargestellt. Zusätzlich werden die histologische Sicherung, die durchgeführte Bildgebung und der initiale M-Status aufgelistet. Es handelte sich bei den Lymphknotenmetastasen pelvin jeweils um ein „In-Field“-Rezidiv. Bei einer Patientin trat die Metastasierung im elektiv bestrahlten Feld der Lymphabflußwege auf, bei der anderen Patientin wurden die beiden iliakalen LK-Metastasen bis 55,8 Gy geboostet, die dann später progredient waren.

3.4.1.9 Analyse möglicher Risikofaktoren für das Auftreten von jeglichen Rezidiven

3.4.1.9.1 HRCTV Volumen cm³

Untersucht wurde das HRCTV- Volumen cm³ auf einen möglichen Zusammenhang. Das mediane HRCTV-Volumen betrug 58,75 cm³. Die Variable wurde nach dem Median dichotomisiert und die üblichen beiden Gruppen gebildet (Abb. 44): Gruppe 0 \leq Median sowie Gruppe 1 $>$ Median.

Es zeigte sich kein signifikanter Einfluss des HRCTV-Volumens der Gruppen \leq oder $>$ Median ($p = 0,44$) auf die allgemeine Rezidivfreiheit (progressionsfreies Überleben).

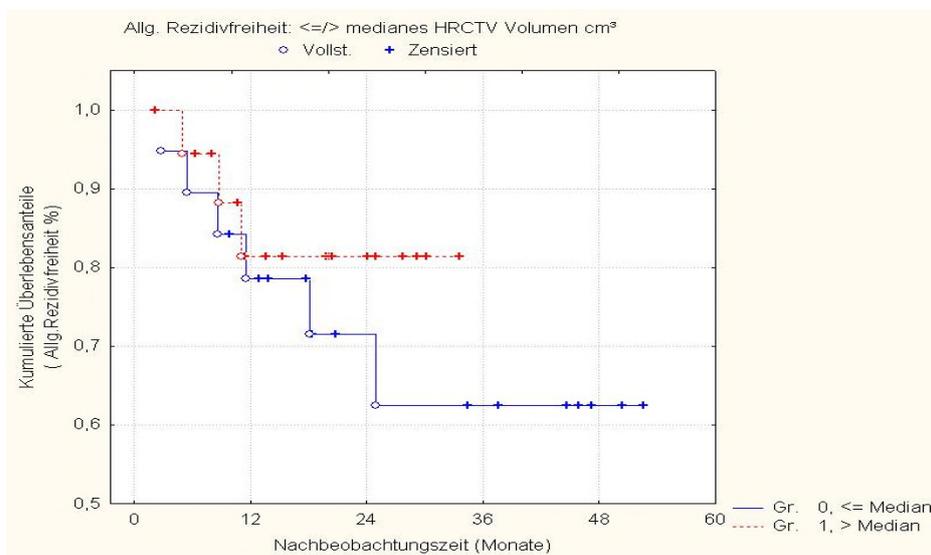


Abb. 44 Allgemeine Rezidivfreiheit (progressionsfreies Überleben), gruppiert nach medianem HRCTV Volumen cm³

3.4.1.9.2 Pelvine Therapiedauer

Untersucht wurde die lokale Therapiedauer auf einen möglichen Zusammenhang. Die mediane pelvine Therapiedauer betrug 62 Tage. Die Variable wurde nach dem Median dichotomisiert in (siehe Abb. 45): Gruppe 0 \leq Median sowie Gruppe 1 $>$ Median.

Es zeigte sich kein signifikanter Einfluss der lokalen Therapiedauer \leq oder $>$ Median ($p = 0,0687$) auf die allgemeine Rezidivfreiheit. Man sah jedoch eine Tendenz für eine verbesserte allgemeine Rezidivfreiheit, wenn die lokale Therapiedauer unter dem Median von 62 Tagen lag.

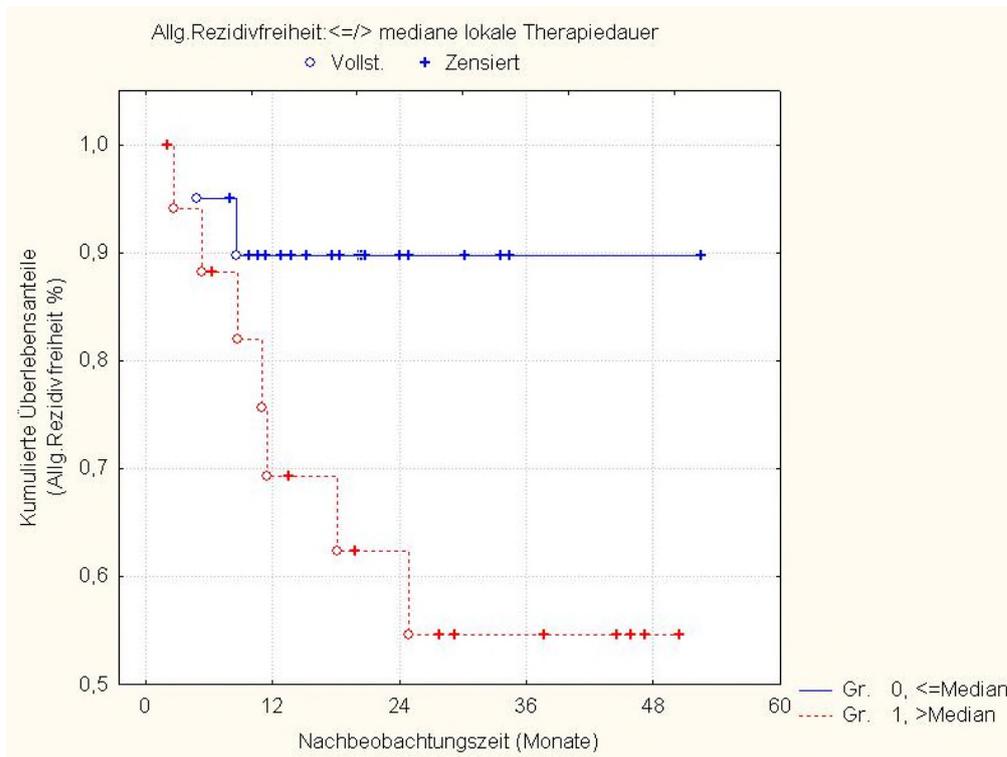


Abb. 45 Allgemeine Rezidivfreiheit (progressionsfreies Überleben), gruppiert nach der medianen lokalen Therapiedauer

3.4.1.9.3 Kumulative Cisplatin-Dosis mg/m²

Untersucht wurde die kumulative Cisplatin-Dosis mg/m² auf einen möglichen Zusammenhang. Von 38 Patientinnen erhielten insgesamt 28 Patientinnen eine simultane Chemotherapie mit Cisplatin wöchentlich, daher bestand das Patientenkollektiv für diese Analyse aus 28 Patientinnen. Die mediane kumulative Cisplatin Dosis betrug 240 mg/m². Die Variable wurde nach dem Median dichotomisiert in: Gruppe 0 \leq Median sowie Gruppe 1 $>$ Median.

Es zeigt sich in Abb. 46 kein signifikanter Einfluss der kumulativen Cisplatin-Dosis $\leq/ >$ Median ($p = 0,11$) auf die allgemeine Rezidivfreiheit.

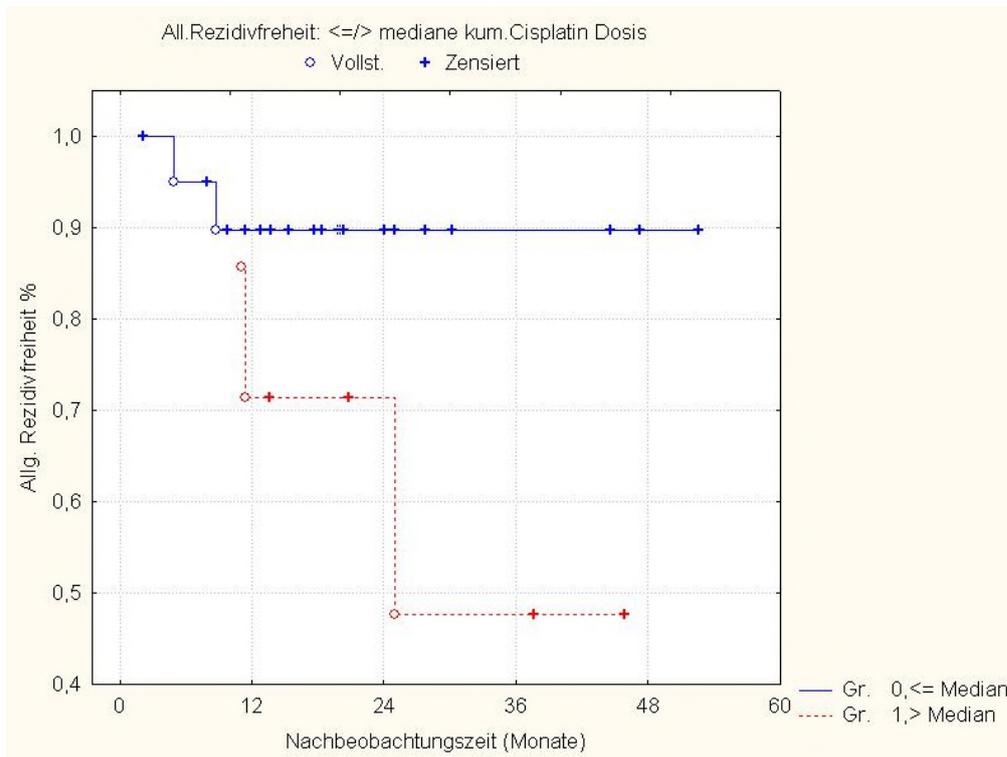


Abb. 46 Allgemeine Rezidivfreiheit, gruppiert nach der medianen kumulativen Cisplatin-Dosis mg/m²

3.4.1.9.4 HRCTV D90 EQD2 (individuell geplant)

Untersucht wurde die HRCTV D90 EQD2 auf einen möglichen Zusammenhang. Die mediane HRCTV D90 EQD2 betrug 93,20 Gy. Die Variable wurde nach dem Median dichotomisiert und zwei Gruppen gebildet (Abb. 47): Gruppe $0 \leq \text{Median}$ sowie Gruppe $1 > \text{Median}$.

Es zeigte sich kein signifikanter Einfluss der HRCTV D90 EQD2 $\leq / >$ Median ($p = 0,43$) auf die allgemeine Rezidivfreiheit. Jedoch zeigte sich ein Trend für eine höhere Rezidivfreiheit bei HRCTV D90 $>$ Median.

