

Aus der Klinik und Poliklinik für Radioonkologie, Cyberknife- und Strahlentherapie
der Universität zu Köln
Direktor: Univ.-Prof. Dr. Dr. Emmanouil Fokas

Ergebnisse der primären Radiochemotherapie bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Franziska Andrea Monika Klug
aus Würzburg, Deutschland

promoviert am 11.02.2026

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln
Druckjahr 2026

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G.R. Fink

1. Gutachterin: Professorin Dr. med. S. Marnitz-Schulze
2. Gutachter: Privatdozent Dr. med. C. Domröse

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Frau Prof. Dr. med. Marnitz-Schulze
Frau Anne Adams (Institut für medizinische Statistik und Bioinformatik)

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Eine initiale Patientinnenliste, die die Patientinnennamen, Geburtsdaten und Identifikationsnummern enthielt, wurde durch Frau Prof. Dr. Marnitz-Schulze zur Verfügung gestellt. Der Datensatz, der dieser Arbeit zugrunde liegt, wurde anschließend von mir selbst anhand der im Krankenhausinformationssystem ORBIS hinterlegten Daten sowie der analogen Krankenblätter erstellt. Er beinhaltet lediglich Daten, die im Rahmen des Klinikalltags anfielen und bereits vorlagen. Die statistische Auswertung dieser Daten habe ich eigenständig mit der Statistiksoftware SPSS Version 28 für Windows durchgeführt, wobei mir Frau Adams beratend zur Seite stand.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 10.08.2025

Unterschrift:

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt zunächst meiner Doktormutter, Frau Prof. Dr. med. Marnitz-Schulze, für die Vergabe des Themas, die engagierte Betreuung dieser Arbeit sowie die vielen wertvollen Anregungen und Denkanstöße. Unsere stets angenehmen Gespräche und der persönliche Austausch bleiben mir in bester Erinnerung.

Ebenso danke ich dem gesamten Team der Strahlenklinik unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Dr. med. Fokas. Ohne die Unterstützung und Zusammenarbeit wäre die Umsetzung dieser Arbeit nicht möglich gewesen.

Mein Dank gilt außerdem Frau Adams, die mir mit ihrer fachkundigen Beratung bei statistischen Fragen stets zur Seite stand.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie, meinen Freundinnen und Freunden für ihre Geduld und Unterstützung bei der Entstehung dieser Arbeit bedanken.

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	7
1. ZUSAMMENFASSUNG	9
1.1 Hintergrund und Zielsetzung	9
1.2 Material und Methoden	9
1.3 Ergebnisse	10
1.4 Fazit	10
2. EINLEITUNG	12
2.1 Zervixkarzinom	12
2.1.1. Epidemiologie	12
2.1.2. Ätiologie und Risikofaktoren	14
2.1.3. Pathologie und Stadieneinteilung	15
2.1.4. Prävention und Früherkennung	16
2.1.5. Klinisches Bild	17
2.1.6. Diagnostik	18
2.1.7. Therapieansätze	20
2.2 Radiochemotherapie des Zervixkarzinoms	22
2.2.1. Strahlentherapie	22
2.2.2. Chemotherapie	23
2.2.3. Akut- und Spättoxizität der Radiochemotherapie	24
2.3 Hintergrund der Dissertation und Zielsetzung	25
3. MATERIAL UND METHODEN	27
3.1 Datenverarbeitung	27
3.2 Auswahl des Patientinnenkollektivs	27
3.3 Staging	30
3.3.1. Histologie und Grading	30
3.3.2. Bildgebung	30
3.3.3. Operatives Staging	30

3.3.4.	FIGO-Klassifikation	30
3.4	Therapie	31
3.4.1.	Therapieplanung	31
3.4.2.	Therapiedurchführung	32
3.4.3.	Perkutane Strahlentherapie	32
3.4.4.	Brachytherapie	33
3.4.5.	Chemotherapie	34
3.5	Nachsorge und Dokumentation von Akut- und Spättoxizität	34
3.6	Erfassung der onkologischen Ergebnisse und Definition der Endpunkte	35
3.7	Statistische Auswertung	36
3.8	Vergleich zum operativen Arm der Uterus-11 Studie	36
3.9	Ethikkommission	37
4.	ERGEBNISSE	38
4.1	Charakterisierung des Patientinnenkollektivs	38
4.1.1.	Altersverteilung	41
4.1.2.	Tumorstadium	41
4.1.3.	Histologie und Differenzierung	42
4.1.4.	Lymph- und Blutgefäßinvasion	43
4.1.5.	Lymphknoten-Status	43
4.2	Genauigkeit der radiologischen Diagnostik	45
4.3	Therapie	47
4.3.1.	Therapiemodifikationen	47
4.4	Nachbeobachtungszeit	48
4.5	Toxizität	49
4.5.1.	Akuttoxizität	49
4.5.2.	Spättoxizität	50
4.6	Onkologische Ergebnisse	51
4.6.1.	Gesamtüberleben	51
4.6.2.	Krankheitsfreies Überleben	52
4.6.3.	Analyse lokaler und lokoregionärer Kontrolle	53
4.6.4.	Fernmetastasen	54

4.6.5.	Evaluation des Therapieerfolgs mittels Zervixabrasio	55
4.7	Einfluss einzelner Risikofaktoren auf die onkologischen Ergebnisse	55
4.7.1.	Lymphknotenstatus	55
4.7.2.	Grading	56
4.7.3.	FIGO-Stadium bei Erstdiagnose	57
4.7.4.	Chemotherapiezyklen	58
4.7.5.	Body Mass Index	59
4.7.6.	Therapiedauer	60
5.	DISKUSSION	62
5.1	Diskussion der Methodik	62
5.1.1.	Vergleichbarkeit des Patientinnenkollektivs	62
5.1.2.	Therapiedurchführung und Therapiequalität	63
5.1.3.	Nachsorgeverfahren und Stellenwert der Zervixabrasio	65
5.1.4.	Studiendesign und statistische Methoden	66
5.1.5.	generelle Limitationen	67
5.2	Diskussion der onkologischen Ergebnisse	68
5.2.1.	Gesamtüberleben und krankheitsfreies Überleben	68
5.2.2.	Lokale und lokoregionäre Kontrolle	69
5.2.3.	Auftreten von Fernmetastasen	71
5.2.4.	Einfluss des Nodalstatus	72
5.2.5.	Einfluss des Gratings	74
5.2.6.	Einfluss des FIGO-Stadiums bei Erstdiagnose	74
5.2.7.	Einfluss der Therapiedauer	76
5.2.8.	Einfluss des Body Mass Index	76
5.2.9.	Einfluss der Chemotherapiezyklen	77
5.3	Verträglichkeit der Therapie	79
5.4	Vergleich zum operativen Arm der Uterus-11 Studie	81
5.5	Ausblick	84
6.	LITERATURVERZEICHNIS	85
7.	ANHANG	95
7.1	Abbildungsverzeichnis	95
7.2	Tabellenverzeichnis	96

Abkürzungsverzeichnis

AUC	Area under the curve
BMI	Body Mass Index
BT	Brachytherapie
bspw.	beispielsweise
bzw.	beziehungsweise
Ca	Karzinom
CHT	Chemotherapie
CIN	Zervikale intraepitheliale Neoplasie
CTV	Clinical Target Volume
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ED	Erstdiagnose
ESGO	European Society of Gynecological Oncology
ESP	European Society of Pathology
ESTRO	European Society for Radiotherapy and Oncology
EQD2	Äquivalente Dosis in 2-Gy-Fractionen
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
G1-G3	Differenzierungsgrade 1-3
GEC-ESTRO	Groupe Européen de Curiethérapie – European Society for Radiotherapy and Oncology
ggf.	gegebenenfalls
Gy	Gray
HDI	Human Development Index
HPV	Humanes Papillomavirus
ICRU	International Commission on Radiation Units and Measurements
IG-IMRT	Image guided intensity modulated radiotherapy
IQR	Interquartile range
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
MRT	Magnetresonanztomographie
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PTV	Planning Target Volume beziehungsweise Planungszielvolumina
Q1	1. Quartil

Q3	3. Quartil
RCHT	Radiochemotherapie
RKI	Robert-Koch-Institut
RT	Radiotherapie
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SD	Standardabweichung (standard deviation)
STIKO	Ständige Impfkommission
TNM	Tumor-Node-Metastasis
u. a.	unter anderem
UICC	Union for International Cancer Control
UNDP	United Nations Development Programme
v. a.	vor allem