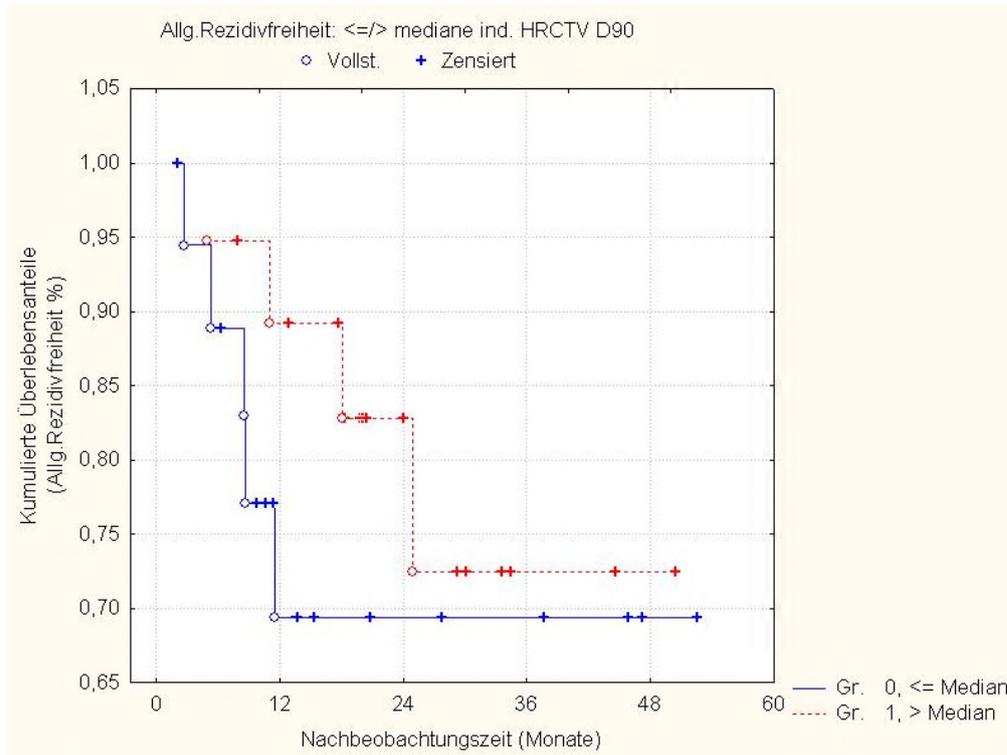


Abb. 47 Allgemeine Rezidivfreiheit, gruppiert nach der medianen HRCTV D 90 EQD2

3.4.1.9.5 HRCTV D98 EQD2 (individuell geplant)

Untersucht wurde die HRCTV D98 EQD2 auf einen möglichen Zusammenhang. Die mediane HRCTV D98 EQD2 betrug 84,91Gy. Die Variable wurde nach dem Median dichotomisiert (Abb. 48): Gruppe 0 \leq Median sowie Gruppe 1 $>$ Median.

Es zeigte sich kein signifikanter Einfluss der HRCTV D98 EQD2 $\leq/ >$ Median ($p = 0,43$) auf die allgemeine Rezidivfreiheit.

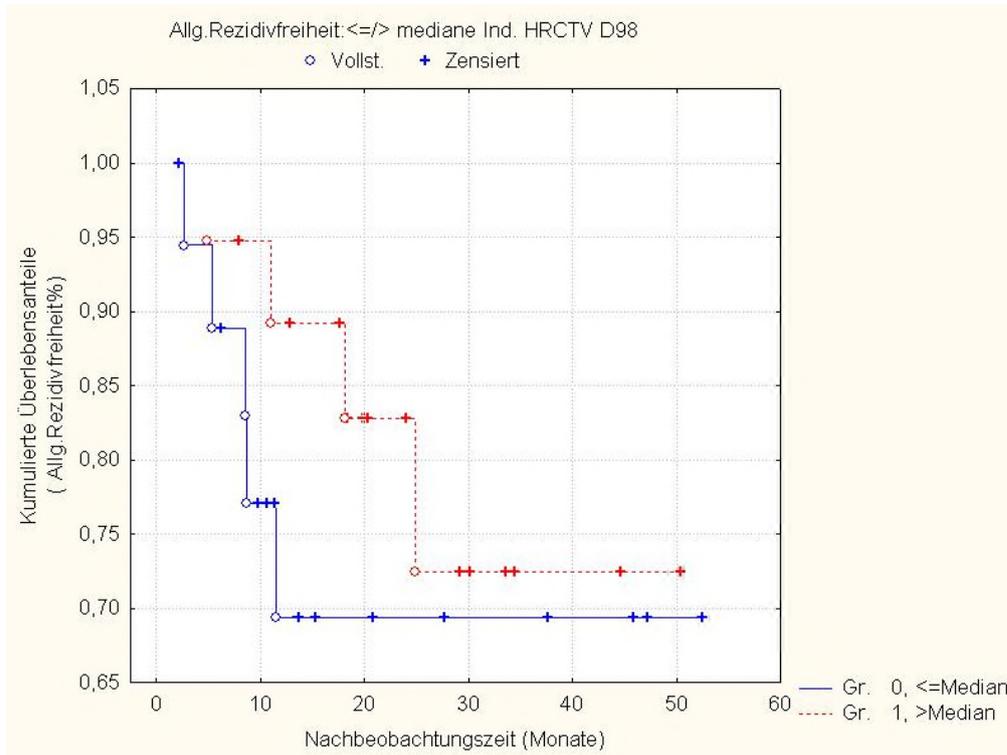


Abb. 48 Allgemeine Rezidivfreiheit, gruppiert nach der medianen HRCTV D 98 EQD2

3.4.1.9.6 HRCTV D100 EQD2 (individuell geplant)

Untersucht wurde die HRCTV D100 EQD2 auf einen möglichen Zusammenhang. Die mediane HRCTV D100 EQD2 betrug 74,72 Gy. Die Variable wurde nach dem Median dichotomisiert und in Gruppe $0 \leq \text{Median}$ sowie Gruppe $1 > \text{Median}$ gebildet.

Es zeigt sich in Abb. 49 kein signifikanter Einfluss der HRCTV D100 EQD2 $\leq / >$ Median ($p = 0,60$) auf die allgemeine Rezidivfreiheit.

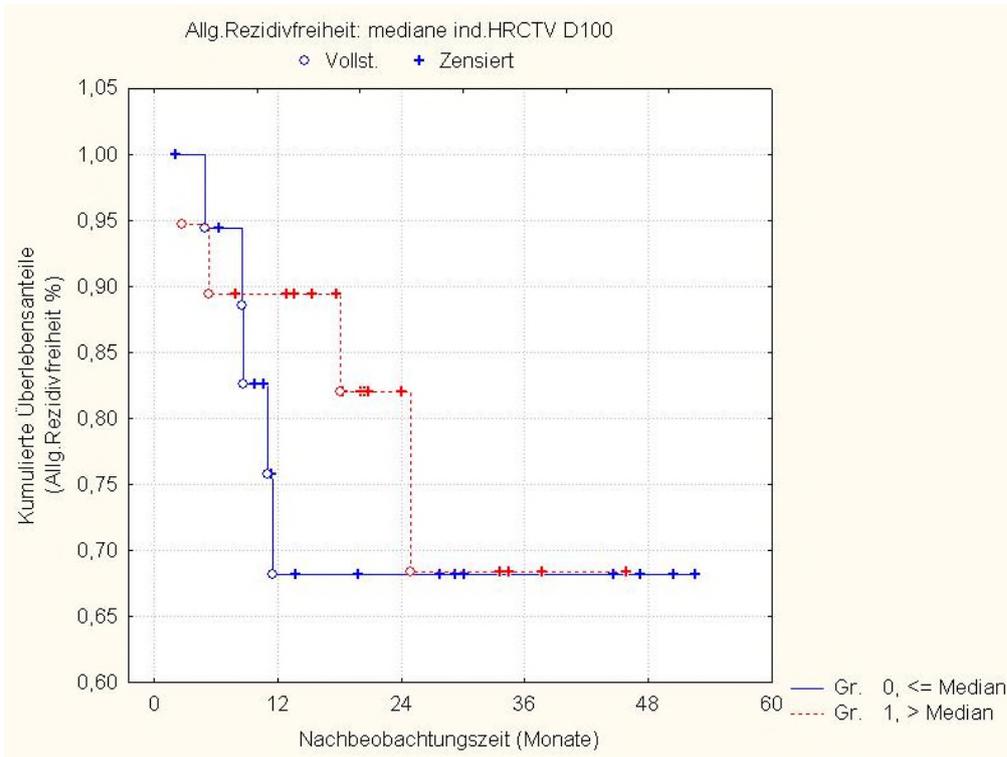


Abb. 49 Allgemeine Rezidivfreiheit, gruppiert nach der medianen HRCTV D100 EQD2

4 Diskussion

Ein elementarer Bestandteil in der Therapie des lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinoms ist die Brachytherapie. Jahrzehntlang erfolgte eine standardisierte Dosisverordnung auf Punkt A nach dem Manchester-System. Durch die Integration neuer bildgebender Verfahren wie der Computertomographie oder der Magnetresonanztomographie kann die Brachytherapie zunehmend individualisierter erfolgen. Mit der CT-gestützten Bestrahlungsplanung werden Tumor und Risikoorgane als volumetrische Strukturen dargestellt statt wie in der 2 D-Technik nur als Referenzpunkt (Sewchand et al., 1982). In Form der zielvolumenbasierten Brachytherapie ist eine Anpassung der Dosis an Größe und Form des Tumors möglich, während in der 2D-Technik die Topographie des Tumors und die der Risikoorgane weitgehend unbeachtet bleibt. Die ankommende Dosis im Zielvolumen und an den Risikoorganen kann zudem in einem Dosisvolumenhistogramm (DVH) abgeschätzt werden (Haie-Meder et al., 2005; Pötter et al., 2006).

Ziel dieser Arbeit ist ein Vergleich der applikatorbasierten Dosisverordnung mit der zielvolumenbasierten Dosisverordnung. Zu vermuten ist, dass die zielvolumenbasierte Bestrahlungsplanung nach DVH basierten Planungszielen zu einer homogeneren Abdeckung des Zielvolumens und einer besseren Schonung der Risikoorgane führt.

Für die Gegenüberstellung der zielvolumenbasierten Dosisverordnung mit der applikatorbasierten Dosisverordnung auf Punkt A (nach dem Manchester-System) dient in dieser Arbeit als Vergleichsparameter für das Zielvolumen die D90, D98, D100 des HR- und IR-CTV und für die Risikoorgane die D2ccm von Blase, Rektum und Sigma. Der Dosiswert der jeweiligen Parameter ist die Summe aus dem Anteil der perkutanen Bestrahlung und dem Anteil der Brachytherapie. Er gibt folglich die Gesamtdosis am Primärtumor bzw. an den Risikoorganen an.

Die Mehrheit aller Studien zur IGABT-Brachytherapie basiert auf einer MRT-gestützten Bestrahlungsplanung. Allerdings ist in vielen Kliniken aus logistischen Gründen eine MRT-gestützte Planung nur eingeschränkt möglich und erfolgt daher mittels Computertomographie, so auch in den St. Vincentius Kliniken. Man führt dort vor der ersten Brachytherapie ein MRT des Beckens zur Festlegung des HR- und IR-CTV durch und plant die Bestrahlung jeder einzelnen Fraktion auf Basis einer Computertomographie. Bei begrenztem Zugang zur MR-Planung hat sich dieses Vorgehen mit Fusion der Datensätze

aus MRT und CT als sicher und durchführbar erwiesen mit einer akzeptablen Ungenauigkeit in der Darstellung der Weichteile (Dolezel et al., 2012).