1. Zusammenfassung

1.1 Hintergrund und Zielsetzung

Als vierthäufigste Krebserkrankung bei Frauen stellt das Zervixkarzinom in vielen Teilen der Welt weiterhin eine große medizinische Herausforderung dar.¹ Besonders für Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom bleiben die Therapieergebnisse, mit in der Literatur variierenden Angaben für das krankheitsfreie 5-Jahres-Überleben von rund 52% bis 72%,²⁻⁶ häufig unzufriedenstellend.⁷ Diese Resultate verdeutlichen die Notwendigkeit neuer Therapieoptionen beziehungsweise einer Verbesserung bereits bestehender Behandlungsmethoden und deren Verträglichkeit.⁷

In dieser Arbeit wurden die onkologischen Ergebnisse sowie die therapieassoziierten Nebenwirkungen von Patientinnen mit der Diagnose eines lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinoms ausgewertet, die eine kombinierte Radiochemotherapie als primären Therapieansatz erhalten haben. Ziel war es, anhand dieser Analyse potenzielle Risikofaktoren für ein schlechteres Outcome der Patientinnen zu identifizieren und mögliche Limitationen in der Therapiedurchführung aufzuzeigen. Gleichzeitig erfolgte eine Einordnung der Ergebnisse dieser Arbeit in den Kontext der randomisierten Uterus-11-Studie.^{6,8} Dazu wurden unter anderem die Ergebnisse der radiologischen Diagnostik mit den Ergebnissen des operativen Stagings des vorliegenden Patientinnenkollektivs verglichen. Anhand dessen sollten Ansatzpunkte für eine Therapieoptimierung entwickelt werden, die Bestandteil zukünftiger Forschungsvorhaben sein könnten.

1.2 Material und Methoden

In dieser monozentrischen, retrospektiven Arbeit wurden die Daten von 43 Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO) 2009 IB1/IB2/IIA, nodal positiv oder bei Vorliegen mehrerer Risikofaktoren; FIGO 2009 IIB-IVA unabhängig vom Lymphknotenbefall; Stadium IVB mit paraaortalem Lymphknotenbefall ohne Organbefall) ausgewertet, die zwischen 2017 und 2019 eine primäre Radiochemotherapie (wöchentliche, platinhaltige Chemotherapie mit 40mg/m² Körperoberfläche für fünf Wochen begleitend zur externen Radiatio sowie anschließende intrazervikale Brachytherapie) an der Uniklinik Köln erhalten haben. Von Interesse waren dabei vorrangig das Gesamt- und krankheitsfreie Überleben, die lokale und lokoregionäre Kontrolle sowie die therapieassoziierte Toxizität. Zur Auswertung patientinnen- und therapiebezogener Daten wurden Methoden der deskriptiven Statistik angewandt. Die Überlebenszeitanalysen erfolgten mithilfe der Kaplan-Meier-Methode. Ferner wurde der Einfluss verschiedener Variablen auf das krankheitsfreie Überleben mittels Log-Rank Test

geprüft. Die deskriptive Statistik sowie die Untersuchung von Ereigniszeitdaten erfolgte mit dem Programm SPSS (Version 28 für Windows).

1.3 Ergebnisse

Die geschätzte mediane Follow-up Zeit nach Schemper und Smith lag bei 29,59 Monaten (95%-KI = 25,01-34,17). Die geschätzte 3-Jahres-Gesamtüberlebensrate betrug 80,3%, das geschätzte krankheitsfreie 3-Jahres-Überleben 60,8%. Neun Patientinnen erlitten ein lokales oder lokoregionäres Rezidiv der Erkrankung. Bei acht Patientinnen wurde im Verlauf eine Fernmetastasierung diagnostiziert. Für Patientinnen mit mindestens fünf vollständigen Zyklen Chemotherapie konnte ein statistisch signifikanter Vorteil im krankheitsfreien Überleben gegenüber Patientinnen mit weniger als fünf Chemotherapie-Zyklen festgestellt werden. Für die übrigen getesteten Variablen ergab sich kein signifikanter Unterschied im krankheitsfreien Überleben der jeweiligen Subgruppen.

Während die Daten im Bereich der Akuttoxizität nahezu lückenlos waren, fehlten die Angaben zur Spättoxizität bei rund 19% der Patientinnen vollständig. Es zeigten sich keine Fälle einer höhergradigen (Grad 3 und 4 nach den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE))⁹ Akut- oder Spättoxizität und somit eine insgesamt gute Therapieverträglichkeit.

Die mediane Therapiedauer lag bei 52 Tagen (38-223d, Q1=47, Q3=67). Alle Patientinnen erhielten eine externe Radiatio, 95% der Patientinnen zudem eine anschließende Brachytherapie. Zwei Patientinnen erhielten ein individuelles Therapiekonzept mit vorausgehender Induktionschemotherapie. Von den übrigen Patientinnen erhielten rund 93% mindestens vier Chemotherapie-Zyklen im Rahmen ihrer kombinierten Radiochemotherapie. Orientiert man sich beispielsweise an Smith et al. oder Viswanathan et al., wurden damit wichtige Kriterien einer adäquaten Therapiequalität erfüllt.^{10,11}

1.4 Fazit

Die beiden relevantesten Limitationen dieser Arbeit stellen die kleine Stichprobengröße und das retrospektive Studiendesign dar. Aufgrund eines hohen Maßes an Therapiequalität konnten trotz dieser Einschränkungen Ergebnisse erzielt werden, die durchaus mit denen größerer Studien zum selben Thema vergleichbar sind.

Die Datenauswertung ergab zudem, dass in der vorliegenden Kohorte die Applikation von mindestens fünf Zyklen Chemotherapie im Vergleich zu weniger als fünf Zyklen mit einem statistisch signifikanten Vorteil im krankheitsfreien Überleben assoziiert war. Um diese These zu verifizieren und eine Übertragbarkeit auf eine größere Patientinnenpopulation zu ermöglichen, wäre eine Überprüfung anhand größerer prospektiver Studien erforderlich.

Im Rahmen dieser Arbeit zeigte sich außerdem, dass sich die Umsetzung einer langfristigen und standardisierten Dokumentation therapieassoziierter Nebenwirkungen in der Praxis häufig als schwierig erweist. Eine hohe therapiebedingte Toxizität kann Auslöser für eine

Dosisreduktion der systemischen Therapie, eine Therapieverzögerung oder einen vorzeitigen Therapieabbruch sein und mit einer ungünstigeren Prognose einhergehen.¹²⁻¹⁴ Die Etablierung einer systematischen Dokumentation der therapieassoziierten Akut- und Spättoxizität scheint daher essenziell, um auf dieser Basis zukünftige Therapieoptimierungen vornehmen zu können.

2. Einleitung

2.1 Zervixkarzinom

2.1.1. Epidemiologie

Beim Zervixkarzinom handelt es sich um eine maligne Neoplasie des weiblichen Genitaltrakts, an der in Deutschland im Jahr 2020 etwa 4.640 Frauen erkrankten, entsprechend einer altersstandardisierten Inzidenzrate von 9,5 pro 100.000 Personen.¹⁵ Nach dem Mammakarzinom, dem Endometrium- und dem Ovarialkarzinom repräsentiert das Zervixkarzinom damit die vierthäufigste, gynäkologische Tumorerkrankung hierzulande.¹⁵⁻¹⁸ Die Mortalität für das Jahr 2020 wurde vom Robert Koch-Institut mit einer altersstandardisierten Sterberate von 2,4 pro 100.000 angegeben, demnach versterben in Deutschland aktuell etwa 1.546 Frauen pro Jahr an Gebärmutterhalskrebs.¹⁵

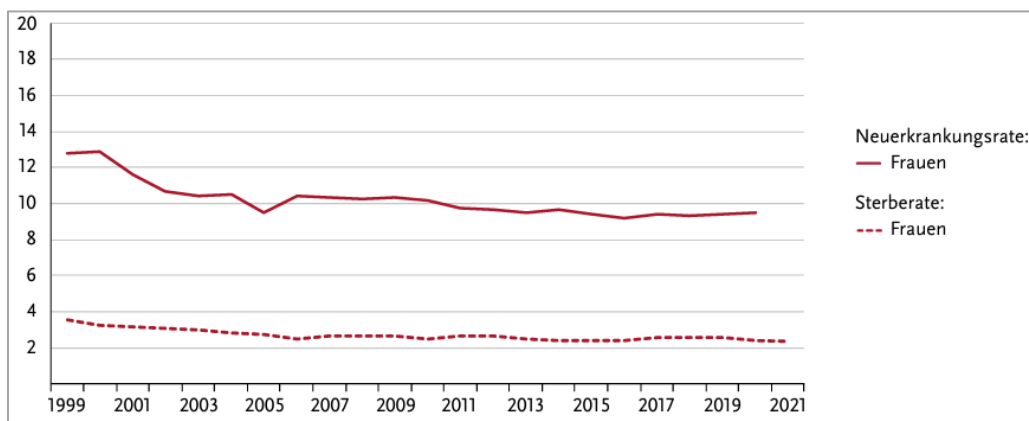


Abbildung 1: Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten, ICD-10 C53, Deutschland 1999-2020/2021 je 100.000 (alter Europastandard)