4.1 Dosimetrische Analyse

Die Ergebnisse von Tharavichitkul et al. 2011 zeigten eine signifikante Reduktion der D2ccm für Blase und Sigma durch die zielvolumenbasierte Planung, allerdings wurde für die HRCTV D90 und D2ccm Rektum kein signifikanter Unterschied zwischen applikatorbasierter und zielvolumenbasierter Planung festgestellt. Ähnlich hierzu die Ergebnisse von Lindegaard et al. 2008: Hier war die mittlere HRCTV D90 für beide Verfahren gleich, die HRCTV D100 konnten mit der zielvolumenbasierten Brachytherapie jedoch signifikant gesteigert werden. Grund für die nicht signifikante Verbesserung der HRCTV D90 könnte die Verwendung der rein intrakavitären Therapie in beiden Studien sein. Vor allem große und asymmetrische Tumore erfordern eine zusätzliche interstitielle Therapie. Durch Hinzunahme von interstitiellen Nadeln lässt sich die HRCTV D90 im Vergleich zur rein intrakavitären Therapie um 4,5-5 Gy signifikant steigern (Fokdal et. al, 2013).

Im Vergleich zielvolumenbasierter mit applikatorbasierter Dosisverordnung betrug in dieser Arbeit die absolute Differenz der medianen Werte für HRCTV D100 8,44 Gy, D90 11,47 Gy, D98 12,02 Gy und IRCTV D100 1,86 Gy; D90 5,05 Gy, D98 3,98 Gy, zugunsten der individualisierten Planung. Für alle Parameter konnte mit der zielvolumenbasierten Brachytherapie bei unseren Patientinnen eine signifikante Verbesserung erzielt werden.

Auch für kleine Tumore (Stadium T1) kann eine intrakavitäre-interstitielle Behandlung relevant sein, wenn z.B. der Tumor nicht zentral um den Uteruskanal herum liegt oder wenn die Risikoorgane nahe dem Applikator liegen (Fokdal et al., 2013). Für insgesamt vier Patientinnen dieser Analyse mit einem Stadium T1 war dies der Grund für die Verwendung des intrakavitär-interstitiellen Systems.

Im in dieser Arbeit betrachteten Patientenkollektiv wurde sowohl eine zielvolumenbasierte als auch eine interstitielle Brachytherapie durchgeführt, was erklären kann, dass im Vergleich zu den oben genannten Studien für alle beobachteten Parameter eine signifikante Verbesserung der Planungsparameter erzielt werden konnte.

Eine weitere Erklärung könnte im HRCTV-Volumen liegen, welches mit einem Mittelwert von $69,06 \text{ cm}^3 \pm 26,25$ und einem Median von $58,75 \text{ cm}^3$ verhältnismäßig groß ist. Im Vergleich dazu liegt das mediane HRCTV-Volumen in Studien anderer Arbeitsgruppen bei $34 \pm 12 \text{ cm}^3$ (Lindgaard et al., 2008), bei $34 \pm 17 \text{ cm}^3$ (Kirisits et al., 2005) und bei $44 \pm 27 \text{ cm}^3$ (Kirisits et al., 2006). Der Effekt der zielvolumenbasierten Brachytherapie ist nämlich für große und kleine Tumoren unterschiedlich. Große Tumorumfänge profitieren mehr als kleine von der zielvolumenbasierten Brachytherapie (Tanderup et al., 2010a). Das mediane HRCTV-Volumen betrug in dieser Studie 31 cm^3 . Durch die zielvolumenbasierte Brachytherapie war die HRCTV D90 nicht signifikant anders, allerdings nahm die Standardabweichung der HRCTV D90 signifikant ab. Da in unserem Patientenkollektiv vorwiegend große Tumore behandelt wurden, kam hier der Effekt der zielvolumenbasierten Brachytherapie möglicherweise stärker zum Vorschein. Dies zeigte sich auch in der Arbeit von Ren et al. (2016), für große Tumoren ($> 30 \text{ cm}^3$) konnten nahezu alle DVH-Parameter für GTV, HRCTV und IRCTV (außer D50 des GTV und D100 des IRCTV) im Vergleich zur 2D-Standardplanung signifikant verbessert werden. Betrachtet wurden D100, D95, D90 und D50 des GTV, HRCTV, IRCTV. Für kleine Tumoren waren lediglich D100 des GTV und D50 des HRCTV signifikant größer.

Kim et al. (2003) stellten fest, dass die Dosisabdeckung des Zielvolumens mit Dosierung auf Punkt A mit steigendem FIGO-Stadium abnimmt. Die Standardplanung ist für kleine Volumina häufig ausreichend, während große oder asymmetrische Tumore oft unterdosiert sind, d.h. es besteht eine starke Abhängigkeit zum Volumen. Mit der zielvolumenbasierten Brachytherapie hingegen nimmt die Abhängigkeit vom Volumen ab (Tanderup et al., 2010). Dies entspricht auch den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit. Die Spearman Rangkorrelation zwischen HRCTV D90 nach Standardplanung und HRCTV Volumen beträgt $-0,58$, d.h. je größer das Volumen desto geringer die Dosisabdeckung des Zielvolumens mit der Standardplanung. Die Korrelation ist mit einem $p < 0,05$ signifikant. Dies verdeutlicht, dass mit der standardisierten Planung die Dosisabdeckung für kleine HRCTV-Volumina besser ist als für größere. Für die zielvolumenbasierte Brachytherapie ergibt sich eine Korrelation von $0,24$ und ist demnach schwächer ausgeprägt und zudem nicht signifikant. Durch die individualisierte Planung nimmt die Abhängigkeit vom Volumen ab. Daraus lässt sich ableiten, dass große Tumorumfänge ebenso

wie kleine Volumina mit der zielvolumenbasierten Brachytherapie gut abgedeckt werden könnten.

Ähnlich verhält es sich mit der IRCTV D90, jedoch ist hier der Effekt der Optimierung in Bezug auf die Abhängigkeit vom Volumen etwas geringer als bei der HRCTV D90. Diese Ergebnisse stimmen mit den Ergebnissen von Tanderup et al., 2010a, überein.

Mit der zielvolumenbasierten Brachytherapie ließen sich die Planungskriterien für mehr Patientinnen erfüllen als mit der Standardplanung. Im Vergleich individualisierte Planung versus Standardplanung betrug der Anteil der Patientinnen mit einer HRCTV D90 > 85Gy und D2cm³ Blase < 90Gy 78,95 % versus 15,79 %, bezogen auf D2cm³ Rektum < 75 Gy 71,05 % versus 15,79 % und bezogen auf D2cm³ Sigma < 75 Gy 71,05% versus 18,42%.

Zwahlen et al., 2009, zeigten ebenfalls, dass die zielvolumenbasierte Brachytherapie den Anteil der Patienten mit adäquater Zielvolumenabdeckung steigert und die Risikoorganbelastung vor allem bei kleinen Tumoren reduziert. Der Effekt der zielvolumenbasierten Brachytherapie auf die Risikoorgane ist allerdings als komplex anzusehen. Bei exzentrischen Tumoren gelingt es meist, die Dosisbelastung der Risikoorgane zu reduzieren, während bei Tumoren mit Infiltration in diese Organe die höhere Dosis im Zielvolumen häufig mit einer stärkeren Belastung der Risikoorgane einhergeht (Ren et al., 2016). Es ist demnach ein ständiges Abwägen zwischen optimaler Abdeckung des Tumolvolumens und Belastung der Risikoorgane notwendig. In in dieser Arbeit analysierten Patientenkollektiv ließen sich die D2cc Blase, Rektum, Sigma durch die zielvolumenbasierte Brachytherapie signifikant verbessern.

Die Verbesserung der DVH-Parameter durch die IGABT manifestiert sich auch in einer Verbesserung der klinischen Ergebnisse. In der prospektiv multi-zentrischen Studie mit 235 Patienten, dem STIC-Trial, wurde die lokale Kontrolle um 4,6 % und die regionäre Kontrolle um 8,4 % verbessert. Zudem traten seltener Grad III bis IV Toxizitäten auf (22,7 % vs. 2,6 %) (Charra-Brunaud C. et al., 2012). Basierend auf mehreren Vergleichen in der Literatur ist davon auszugehen, dass die pelvine Kontrolle um fast 10 % durch die IGABT im Vergleich zur 2D-Technik verbessert wird (Sturdza et al., 2016).

Im Rahmen dosimetrischer Anlaysen konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen der HRCTV D90 und D100 und dem Auftreten von lokalen Rezidiven festgestellt werden. Eine lokale Kontrolle > 90 % ist bei einer HRCTV D100 > 67 Gy bzw. HRCTV D90

> 86 Gy zu erwarten (Dimopoulos et al., 2009). Bei großen Tumoren $\geq 30 \text{ cm}^3$ ließ sich durch die interstitielle Komponente die HRCTV D90 von 83 Gy auf 92 Gy steigern und damit die lokale Kontrolle verbessern (Fokdal et al., 2016).

Die Retro-EMBRACE-Daten gaben auch Aufschluss über die Dosis-Wirkungsbeziehung im Tumor in Bezug auf die lokale Kontrolle. Hierzu wurden 488 Patienten untersucht. Die Dosen des HRCTV, IRCTV und GTVres hatten einen signifikanten Einfluss auf die lokale Tumorkontrolle. Die lokale Kontrolle nach 3 Jahren betrug bei einer HRCTV D90 $\geq 85 \text{ Gy}$ mehr als 94 % für kleine Tumorumfänge (HRCTV 20 cm^3), mehr als 93 % für mittlere Tumorumfänge (HRCTV 30 cm^3) und mehr als 86 % für große Tumorumfänge (HRCTV 70 cm^3). Eine IRCTV D98 $\geq 60 \text{ Gy}$ und eine GTVres D98 $\geq 95 \text{ Gy}$ zeigten ähnliche Ergebnisse für die lokale Tumorkontrolle (Tanderup et al., 2016a). In unserem Patientenkollektiv war die HRCTV D90 zwar kein signifikanter Einflussfaktor für das Auftreten von Rezidiven, es gab aber einen Trend zu einer höheren Rezidivfreiheit bei HRCTV D90 > Median 93,19 Gy. Die Parameter HRCTV D98 und D100 zeigten ebenfalls keinen signifikanten Zusammenhang. Ein möglicher Grund hierfür könnte sein, dass die D98 min relativ hohe Werte erreichte und Ausschläge nach unten kaum zu beobachten waren.

4.2 Klinische Ergebnisse

Nach Etablierung der IGABT publizierten einige führende Zentren ihre klinischen Ergebnisse. Pötter et al., 2011, berichteten über eine lokale Kontrolle nach drei Jahren von 95% für kleine (IB/IIB) und 85-90 % für fortgeschrittene (IIB, III, IV) Tumore. Insgesamt lag das krankheitsfreie Drei-Jahres-Überleben bei 74 % sowie das Gesamtüberleben nach 3 Jahren bei 68% nach Anwendung der MRT-gestützten HDR-IGABT bei 156 Patienten in Wien. Die mittlere HRCTV D90 betrug $93 \pm 13 \text{ Gy}$. Die Grad III und IV Toxizitäten wurden angegeben mit 2% für die Blase, 4% gastrointestinal und 1% vaginal.

Als Vergleich hierzu dienen Daten aus Utrecht von Nomden et al., 2013, deren Patientenkollektiv aus 46 Patienten bestand, die mit einer PDR IGABT behandelt wurden. Die lokale Kontrolle nach drei Jahren wurde mit 93 % angegeben, das Drei-Jahres krankheitsfreie Überleben mit 71% und das Gesamtüberleben mit 65%. Die mittlere HRCTV D90 ergab $84 \pm 9 \text{ Gy}$. Die Grad III-IV Morbidität betrug 9,5 %. Ähnliche Ergebnisse zur MRT-

IGABT wurden von Lindegaard et al., 2013, aus Aarhus veröffentlicht. Insgesamt umfasste das Kollektiv 140 Patienten mit einer lokalen Kontrolle nach drei Jahren von 91 %, pelvinen Kontrolle von 85 % und Gesamtüberleben von 79 %. Die mittlere HRCTV D90 betrug 91 Gy.

Neben den zahlreichen monozentrischen Analysen publizierte die Retro-Embrace Studie zum ersten Mal die klinischen Ergebnisse einer großen multizentrischen Kohorte. Insgesamt beteiligten sich zwölf Zentren mit 731 Patienten an der retrospektiven Analyse. Die lokale Kontrolle nach drei Jahren lag bei 91 %, die pelvine Kontrolle bei 87 %, das krankheitsfreie Überleben bei 79% und das Gesamtüberleben wurde mit 74% angegeben. Die mittlere HRCTV D90 ergab 87 ± 15 Gy (Sturza et al., 2016).

Im Patientenkollektiv dieser Arbeit betrug die Kontrollwahrscheinlichkeit am Primärtumor nach 2 Jahren 94,3 %, an den pelvinen Lymphabflußwegen 96,4 % und paraaortal 100%, die Rate an neu aufgetretenen Fernmetastasen jenseits der Paraaortalregion 16,7%. Von den sechs Patientinnen mit diesem Metastasierungsmuster hatten vier bereits bei Diagnose paraaortale Lymphknotenmetastasen. Es handelte sich bei den Lymphknotenmetastasen pelvin jeweils um ein „In-Field“-Rezidiv. Bei einer Patientin trat die Metastasierung im elektiv bestrahlten Feld der Lymphabflußwege auf, bei der anderen Patientin wurden die beiden iliakalen LK-Metastasen bis 55,8 Gy geboostet, die dann später progredient waren.

Bei einer Lokalisation einer Lymphknotenmetastase im Becken (Lymphabflußwege external, internal, iliakal, obturatorisch) liegt der Dosisbeitrag durch die Brachytherapie bei etwa 3-4 Gy. Außerhalb des Beckens (Lymphabflußwege iliakal commun, paraaortal) ist der Dosisbeitrag vernachlässigbar klein (Mohamed et al., 2015).

Im EMBRACE II-Protokoll werden Fraktionierungskonzepte zur Boost-Bestrahlung der Lymphknotenmetastasen empfohlen. Bei Lokalisation der Lymphknotenmetastase im kleinen Becken kann ein simultan integrierter Boost in einer wöchentlichen Fraktionierung von $5 \times 2,2$ Gy bis 55 Gy (physikalische Dosis) erfolgen. Dies entspricht einer Summe von 60 Gy EQD2 an der Lymphknotenmetastase (56 Gy EQD2 EBRT+ 3-4 Gy EQD2 Dosisbeitrag durch die Brachytherapie).

Liegt die Lymphknotenmetastase außerhalb des Beckens kann die wöchentliche Fraktionierung $5 \times 2,3$ Gy bis 55Gy physikalische Dosis gewählt werden. Dies entspricht einer

Summe von 59 Gy EQD2 an der Lymphknotenmetastase, der extrapelvine Dosisbeitrag durch die Brachytherapie ist vernachlässigbar klein.

Die physikalische Boost-Dosis an den pelvinen Lymphknotenmetastasen von unseren Patientinnen lag im Mittel bei 57,67 Gy und im Median bei 58 Gy. Die physikalische Boost Dosis an den paraaortalen Lymphknotenmetastasen in unserem Kollektiv betrug im Mittel 57,2 Gy. Der Median lag bei 56 Gy. Unsere erreichten Dosiswerte lagen folglich innerhalb des Empfehlungsbereiches des später publizierten Embrace II Protokolls.

In unserem Kollektiv erhielten von den 28 Patientinnen mit initial pelvinen Lymphknotenmetastasen insgesamt 18 eine Boostbestrahlung der pathologischen Lymphknoten, von denen lediglich eine ein pelvines Rezidiv erlitt. Diese Patientin erlitt zudem ein lokales Rezidiv und eine Fernmetastasierung, was für eine besonders aggressive Form der Erkrankung spricht.

Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 18,22 Monate. Sieben Patientinnen sind verstorben. Neun Patientinnen entwickelten ein Rezidiv. Das Zwei-Jahres-OAS, -DSS und -PFS betrug 80,7 %, 88,7% bzw. 75,9%. Die HRCTV D90 im zugrundeliegenden Patientenkollektiv betrug 91,89 Gy \pm 5 Gy und war vergleichbar mit den Werten in der Literatur.

Zur Interpretation der Ergebnisse dieser Arbeit sollte beachtet werden, welchen Anteil die fortgeschrittenen Tumorstadien in den oben genannten Publikationen ausmachten. Tumorerkrankungen im Stadium \geq III waren mit 27,6 % bei Pötter et al., 2011, vertreten und wurden mit 21,7 % bei Nomden et al., 2013, und mit 29,3 % bei Lindegard et al., 2013, angegeben. In der Retro-EMBRACE-Studie lag der Anteil der Tumore mit einem FIGO-Stadium \geq III bei 26,8%. Von den in dieser Arbeit betrachteten Patientinnen hatten 42,1% ein FIGO Stadium \geq III. Trotz überwiegend fortgeschrittener Tumore liegen unsere Therapieergebnisse mit hohen lokalen und regionären Tumorkontrollraten im Bereich der für diese Behandlungstechnik berichteten Ergebnisse.

Die Spättoxizitäten in unserem Patientenkollektiv waren verglichen mit den Angaben in der Literatur höher. Die aktuarische Rate für \geq Grad III Morbiditäten nach drei Jahren betrug für die Blase 2 % und für Rektum bei 4 % (Pötter et al., 2011). Bei Lindegard et al., 2013, lagen die Werte für die Blase bei 1 % und 3 % für das Rektum. In der Retro-EMBRACE-Analyse von Sturdza et al, 2016, wurde die aktuarische Drei-Jahres-Toxizität für die Blase mit 4 % und für den gastrointestinalen Trakt mit 6 % angegeben.

In unserem Patientenkollektiv traten chronische Nebenwirkungen mit Grad III und IV an der Blase bei 3 bzw. 0 Patienten auf (Zwei-Jahresrate 14,5%) und am Rektum bei 1 bzw. 2 Pat (Zwei-Jahresrate 10,7%). Die mittleren Werte von Blase, Rektum und Sigma betrugen im Patientenkollektiv $79,44 \text{ Gy} \pm 8$, $70,41 \pm 7$, $63,22 \pm 7$ und lagen unterhalb der empfohlenen Grenzwerte.

Unsere Patientin mit Grad III Proktitis überschritt mit der D2ccm Rektum (68,32 Gy) und D2ccm Sigma (73,19 Gy) nicht die Grenzwerte von 75 Gy für beide Risikoorgane.

Aus einer Analyse der prospektiven EMBRACE Studie von Mazon et al., 2016, geht hervor, dass die Wahrscheinlichkeit für eine Proktitis Grad II-IV nach drei Jahren bei einer D2cm³ Rektum $\geq 65 \text{ Gy}$ zwischen 8,3 % und 14,3 % liegt und bei einer D2cm³ Rektum $< 65 \text{ Gy}$ 3,4-4,6 % beträgt. Demnach ist das Risiko für das Auftreten einer Proktitis bei einer Dosis $\geq 65 \text{ Gy}$ doppelt so hoch im Vergleich zu einer Dosis $\leq 65 \text{ Gy}$. Das Risiko für die Entstehung einer rektalen Fistel nach drei Jahren wird mit 12,5 % angegeben bei einer D2ccm $\geq 75 \text{ Gy}$, für niedrigere betrug die Wahrscheinlichkeit nur 0-2,7 %. Eine signifikante Dosis Effekt-Beziehung für Sigma und Darm konnte hingegen im Rahmen der EMBRACE-Studie nicht eruiert werden. Ein möglicher Grund könnte das Abschätzen der D2ccm sein, was durch die hohe Mobilität der beiden Organe erschwert ist. Zudem gab es unter den 710 ausgewerteten Patienten nur 7% bzw. 10% mit einer Dosis $\geq 75 \text{ Gy}$, eine vermutlich zu kleine Patientenzahl, um einen Zusammenhang feststellen zu können. Man nimmt allerdings an, dass Sigma und Darm radiosensitiver sind als das Rektum und eine Dosis zwischen 60-70 Gy bereits zu Verwachsungen führen kann (EMBRACE II-Protokoll, Version 1.0). In in dieser Arbeit zugrundeliegende Kollektiv konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der D2ccm Rektum und einer chronischen Nebenwirkung des Darms festgestellt werden ($p = 0,46$). Bei zwei Patientinnen lag eine Proktitis Grad IV mit Fistel bzw. Perforation vor. Die D2cc Rektum war mit 77,99 Gy in Bezug auf den Grenzwert von 75 Gy etwas erhöht, die D2ccm Sigma lag mit 63,4 Gy unterhalb des Grenzwertes von 75 Gy. Die D2ccm Rektum Dosis dürfte allerdings nicht die alleinige Ursache für die Komplikation gewesen sein. Auch könnte die Gabe von Bevacizumab eine Rolle gespielt haben. In der GOG-0240-Studie unterlagen die Patientinnen, die gegen persistierendes, rezidivierendes oder metastasierendes Zervixkarzinom mit Bevacizumab behandelt wurden, einem erhöhten Risiko für gastrointestinal-vaginale Fisteln. Eine vorausgegangene Strahlentherapie ist ein Hauptfaktor für die

Entwicklung von gastrointestinal-vaginalen Fisteln. Alle Patientinnen mit Fistelbildung in der GOG-0-240-Studie erhielten zuvor eine Strahlentherapie (Fachinformation Avastin <https://www.roche.de/dok/Avastin-reg-Infusionsloesungskonzentrat-fachinfo-0-na-attach.pdf>).

Die zweite Patientin im untersuchten Kollektiv erhielt bei Zustand nach Heroinabusus eine Methadon-Substitutionstherapie und litt unter Obstipationen. Endoskopisch wurde bei ihr eine Proktitis Grad II diagnostiziert. Ein Jahr nach Ende der Therapie musste die Patientin bei einer Sigmaperforation notfallmäßig operiert werden. Die im Vorfeld endoskopisch bestätigte Strahlenkolitis wurde als mutmaßliche Ursache der Sigmaperforation angesehen. Die D2ccm Rektum lag mit 76,68 Gy etwas über dem Grenzwert von 75 Gy, während die D2ccm Sigma mit 64,84 Gy unterhalb des Grenzwertes von 75 Gy lag. Neben der Strahlenproktitis dürfte jedoch die starke Obstipationsneigung unter Methadon eine Rolle gespielt haben.