Quelle: Krebs in Deutschland für 2019/2020. 14. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2023.¹⁵

Abdruck mit freundlicher Genehmigung des Zentrums für Krebsregisterdaten am Robert Koch-Institut.

Betrachtet man die Neuerkrankungsrate in Deutschland im Vergleich zur Rate anderer europäischer Länder, so befindet sich diese im mittleren Bereich. Global gesehen sind die Inzidenzraten für Europa insgesamt im unteren Drittel angeordnet.¹⁷ Weltweit entfielen im Jahr 2018 schätzungsweise 6,9% aller Krebsneuerkrankungen bei Frauen auf das Zervixkarzinom, entsprechend einer Inzidenz von 13,1 pro 100.000 bzw. einer Gesamtzahl von 569.847 Frauen.¹⁹ Die weltweite altersstandardisierte Mortalität im selben Jahr betrug 6,9 pro 100.000.^{19,20} Die höchste Rate an Neuerkrankungen fand sich mit über 40 pro 100.000 im südlichen sowie östlichen Afrika, die niedrigste Rate mit weniger als 5 pro 100.000 im westlichen Asien.^{19,20}

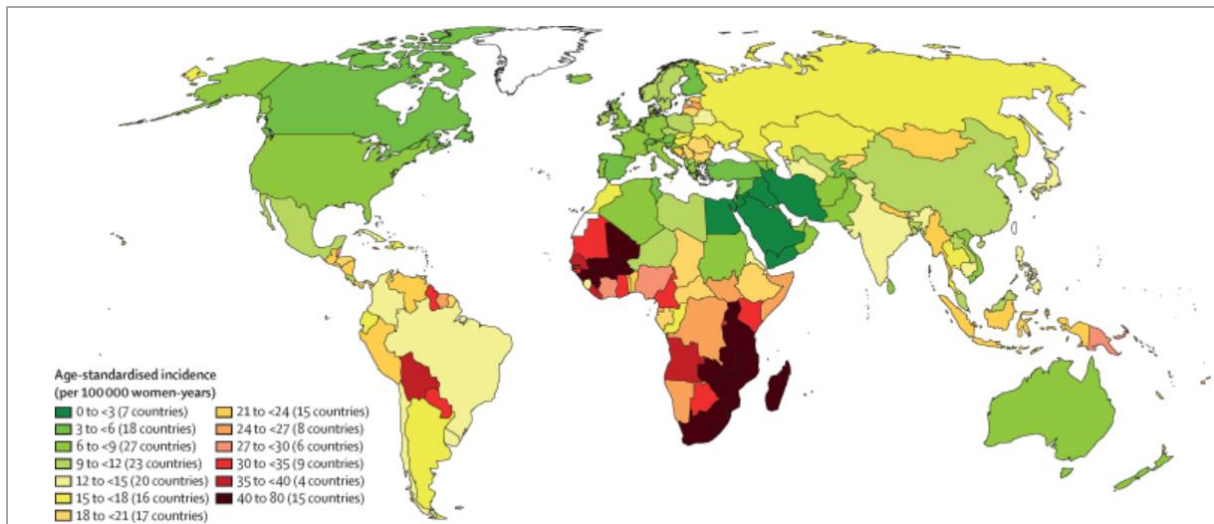


Abbildung 2: „Geographical distribution of world age-standardised incidence of cervical cancer by country, estimated for 2018“ (<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7025157/figure/fig1/>)

Quelle: Arbyn M, Weiderpass E, Bruni L, et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. *Lancet Glob Health* 2020.¹⁹