Die D2ccm Blase der 3 Patientinnen mit Grad III Toxizität lag unter dem Grenzwert von 90 Gy (69,97 Gy, 86,31 Gy, 86,62 Gy). Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der D2ccm Blase und einer chronischen Nebenwirkung der Blase festgestellt werden ($p = 0,13$). Ein Grund für die erhöhte Toxizität trotz Einhaltung der Grenzwerte könnte der hohe Anteil an großen Tumoren und pelvinen Lymphknotenmetastasen sein; beides bedingt größere Zielvolumina, was zu einer höheren Risiko-Organbelastung führen kann.

Neben der HRCTV $D90 \geq 85$ Gy ist auch die Therapiedauer von entscheidender Bedeutung für die lokale Kontrolle. Diese sollte nach der aktuellen S3-Leitlinie nicht länger als 56 Tagen dauern und möglichst ohne Unterbrechung erfolgen.

Im EMBRCACE II-Protokoll wird empfohlen, die Gesamtbehandlungsdauer unter 50 Tagen zu halten. Wurde eine HRCTV $D90 \geq 85$ Gy in einer Gesamtbehandlungszeit von ≥ 55 Tagen appliziert, so betrug die lokale Kontrolle 78 %. Die lokale Kontrolle verbesserte sich bei Patienten mit kürzerer Behandlungszeit und ergab für eine Therapiedauer von 50-55 Tagen 91,9 % bzw. 93,7 % für ≤ 50 Tagen (Mazeron et al., 2015). Tanderup et al., 2016a, stellten ebenfalls einen signifikanten Zusammenhang zwischen Therapiedauer, HRCTV $D90$ und lokaler Kontrolle fest. Eine Verlängerung der Gesamtbehandlungszeit um eine Woche war äquivalent zu einer Reduktion der HRCTV $D90$ um 5 Gy und damit

mit einer schlechteren lokalen Kontrolle assoziiert. Sie folgerten, dass eine Erhöhung der HRCTV-D90 um 5 Gy eine um eine Woche verlängerte Therapiedauer kompensieren kann.

Entscheidend für die lokale Kontrolle am Primärtumor ist die Dauer der pelvinen Therapie (pelvine perkutane Bestrahlung inklusive Brachytherapie). Die mediane Therapiedauer für die pelvine Bestrahlung inkl. Brachytherapie lag im betrachteten Patientenkollektiv bei 62 Tagen und war damit 6 Tage länger als empfohlen. Einige Patientinnen erhielten eine Paraaortalbestrahlung, welche entweder sequentiell oder simultan erfolgte. Anfangs wurde die Paraaortalbestrahlung sequentiell durchgeführt mit einem zeitlichen Abstand von etwa drei Wochen zur initialen pelvinen Therapie. Für Patientinnen mit simultaner Paraaortalbestrahlung entspricht die Dauer der pelvinen Therapie der Gesamtbehandlungszeit, während bei Patientinnen mit sequentieller Paraaortalbestrahlung die Gesamtbehandlungszeit dadurch verlängert wird. Unter Berücksichtigung der sequentiellen Paraaortalbestrahlung lag die Gesamtbehandlungszeit im Median bei 64 Tagen.

Für zwei Patientinnen betrug die Behandlungsdauer der pelvinen Therapie mehr als 80 Tage. Grund hierfür war eine Ablehnung der Brachytherapie gegen Ende der perkutanen Behandlungsserie. Die beiden Patientinnen willigten erst nach einer mehrwöchigen Bedenkzeit in die Durchführung der Brachytherapie ein.

Für sieben Patientinnen lag die Behandlungsdauer der pelvinen Therapie zwischen 70 und 80 Tagen. Bei fünf von diesen Patientinnen wurde die Brachytherapie erst im Anschluss an die perkutane Bestrahlungsserie eingeleitet und einmal in der Woche durchgeführt. Dies war anfangs in der Behandlung des Zervixkarzinoms ein gängiges Vorgehen in der St. Vincentius Klinik Karlsruhe. Später hat sich das Konzept gewandelt, die Brachytherapie wurden gegen Ende der Bestrahlung eingeleitet und erfolgte in der Regel zweimal pro Woche. Auf diese Weise konnte die Behandlungsdauer verkürzt werden. Eine anhaltende Thrombozytopenie war der Grund für die verlängerte Therapiedauer der beiden anderen Patientinnen.

Eine weitere Möglichkeit zur Verkürzung der Gesamtbehandlungszeit stellt die Fraktionierung der Brachytherapie dar. Standard in unseren Kliniken war eine Dosierung von 6 Gy pro Brachytherapie. Diese wurde bei Einführung der bildgestützten Therapie und des Vienna-Applikators zunächst beibehalten. Durch eine moderate Erhöhung auf 7,0Gy pro

Fraktion und eine entsprechende Abstimmung mit der perkutanen Dosis ist es jedoch möglich, unter Einhaltung der Planungskriterien am Primärtumor eine Brachytherapiefraktion einzusparen und damit die Behandlungsdauer zu verkürzen. Diese Methode ist in unserer Klinik ein einfacher Weg zur Optimierung der Therapie. Er kann also als unmittelbare Konsequenz dieser Analyse umgesetzt werden.

Die pelvine Therapiedauer hatte in unserem Kollektiv ebenfalls keinen signifikanten Einfluss auf das vermehrte Auftreten von Rezidiven. Es gab allerdings auch hier einen Trend zu einer höheren Rezidivfreiheit bei einer lokalen Therapiedauer \leq Median (62d).

Durch die Hinzunahme der Chemotherapie zur Bestrahlung konnte das Gesamtüberleben und das krankheitsfreie Überleben nach zehn Jahren im Vergleich zur alleinigen Bestrahlung um etwa 6 % verbessert werden (Vale, 2008). Es wurde zudem festgestellt, dass auch die Anzahl der Chemotherapie-Zyklen einen signifikanten Einfluss auf die systemische Tumorkontrolle hat. Bei pN+ oder FIGO Stadium III/IV gab es mehr Rezidive, wenn < 4 Zyklen Cisplatin 40 mg/m² wöchentlich appliziert wurden. Nach 24 Monaten lag die systemische Kontrolle bei pN+ und fortgeschrittenen Stadien bei 63 % mit 4 Zyklen vs 88% mit 5 oder mehr Zyklen (Fortin et al., 2015)

Ähnliche Ergebnisse wurden von Schmid et al., 2014, publiziert. Das Risiko für eine Fernmetastasierung konnte mit 5-6 Zyklen Cisplatin 40mg/m² bei Hoch-Risiko-Patientinnen signifikant gesenkt werden (Schmid et al., 2014).

Die Anzahl der Chemotherapie-Zyklen hatte in unserem Kollektiv ebenso wie das Volumen des HR-CTV keinen signifikanten Einfluss auf das Auftreten von Rezidiven. Die fehlende Signifikanz der Parameter könnte an der geringen Fallzahl der Rezidive oder der relativ hohen Zahl an Chemotherapiezyklen (im Median 6) bei unseren Patientinnen liegen.

In der Arbeit von Schmid et al., 2014, wurde das Ausbreitungsmuster der Fernmetastasierung untersucht. Zu den häufigsten Lokalisationen zählten die Lunge und die paraaortalen Lymphabflusswege. Weitere Lokalisationen in absteigender Reihenfolge waren Abdomen, Supraclaviculargrube, Knochen, Zerebrum, Weichteilgewebe und Leber. Im Patientinnenkollektiv dieser Arbeit hatten insgesamt sechs Patientinnen eine neu aufgetretene Fernmetastasierung, von denen drei Patientinnen eine pulmonale, zwei Patientinnen peritoneale Metastasen und eine Patientin eine ossäre Fernmetastasierung zeigten.

Von den sechs Patientinnen hatten initial bereits vier eine paraaortale Lymphknotenmetastasierung. Die Wahrscheinlichkeit für Patientinnen mit einem FIGO Stadium > IIIb oder initalem Lymphknotenbefall nach fünf Jahren eine Fernmetastasierung zu entwickeln, wurde von Schmid et al., 2014, mit 40 % angegeben. Die Rate an neu aufgetretenen Fernmetastasen jenseits der Paraaortalregion lag im Gesamtkollektiv nach zwei Jahren bei 16,7 %.

Bei Erstdiagnose wurde bei zwei Patientinnen aus unserem Gesamtkollektiv eine Fernmetastasierung außerhalb der Paraaortalregion festgestellt. Da es sich um eine Oligometastasierung handelte, entschied man sich für die kurativ intendierte lokale Therapie. Eine Patientin hatte initial eine pulmonale Metastase sowie eine paraaortale Metastasierung und ein histologisch nachgewiesenes Adenokarzinom. Bei pulmonalem Progress verstarb diese Patientin nach neun Monaten. Die zweite Patientin wies eine histologische gesicherte ossäre Metastase im Os ileum links auf, die lokal mitbestrahlt wurde. Nach einer Nachbeobachtungszeit von 24 Monaten wurde kein Rezidiv festgestellt. Dieser klinische Verlauf weist darauf hin, dass auch bei einer über die Paraaortalregion hinausgehenden Fernmetastasierung im Einzelfall durch eine intensive kurativ ausgerichtete Primärtherapie ein günstiger klinischer Verlauf erreicht werden kann. Dies gilt auch für Patientinnen mit paraaortaler Metastasierung, die nach der TNM-Klassifikation dem Stadium IV zugeordnet werden. Das Zweijahresüberleben unserer Patientinnen mit primärer Paraaortalmetastasierung betrug rund 77%. Diese günstigen Ergebnisse sprechen gerade für diese Patientinnen eher für einen kurativen als für einen palliativen Therapieansatz.

4.3 Fazit

Zusammengefasst lässt sich in der Diskussion festhalten, dass im analysierten Patientenkollektiv durch die individualisierte Bestrahlungsplanung unter Anwendung des Vienna-Applikators für den Tumor signifikant höhere Dosiswerte erreicht wurden als mit einer Standarddosisverteilung nach dem Manchesterprinzip. Gleichzeitig konnte eine erhebliche Reduktion der Dosisbelastung an den Risikoorganen erreicht werden. Wie in mehreren Studien gezeigt werden konnte, führte die Optimierung der Dosisparameter durch die IGABT auch zu einer Verbesserung der klinischen Ergebnisse im Vergleich zur 2-D

Technik. Mit hohen lokalen und regionären Tumorkontrollraten wird die IGABT zunehmend als neuer Standard in der Brachytherapie des lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinoms angesehen. Allerdings ist trotz IGABT bei etwa 10-30 % aller Patientinnen eine Fernmetastasierung zu erwarten (Tanderup et al., 2016 b). Ein Ansatz, um die systemische Kontrolle zu verbessern, ist die Identifikation von Patientinnen mit erhöhtem Risiko für eine Fernmetastasierung. Molekularbiologische, immunhistochemische und genetische Analysen sind genauso wie die PET und Funktions-MRT- Diagnostik Gegenstand aktueller Forschungsarbeiten.

Ziel ist es, das Gesamtbehandlungskonzept so zu individualisieren, dass jeder Patientin eine risikoadaptierte Therapie angeboten werden kann.