Veröffentlicht unter der Creative-Commons-Lizenz CC BY 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Von Bedeutung ist in der Epidemiologie des Zervixkarzinoms außerdem der Human Development Index (HDI) der jeweiligen Region, eine vom United Nations Development Programme (UNDP) entwickelte Messzahl für den Entwicklungsstand eines Landes.^{20,21} So ist in Ländern mit mittlerem bis niedrigem HDI das Zervixkarzinom hinsichtlich Inzidenz und Mortalität von Krebserkrankungen bei Frauen an zweiter Stelle angesiedelt, direkt hinter dem Mammakarzinom. In Gegenden mit hohem oder sehr hohem HDI hingegen findet sich das Zervixkarzinom bei den Inzidenzen lediglich an sechster Stelle.²⁰ Die Mortalität liegt in Ländern mit niedrigem und mittlerem HDI bei etwa 12 pro 100.000 Frauen und ist damit nahezu viermal so hoch wie in Regionen mit hohem oder sehr hohem HDI.²⁰ Ursächlich für diese hohe geographische Varianz scheinen Unterschiede in der Exponiertheit gegenüber bekannten Risikofaktoren sowie im Zugang zu qualifizierter Prävention, Impfung und Therapie zu sein.¹⁹ Es ist davon auszugehen, dass die sich verbessernden Impfraten gegen humane Papillomaviren (HPV) und die Umstellung der Früherkennung auf ein HPV-basiertes Vorgehen in Zukunft zu einer weiteren Reduktion der Neuerkrankungsraten invasiver Zervixkarzinome in Gegenden mit einem hohen HDI beitragen werden. Die Schere zwischen entwickelten Ländern und ärmeren Regionen könnte sich so noch weiter öffnen.

Das mittlere Erkrankungsalter für das invasive Zervixkarzinom liegt in Deutschland bei 53 Jahren.¹⁵ Im Rahmen von Früherkennungsprogrammen werden präinvasive Vorstufen deutlich früher diagnostiziert, das Durchschnittsalter zum Diagnosezeitpunkt liegt hier etwa 20 Jahre

niedriger.^{16,18,22} Insgesamt erkranken am Zervixkarzinom häufiger junge Frauen, insbesondere im Vergleich zu anderen gynäkologischen Tumoren wie dem Korpus- und Ovarialkarzinom.¹⁷

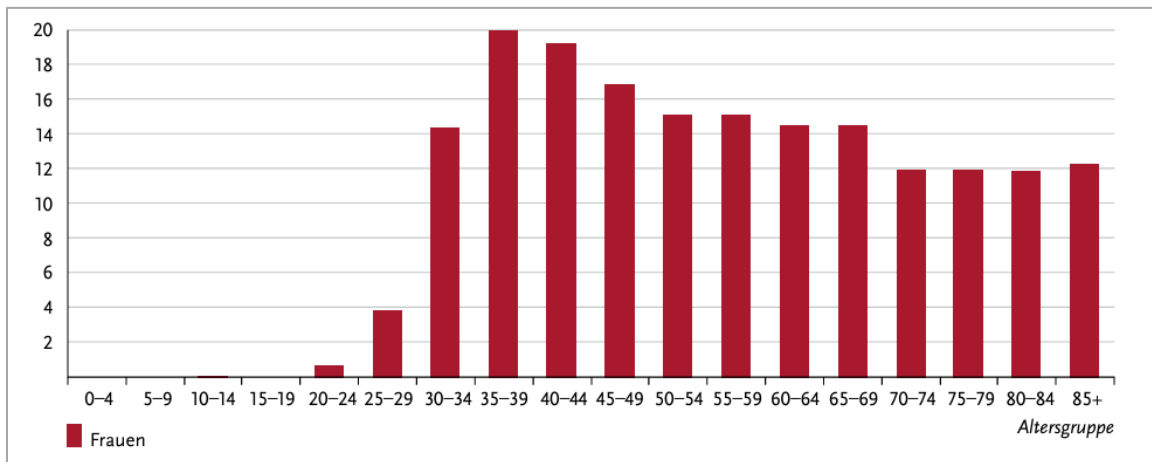


Abbildung 3: Altersspezifische Neuerkrankungsraten, ICD-10 C53, Deutschland 2019-2020; je 100.000

Quelle: Krebs in Deutschland für 2019/2020. 14. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2023.¹⁵

Abdruck mit freundlicher Genehmigung des Zentrums für Krebsregisterdaten am Robert Koch-Institut.