5 Zusammenfassung

Hintergrund und Fragestellung

Die Brachytherapie ist ein elementarer Bestandteil in der Strahlentherapie des lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinoms. Ein häufig verwendetes Verfahren ist die intrakavitäre Brachytherapie mit Ring-Stift-Applikator und Dosisverordnung auf Punkt A nach dem Manchestersystem. Für kleine Tumore liegt die lokale Kontrolle mit diesem Verfahren zwischen 74 % -97 %, während die lokale Kontrolle bei lokal fortgeschrittenen Tumoren lediglich 44 % - 84 % beträgt (Gerbaulet et al., 2002). Eine unzureichende Dosisabdeckung des Tumors ist ein Grund für die schlechteren Ergebnisse bei lokal fortgeschrittenen Tumoren. Eine Entwicklung, um das Problem der unvollständigen Zielvolumen-Erfassung zu lösen, ist die zielvolumenbasierte Dosisverschreibung. Jedoch ist bei großen asymmetrischen Tumoren die Optimierung durch die IGABT trotz modifizierter Planung bei einer rein intrakavitären Brachytherapie limitiert. Grund hierfür ist die meist unzureichende Dosisabdeckung nach lateral und die mit einem Zweikanalsystem begrenzten Möglichkeiten zur Individualisierung der Dosisverteilung (Fokdal et al., 2016). Der Vienna Applikator bietet die Möglichkeit zur interstitiell-intrakavitären Brachytherapie und ermöglicht eine Anpassung der Dosisverteilung an Größe und Form des Zielvolumens, insbesondere nach lateral. In der vorliegenden Arbeit wurde der Frage nachgegangen, ob eine Optimierung durch die zielvolumenbasierte Dosisverordnung unter Verwendung des Vienna Applikators im Hinblick auf eine Dosisabdeckung im Zielvolumen und eine geringere Risikoorganbelastung im Vergleich zur Dosisverordnung auf Punkt A möglich ist. Darüber hinaus erfolgte eine Analyse der klinischen Ergebnisse bei der Primärtherapie des Zervixkarzinoms unter Anwendung des Vienna Applikators im Patientenkollektiv der St. Vincentius-Kliniken Karlsruhe.

Methode

Untersucht wurden 38 Patienten mit insgesamt 172 Applikationen einer CT geplanten HDR-Brachytherapie mit dem Vienna Applikator, die im Zeitraum von 2010-2015 in der Strahlenklinik der St. Vincentius-Kliniken Karlsruhe behandelt wurden. Die Planung erfolgte mit dem Planungssystem Oncentra von Nucletron. Für diese dosimetrische Analyse

wurde für alle Fraktionen eine Bestrahlung mit einem Ring-Stift-Applikator und Dosierung auf Punkt A durch virtuelle Rekonstruktion des Applikators in dem für die entsprechende Fraktion vorliegenden Planungs-CT simuliert. Bei allen Patientinnen wurde vor Einleitung der Behandlung und vor der ersten Brachytherapie eine MRT des Beckens zur Festlegung des HR- und IR-CTV durchgeführt. Zieldosis im HR-CTV waren $> 85\text{Gy EQD2}$ in Kombination mit der perkutanen Bestrahlung.

Als Vergleichsparameter dienten für das Zielvolumen D90, D98, D100 des HR- und IR-CTV und die D2ccm für Blase, Rektum und Sigma. Die Dosiswerte der Parameter entsprachen der Summe aus Brachytherapie und perkutaner Bestrahlung, umgerechnet in EQD2. In Abhängigkeit von der Höhe der perkutanen Dosis wurden 4-5 Fraktionen à 6-7 Gy appliziert.

Zusätzlich wurden die klinischen Ergebnisse aller 38 Patientinnen retrospektiv analysiert. Die Endpunkte waren akute und chronische Nebenwirkungen nach CTCAE Version 4.0, das Gesamtüberleben (OAS), tumorspezifisches (DSS) und progressionsfreies Überleben (PFS) sowie das Rezidivmuster. Alle Bestrahlungsdosen wurden als biologisch effektive Dosen (BED) analysiert mit einem α/β von 10 bzw. 3 für das Tumorgewebe bzw. Blase und Rektum.

Ergebnisse

Das mediane Erkrankungsalter betrug 54,97 Jahre. Nach der FIGO-Klassifikation teilt sich das Patientenkollektiv wie folgt auf: FIGO I: 10,5 %, II: 47,4 %, III: 31,6 %, IV: 10,5 %. Fünfzehn Patientinnen hatten eine primär paraaortale (PA) (39,47%) und zwei (5,26%) eine darüberhinausgehende Fernmetastasierung. 89,5% der Patientinnen hatten ein Plattenepithelkarzinom, 7,9 % ein Adenokarzinom bzw. 2,6 % ein adeno-squamöses Karzinom. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 18,22 Monate. Die mediane Therapiedauer am Primärtumor betrug 62 d. Simultan zur Radiatio erhielten 73,68 % der Patientinnen Cisplatin ($40\text{mg}/\text{m}^2$) wöchentlich und 23,69 % platinbasierte oder anderweitige Substanzen. Eine Patientin lehnte die Chemotherapie ab (2,63 %). Die mediane kumulative Cisplatin Dosis betrug $240\text{mg}/\text{m}^2$.

Die mittleren HRCTV bzw. IRCTV Volumina betrugen 64,1 bzw. 120 cm³. Die perkutane Dosis am Tumor lag im Mittel bei 51,35 Gy, bzw. an den OAR bei 50,5 Gy. Nach individualisierter Planung betrugen die mittleren Gesamtdosen von HRCTV D100, D90, D98 im Vergleich zu denen nach Standardplanung 74,70 Gy vs. 66,1 Gy; 91,89 Gy vs. 80,46 Gy; 84 Gy vs. 72,17 Gy bzw. von IRCTV D100, D90, D98 62,5 Gy vs. 60,47 Gy; 73,71 vs. 69,5 Gy; 67,92 Gy vs. 64,38 Gy. Die mittleren D2ccm Werte waren für Blase 79,44 Gy vs. 80,53 Gy, Rektum 70,41 Gy vs. 75,38 Gy und Sigma 63,22 Gy vs. 65,52 Gy. Eine HRCTV D90 > 85 Gy wurde mit der standardisierten Planung nur bei neun von 38 Patienten erreicht (23,68 %) und mit der individualisierten bei 35 Patientinnen (92,1 %). Für alle Parameter war der p-Wert < 0,05. Die absolute Differenz der medianen Werte entsprach für HRCTV D100 8,44 Gy, für D90 11,47 Gy, für D98 12,02 Gy sowie für IRCTV D100 1,86 Gy; für D90 5,05 Gy, für D98 3,98 Gy zugunsten der individualisierten Planung. Für die Risikoorgane betrug die absolute Differenz der medianen D2ccm Blase 2,15 Gy, Rektum 2,6 Gy, Sigma 2,38 Gy ebenfalls zugunsten der individualisierten Planung.

Sieben Patientinnen sind verstorben. 9 Patientinnen entwickelten ein Rezidiv. Das Zwei-Jahres-OAS, DSS und PFS betrug 80,7 %, 88,7% bzw. 75,9%. Nach zwei Jahren betrug die Kontrollwahrscheinlichkeit am Primärtumor 94,3 %, an den pelvinen Lymphabflusswegen 96,4 % und paraaortal 100 %. Die Rate an neu aufgetretenen Fernmetastasen jenseits der Paraaortalregion betrug 16,7 %. Von den sechs Patientinnen mit diesem Metastasierungsmuster hatten vier bereits bei Diagnose paraaortale Lymphknotenmetastasen.

Chronische Nebenwirkungen Grad III und IV traten an der Blase bei drei bzw. 0 Patientinnen auf (Zwei-Jahresrate 14,5 %) und am Rektum bei einer bzw. zwei Patientinnen (Zwei-Jahresrate 10,7%).

Die lokale Therapiedauer sowie die HRCTV D90 waren zwar keine signifikanten Einflussfaktoren für das Auftreten von Rezidiven, es gab aber einen Trend für eine höhere Rezidivfreiheit bei einer HRCTV D90 > Median und lokaler Therapiedauer ≤ 62 Tage (Median).

Schlussfolgerung

Durch eine individualisierte Bestrahlungsplanung mittels Vienna Applikator waren für den Tumor signifikant höhere Dosiswerte und für die Risikoorgane eine geringere Dosisbelastung zu erzielen. Mit hohen lokalen und regionären Tumorkontrollraten trotz überwiegend fortgeschrittener Tumoren liegen die Therapieergebnisse im Bereich der für diese Behandlungstechnik berichteten Ergebnisse. Der Vergleich wird durch das kleine Patientenkollektiv und die kurze Nachbeobachtung limitiert.

In der Zeitschrift Strahlentherapie und Onkologie 2017 (Suppl) Volume 193: S.162-S.163 wurden die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit in Form von zwei Abstracts mit dem jeweiligen Titel „Dosimetrischer Vergleich der individualisierten mit der Standarddosisverteilung bei Brachytherapie des Zervixkarzinoms“ und „Retrospektive Analyse der Behandlungsergebnisse von 38 Patientinnen mit Zervixkarzinom und interstitiell-intracavitärer Brachytherapie mittels Vienna Applikator“ veröffentlicht. Aus diesem Grund ist der Inhalt der Zusammenfassung kursiv gedruckt.

6 Literaturverzeichnis

- Ali H, Guy RJ, Wand H, Read TR, Regan DG, Grulich AE, Fairley CK, Donovan B (2013) Decline in in-patient treatments of genital warts among young Australians following the national HPV vaccination program. *BMC Infect Dis.* 13: 140.
- American Brachytherapy Society. Brachytherapy guidelines (online) Available at: <http://www.americanbrachytherapy.org/guidelines/index.cfm>. Zugriff am 14.03.2017.
- Agarwal U, Dahiya P, Chauhan A, Sangwan K, Purwar P, (2002) Scalp metastasis in carcinoma of the uterine Zervix-a rare entity. *Gynecol Oncol.* 87: 310-312.
- Brodman M, Friedman F Jr., Dottino P, Janus C, Plaxe S, Cohen C (1990) A comparative study of computerized tomography, magnetic resonance imaging and clinical staging for the detection of early Zervix cancer. *Gynecol Oncol.* 36: 409–412.
- Castellsague, X., Bosch F X, Munoz N (2002) Environmental co-factors in HPV carcinogenesis. *Virus Res.* 89: 191-9.
- Charra-Brunaud C, Harter V, Delannes M, Haie-Meder C, Quetin P, Kerr C, Castelain B, Thomas L, Pfeiffert D (2012) Impact of 3D image-based PDR brachytherapy on outcome of patients treated for Zervix carcinoma in France: results of the French STIC prospective study. *Radiother Oncol.* 103: 305-313.
- Clifford G, Franceschi S, Diaz M, Munoz M, Villa L (2006) Chapter 3: HPV type-distribution in women with and without cervical neoplastic diseases. *Vaccine.* 24 (Suppl 3): S3/26-34.
- Datta NR, Srivastava A, Maria Das KJ, Gupta A, Rastogi N (2006) Comparative assessment of doses to tumor, rectum, and bladder as evaluated by orthogonal radiographs vs. computer enhanced computed tomography-based intracavitary brachytherapy in cervical cancer. *Brachytherapy.* 5: 223-229.
- 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: 311–315.
- Dolezel M, Odrázka K, Zizka J, Vanasek J, Kohlova T, Kroulik T, Spitzer D, Ryska P, Tichy M, Kostal M, Jalcova L (2012) MRI-based preplanning using CT and MRI data fusion in patients with cervical cancer treated with 3D-based brachytherapy: feasibility and accuracy study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 84: 146-152.
- EMBRACE II Protokoll v.1.0 Image guided intensity modulated External beam radiochemotherapy and MRI based adaptive Brachytherapy in locally advanced Cervical cancer EMBRACE-II 2016 Tanderup K, Pötter R, Lindegaard J, Christian K, Juergenliemk-Schulz I, Leeuw A, Fortin I, Kirchheiner K, Georg D, Nout R, Seppenwoolde Y, Dörr W, Liederer T, TeeTan L.
- Eskander RN, Scanderbeg D, Saenz CC, Brown M, Yashar C (2010) Comparison of computed tomography and magnetic resonance imaging in cervical cancer brachytherapy target and normal tissue contouring. *Int J Gynecol Cancer.* 20: 47-53.

- Fokdal L, Tanderup K, Hokland S B, Røhl L, Pedersen E M, Nielsen SK, Paludan M, Lindegaard J C (2013) Clinical feasibility of combined intracavitary/interstitial brachytherapy in locally advanced cervical cancer employing MRI with a tandem/ring applicator in situ and virtual preplanning of the interstitial component. *Radiother Oncol.* 107: 63–68.
- Fokdal L, Sturdza A, Mazon R, Haie-Meder C, Tan L T, Gillham C, Šegedin B, Jürgenliemk-Schultz I, Kirisits C, Hoskin P, Pötter R, Lindegaard J C, Tanderup K (2016) Image guided adaptive brachytherapy with combined intracavitary and interstitial technique improves the therapeutic ratio in locally advanced cervical cancer: Analysis from the retroEMBRACE study. *Radiother Oncol.* 120: 434–440.
- Fortin I, Jürgenliemk-Schulz I, Mahantshetty U M, Haie-Meder C, Hoskin P, Segedin B, Kirisits C, Tanderup K, Lindegaard J, Kirchheiner K, Pötter R (2015) Distant Metastases in Locally Advanced Cervical Cancer Pattern of 2973 Relapse and Prognostic Factors: Early Results From the EMBRACE Study. Abstract ASTRO 2015, Paper Number 18, EMBRACE II study protocol v.1.0.: 24.
- Glaser F. (1990) Zur historischen Entwicklung der Brachytherapie. *Dt. Ärzteblatt.* 87: A2982-A2990.
- Gerbaulet A, Pötter R, Haie-Meder C (2002) Zervix cancer GEC ESTRO handbook of brachytherapy. Brussels, ESTRO: 301–363.
- Gien, L.T., Beauchemin, M.C. and Thomas, G. (2010) Adenocarcinoma: a unique cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 116: 140–146.
- Harkenrider MM., Alite F, Silva SR, Small Jr. W, FACRO, FACR, FASTRO (2015) Image-Based Brachytherapy for the Treatment of Cervical Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 92: 921–934.
- 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, Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (I) (2005) Recommendations from the Gynaecological (GYN) GEC ESTRO Working Group (Concepts and terms in 3D image based 3D treatment planning in Zervix cancer brachytherapy with emphasis on MRI assessment of GTV and CTV). *Radiother Oncol.* 74: 235–45.
- Henschke UK, Hilaris BS, Mahan GD (1964) Remote afterloading with intracavitary applicators. *Radiology.* 83: 344–5.
- Henschke UK, Hilaris BS, Mahan GD (1966) Intracavitary radiation therapy of cancer of the uterine Zervix by remote afterloading with cycling sources. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med.* 96: 45–5.
- <https://www.roche.de/dok/Avastin-reg-Infusionsloesungskonzentrat-fachinfo-0-na-at-tach.pdf> [Zugriff 13.09.2017].
- ICRU Report 38 (1985) Dose and Volume Specification for Reporting Intracavitary Therapy in Gynecology. USA: International commissioning on Radiation units and Measurements

- ICRU Report 89 (2013): Prescribing, Recording, and Reporting Brachytherapy for cancer of the Cervix. JCRU 13 No 1-2 2013.
- Kapp KS, Stuecklschweiger GF, Kapp DS, Hackl, AG (1992) Dosimetry of intracavitary placements for uterine and cervical carcinoma: Results of orthogonal film, TLD, and CT-assisted techniques. *Radiother Oncol.* 24:137-146.
- Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, Muderspach LI, Chafe WE, Suggs CL, Walker JL, Gersell D (1999) Cisplatin, radiation and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N Engl J Med.* 340:1154–1161.
- Kidd EA, Siegel BA, Dehdashti F, Rader JS, Mutch DG, Powell MA, Grigsby PW (2010) Lymph node staging by positron tomography in cervical cancer: relationship to prognosis. *J Clin Oncol.* 28: 2108–13.
- Kim RY, Pareek P (2003) Radiography-based treatment planning compared with computed tomography (CT)-based treatment planning for intracavitary brachytherapy in cancer of the Cervix: Analysis of dose-volume histograms *Brachytherapy.* 2: 200–206.
- Kirisits C, Potter R, Lang S, Dimopoulos J, Wachter-Gerstner, Georg D (2005) Dose and volume parameters for MRI-based treatment planning in intracavitary brachytherapy for cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 62: 901-911.
- Kirisits C, Lang S, Dimopoulos J, Berger D, Georg D, Poetter R (2006) The Vienna Applicator for combined intracavitary and interstitial brachytherapy of cervical cancer : Design, Application, Treatment planning and dosimetric results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 65: 624–630.
- Kirisits C, Siebert FA, Baltas D, De Brabandere M, Hellebust TP, Berger D, Venselaar J. (2007). Accuracy of volume and DVH parameters determined with different brachytherapy treatment planning systems. *Radiother Oncol* 84: 290–297.
- Krishnatry R, Patel FD, Singh P, Sharma SC, Oinam AS, Shukla AK (2012) CT or MRI for image-based brachytherapy in cervical cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 42: 309-13.
- 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.* 23; 350 (9077): 535-40.
- Lehtinen M, Paavonen J, Wheeler CM, Jaisamrarn U, Garland SM, Castellsague X, Skinner SR, Apter D, Naud P, Salmerón J, Chow SN, Kitchener H, Teixeira JC, Hedrick J, Limson G, Szarewski A, Romanowski B, Aoki FY, Schwarz TF, Poppe WA, De Carvalho NS, Germar MJ, Peters K, Mindel A, De Sutter P, Bosch FX, David MP, Descamps D, Dubin G; HPV PATRICIA Study Group (2012) Overall efficacy of HPV-16/18 AS04- adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol.* 13: 89–99.

- Lim K, Chan P, Dinniwell R, Fyles A, Haider M, Cho YB, , Jaffray D, Manchul L, Levin W, Hill RP, Milosevic M (2008) Cervical cancer regression measured using weekly magnetic resonance imaging during fractionated radiotherapy Radiobiologic modeling and correlation with tumor hypoxia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 70: 126- 33
- Lindegaard J, Tanderup K, Nielsen S K, Haack S, Gelineck J (2008) MRI-Guided 3D optimization significantly improves DVH Parameters of pulsed- dose-rate Brachytherapy in locally advanced cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 71: 756–764.
- Lindegaard JC, Fokdal LU, Nielsen SK, Juul-Christensen J, Tanderup K (2013) MRI guided adaptive radiotherapy in locally advanced cervical cancer from a Nordic perspective. *Acta Oncol.* 52: 1510–9.
- Mazeron R, Castelnau-Marchand P, Dumas I, Rivin del Campo E, Kamsu Kom L, Martinetti F, Farha G, Tailleur A, Morice P, Chargari C, Lefkopoulos D, Haie-Meder C (2015) Impact of treatment time and dose escalation on local control in locally advanced cervical cancer treated by chemoradiation and image-guided pulsed-dose rate adaptive brachytherapy. *Radiother Oncol.* 114: 257–263.
- Mazeron R, Fokdal L, Kirchheiner K, Petra Georg P, Jastaniyah N, Šegedin B, Mahantshetty U, Hoskin P, Jürgenliemk-Schulz I, Kirisits C, Lindegaard J, Dörr W, Haie-Meder C, Tanderup K, Pötter R, on behalf of the EMBRACE collaborative group (2016) Dose–volume effect relationships for late rectal morbidity in patients treated with chemoradiation and MRI-guided adaptive brachytherapy for locally advanced cervical cancer: Results from the prospectivemulticenter EMBRACE study. *Radiother Oncol.* 120: 412-419.
- McCrory, D.C., D.B. Matchar, L. Bastian, Datta S, Hasselblad V, Hickey J, Myers E, Nanda K (1999) Evaluation of cervical cytology. *Evid Rep Technol Assess (Summary).* 5: 1-6.
- McMahon CJ, Rofsky NM, Pedrosa I (2010) Lymphatic Metastases from Pelvic Tumors: Anatomic Classification, Characterization, and Staging. *Radiology.* 254: 31–46.
- Morris M, Eifel PJ, Lu J Grigsby PW, Levenback C, Stevens RE, Rotman M, Gershenson DM, Mutch DG (1999) Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and paraaortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med.* 340: 1137–1143.
- Mohamed SM, Aagaard T, Fokdal LU, Pedersen EM, Lindegaard JC, Tanderup K (2015) Assessment of radiation doses to the para-aortic, pelvic, and inguinal lymph nodes delivered by image-guided adaptive brachytherapy in locally advanced cervical cancer. *Brachytherapy.* 14: 56-61.
- Munoz N, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Brown DR, Koutsky LA, Tay EH, Garcia PJ, Ault KA, Garland SM, Leodolter S, Olsson SE, Tang GW, Ferris DG, Paavonen J, Steben M, Bosch FX, Dillner J, Huh WK, Joura EA, Kurman RJ, Majewski S, Myers ER, Villa LL, Taddeo FJ, Roberts C, Tadesse A, Bryan JT, Lupinacci LC, Giacoletti KE, Sings HL, James MK, Hesley TM, Barr E, Haupt RM (2010) Impact of human papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 vaccine on all HPV-associated genital diseases in young women. *J Natl Cancer Inst.* 102: 325–39.

- Nesvacil N, Potter R, Sturdza A, Hegazy N, Federico M, Kirisits C (2013) Adaptive image guided brachytherapy for cervical cancer: a combined MRI-/CT-planning technique with MRI only at first fraction. *Radiother Oncol.* 107: 75-81.
- Nomden CN, De Leeuw AA, Roesink JM, Tersteeg RJ, Moerland MA, Witteveen PO, Schreuder HW, Van Dorst EB, Jürgenliemk-Schulz IM (2013) Clinical outcome and dosimetric parameters of chemo-radiation including MRI guided adaptive brachytherapy with tandem-ovoid applicators for cervical cancer patients: a single institution experience. *Radiother Oncol.* 107: 69–74.
- Nomden CN, De Leeuw A.A., Tanderup K, Lindegaard JC, Kirisits C, Haie-Meder C, Mahantshetty U.M., Hoskin P, Segedin B, Potter R, Jürgenliemk-Schulz I.M. (2016) Nodal Failure After Chemoradiation and Magnetic Resonance Imaging Guided Adaptive BT in Cervical Cancer: A Subanalysis Within Embrace *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 96: Supplement p S12[online] DOI:<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2016.06.04> [Zugriff 13.03.2017].
- OutbackTrial.
<https://www.rct.org/ClinicalTrials/ProtocolTable/StudyDetails.aspx?study174>
- Peters W.A., Liu PY, Barret R, Gordon W, Stock R, Berek J.F., DiSaia P.J., Souhami L, Grigsby P, Alber D.S., (1999) Cisplatin, 5-Fluorouracil plus radiation therapy are superior to radiation therapy as adjunctive therapy in high risk, early stage carcinoma of the Zervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: Report of a Phase III inter group study. *Gynecol Oncol.* 72: 443-527
- Peters, WA, 3rd, Liu P Y, Barrett R J 2nd, Stock R J, Monk B J, Berek J S, Souhami L, Grigsby P, Gordon W Jr, Alberts D S (2000) Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early stage cancer of the Zervix. *J Clin Oncol.* 18: 1606-13.
- Popp K, Lagervariabilität des Ring-Stift- Applikators bei der Brachytherapie zur Primärbehandlung des Zervix-Karzinoms. *Dissertationsarbeit. Würzburg, Mai 2002: 15.*
- Pötter R, Haie-Meder C, Limbergen E, Barillot I, De Brabanderec M, Dimopoulou J, Dumas I, Erickson B, Langa S, Nulens A, Petrow P, Rownd J, Kirisits C (2006) Recommendations from the Gynaecological (GYN) GEC ESTRO Working Group (II): concepts and terms in 3D image-based treatment planning in Zervix cancer brachytherapy – 3D volume parameters and aspects of 3D image-based anatomy, radiation physics, radiobiology. *Radiother Oncol.* 78: 67–77.
- Pötter R, Georg P, Dimopoulos JC, Grimm M, Berger D, Nesvacil N, Georg D, Schmid M P a, Reinthaller A, Sturdza A, Kirisits C (2011) 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. *Radiother Oncol.* 100: 116–23.
- Quinten K, Hädinger U, Förg T, Claßen J (2017) Dosimetrischer Vergleich der individualisierten mit der Standarddosisverteilung bei Brachytherapie des Zervixkarzinoms. *Strahlenther Onkol (Suppl).* 193: 162-163.

- Quinten K, Förg T, Hädinger U, Claßen J (2017) Retrospektive Analyse der Behandlungsergebnisse von 38 Patientinnen mit Zervixkarzinom und interstitiell-intrakavitärer Brachytherapie mittels Vienna Applikator. *Strahlenther Onkol (Suppl)*. 193: 163.
- Ren J, Yuan W, Wang R, Wang Q, Li Y, Xue C, Yan Y, Ma X, Tan L, Liu Z (2016) Dosimetric Comparison between Three-Dimensional Magnetic Resonance Imaging-Guided and Conventional Two-Dimensional Point A-Based Intracavitary Brachytherapy Planning for Cervical Cancer. *PLoS ONE* 11: e0161932.
- Robert Koch Institut (2016) Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016, Gebärmutterhalskrebs (C53): 72-76
- Rotman M, Sedlis A, Piedmonte MR, Bundy B, Lentz SS, Muderspach LI, Zaino RJ (2006) A phase III randomized trial of postoperative pelvic irradiation in Stage IB cervical carcinoma with poor prognostic features: follow-up of a gynecologic oncology group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 65: 169-76.
- Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ, Lentz SS, Muderspach LI, Zaino RJ (1999) A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the Zervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol*. 73: 177-83.
- S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom Version 1.0-September 2014, AWMF-Registernummer 032/033OL.
- S2-Leitlinie, Prävention, Diagnostik und Therapie der HPV-Infektion und präinvasiver Läsionen des weiblichen Genital, 2008, AWMF-Registernummer Nr.015/027.
- S3-Leitlinie Prävention des Zervixkarzinoms, Konsultationsfassung Februar 2016, AWMF Registernummer 015/027 OL.
- Schiffman, M, Wentzensen N, Wacholder S, Kinney W, Gage JC, Castle PE (2011) Human papillomavirus testing in the prevention of cervical cancer. *J Natl Cancer Inst*. 103: 368-83.
- Schmid M P, Franckena M, Kirchheiner K, Sturdza A, Georg P, Dörr W, Pötter R, (2014) Distant metastasis in patients with cervical cancer after primary radiotherapy with or without chemotherapy and image guided adaptive brachytherapy *Gynecol Oncol*. 133: 256–262.
- Sewchand W, Prempre T, Patanaphan V, Whiteley N.O., Heidtman B, Scott RM (1982) Value of multi-planar CT images in interactive dosimetry planning of intracavitary therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 8: 295-301.
- Skowronek J, Zwierzchowski G, Piotrowski T (2001) Pulsed Dose Rate Brachytherapy – Description of a Method and a Review of clinical Applications. *Rep Pract Oncol Radiother*. 6: 197-202.
- Sturdza A, Pötter R, Fokdal L U, Haie-Meder C, Tan L T, Mazon R, Petric Z, Šegedin B, Jurgenliemk-Schulz I M, Nomden C, Gillham C, McArdle O, Van Limbergen E, Janssen

- H, Hoskin P, Lowe G, Tharavichitkul E, Villafranca E, Mahantshetty I U, Georg P, Kirchheiner K, Kirisits C, Tanderup K, Lindegaard J C (2016) Image guided brachytherapy in locally advanced cervical cancer: Improved pelvic control and survival in RetroEMBRACE, a multicenter cohort study. *Radiother Oncol.* 120: 428–433.
- Syrjanen KJ (1996) Spontaneous evolution of intraepithelial lesions according to the grade and type of the implicated human papillomavirus (HPV). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 65: 45-53.
- Tanderup K, Nielsen S K, Nyvang G B, Pedersen E M, Røhl L, Aagaard T, Fokdal L, Lindegaard J C (2010a) From point A to the sculpted pear: MR image guidance significantly improves tumour dose and sparing of organs at risk in brachytherapy of cervical cancer. *Radiother Oncol.* 94: 173-184.
- Tanderup K, Georg D, Poetter R, Kirisits C, Grau C, Lindegaard J (2010b). Adaptive management of cervical cancer radiotherapy. *Semin Radiat Oncol.* 20: 121–129.
- Tanderup K, Fokdal LU, Sturdza A, Haie-Meder C, Mazon R, Van Limbergen E, Jürgenliemk-Schulz I, Petric P, Hoskin P, Dörr W, Bentzen SM, Kirisits C, Lindegaard JC, Pötter R (2016a) Effect of tumor dose, volume and overall treatment time on local control after radiochemotherapy including MRI guided brachytherapy of locally advanced cervical cancer. *Radiother Oncol.* 120: 441–446.
- Tanderup K, Lindegaard JC, Kirisits C, Haie-Meder C, Kirchheiner K, De Leeuw A, Jürgenliemk-Schulz I, Van Limbergen E, Pötter R (2016b) Image Guided Adaptive Brachytherapy in Zervix cancer: A new paradigm changing clinical practice and outcome *Radiother Oncol.* 120: 365-369.
- Tharavichitkul E, Mayurasakorn S, Lorvidhaya V, Sukthomya V, Wanwilairat S, Lookaew S, Pukanhaphan N, Chitipanarux I, Galalae R (2011) Preliminary Results of Conformal Computed Tomography (CT)-based Intracavitary Brachytherapy (ICBT) for Locally Advanced Cervical Cancer: A Single Institution's Experience. *J Radiat Res.* 52: 634–640.
- Tod MC, Meredith WJ (1938) A dosage system for use in the treatment of cancer of the uterine Zervix. *Br J Radiol.* 11: 809-823.
- Tod M, Meredith WJ (1953) Treatment of cancer of the Zervix uteri, a revised Manchester method. *Br J Radiol.* 26: 252-257.
- Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A (2015) Global Cancer Statistics, 2012. *Ca Cancer J Clin* 65: 87–108.
- Vale C (2008) Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 18 randomized trials. *J Clin Oncol.* 26: 5802–12.
- Viswanathan AN, Dimopoulos J, Kirisits C, Berger D, Pötter R (2007) Computed tomography versus magnetic resonance imaging-based contouring in cervical cancer brachytherapy: Results of a prospective trial and preliminary guidelines for standardized contours. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 68: 491-498.

- Wachter-Gerstner N, Wachter S, Reinstadler E, Fellner C, Knocke T, Pötter R (2003) The impact of sectional imaging on dose escalation in endocavitary HDRbrachytherapy of cervical cancer: Results of a prospective comparative trial. *Radiother Oncol.* 68: 51-59.
- Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, Snijders PJ, Peto J, Meijer CJ, Muñoz N (1999) Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathology.* 189: 12-9.
- Walstam R (1962) Remotely-controlled afterloading radiotherapy apparatus (a preliminary report). *Phys Med Biol.* 7: 225–8.
- Whitney CW, Sause W, Bundy BN, Malfetano J.H, V. Hannigan E, Fowler W.C., Jr, Daniel L. Clarke-Pearson D.L. Jr., Liao S (1999) Randomised comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea in stage IIB/IVA in carcinoma of the Zervix. *J Clin Oncol.* 17: 1339–1348.
- Zwahlen D, Jezioranski J, Chan P, Haider M A, Cho Y B, Yeung I, Levin W, Manchul L, Fyles A, Milosevic M (2009) Magnetic resonance imaging- guided intracavitary brachytherapy for cancer of Zervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 74: 1157–1164 .

7 Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Klinik für Strahlentherapie, Radiologische Onkologie und Palliativmedizin der St. Vincentius-Kliniken Karlsruhe unter Betreuung von Herrn Prof. Dr. med. J. Claßen durchgeführt. Es handelt sich um eine externe Doktorarbeit, die in Kooperation mit der Eberhard Karls Universität Tübingen erfolgte und von Herrn Prof. Dr. med. D. Zips, ärztlicher Direktor der Klinik für Radioonkologie, unterstützt wurde. Der Teil zur physikalischen Bestrahlungsplanung wurde eigenständig mit Unterstützung durch Herrn Dr. rer. nat. U. Hädinger, leitender Medizinphysiker der Klinik für Strahlentherapie, Radiologische Onkologie und Palliativmedizin der St. Vincentius-Kliniken Karlsruhe durchgeführt. Die statistische Auswertung erfolgte eigenständig nach Anleitung durch Herrn Prof. Dr. med. J. Claßen.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Karlsruhe, den 01. März 2019

8 Danksagung

Herzlich bedanken möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. J. Claßen für die Motivation zum Dissertationsthema und die jederzeit freundliche Unterstützung mit konstruktiven Vorschlägen und wertvollen Tipps. Mein Dank gilt insbesondere auch Herrn Dr. rer. nat. U. Hädinger für die Einweisung in die physikalische Bestrahlungsplanung und die geduldige Beantwortung meiner Fragen. Ebenso möchte ich Herrn Prof. Dr. med. D. Zips für die Bereitschaft danken, als zweiter Betreuer zu fungieren. Ein ganz besonderer Dank gilt zu guter Letzt meiner Familie für ihren motivierenden Beistand, ihr Interesse an der Arbeit und das Korrekturlesen.