2.1.2. Ätiologie und Risikofaktoren

Eine Infektion mit HPV kann in über 95% der Patientinnen mit invasivem Zervixkarzinom nachgewiesen werden und repräsentiert damit den wichtigsten ätiologischen Risikofaktor.^{17,23} Hinsichtlich ihrer Kanzerogenität werden bei HPV sogenannte low-risk und high-risk Typen unterschieden, von denen für die Entstehung des Zervixkarzinoms die high-risk Typen 16,18,31,33,35,45,51,52,56,58,59,68 und 73 die größte Relevanz haben.²³

Weitere bedeutsame Einflussfaktoren in der Karzinogenese sind u. a. der frühe Beginn sexueller Aktivität, häufig wechselnde Geschlechtspartner oder -partnerinnen, eine hohe Zahl an Geburten, Infektionen mit sexuell übertragbaren Krankheiten sowie die Langzeiteinnahme oraler Kontrazeptiva.²⁴⁻²⁶ Auch bei Patientinnen mit angeborener oder erworbener Immunschwäche besteht ein erhöhtes Erkrankungsrisiko.^{25,27}

In Bezug auf das Risikopotential des Faktors Nikotinabusus konnte ein Unterschied in den verschiedenen histopathologischen Subtypen festgestellt werden. Während Tabakkonsum mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung eines Plattenepithelkarzinoms der Zervix einhergeht, hat sich diese Assoziation für die Gruppe der Adenokarzinome nicht bestätigt.^{24,26}

2.1.3. Pathologie und Stadieneinteilung

Den häufigsten histologischen Subtyp des Zervixkarzinoms stellt mit circa 80% das Plattenepithelkarzinom dar, gefolgt vom Adenokarzinom mit knapp 20%.^{24,28} Weitaus seltener sind andere Entitäten wie bspw. adenosquamöse, klarzellige oder neuroendokrine Karzinome.²⁸ Hinsichtlich der Histologie des Zervixkarzinoms ist ein deutlicher prozentualer Anstieg der Adenokarzinome über den Zeitraum der letzten 20 Jahre zu verzeichnen.^{28,29}

Als Prädilektionsstelle für die Entstehung zervikaler Karzinome sowie deren Vorstufen gilt die Transformationszone, der Bereich zwischen dem Plattenepithel der Ektozervix und dem Zylinderepithel der Endozervix.³⁰ Das Adenocarcinoma in situ entspricht einer Präneoplasie des Adenokarzinoms, während die zervikale intraepitheliale Neoplasie (CIN) einer Vorstufe des Plattenepithelkarzinoms gleichkommt.³⁰ Bei letzterer werden drei verschiedene Schweregrade CIN I – III unterschieden, von denen einzig die Stufe CIN III eine obligate Präkanzerose darstellt, Grad I und II hingegen gelten als potenziell reversibel.³⁰

Zur Stadieneinteilung des Zervixkarzinoms werden verschiedene Klassifikationssysteme herangezogen. Die Einordnung in die von der Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO) entwickelte Klassifikation erfolgt anhand von Ergebnissen der klinischen Diagnostik.³¹ Bei der Tumor-Node-Metastasis (TNM) Klassifikation der Union for International Cancer Control (UICC) handelt es sich um eine histopathologisch basierte Einteilung, welche anhand mehrerer Kriterien die anatomische Ausbreitung des Tumors definiert. Betrachtet werden die lokale Ausbreitung des Primärtumors (T), der Befall regionärer Lymphknoten (N) sowie das Vorhandensein von Fernmetastasen.^{32,33} In Bezug auf die Klassifikation des Zervixkarzinoms zeigen sich die beiden Systeme weitestgehend kongruent.³³

Im Jahr 2018 veröffentlichte die FIGO eine überarbeitete Klassifikation für das Zervixkarzinom, welche insbesondere weitere diagnostische Methoden berücksichtigt.³⁴⁻³⁶ Während die Klassifikation von 2009 hauptsächlich auf den Befunden des klinischen Stagings basiert, integriert die aktuellere Version die Ergebnisse moderner bildgebender und operativer diagnostischer Verfahren.²⁸ Sie unterscheidet darüber hinaus zwischen pelvinen und paraaortalen Lymphknotenmetastasen und ermöglicht so eine präzisere Integration der histopathologischen Befunde bei der Bestimmung des Tumorstadiums.³⁵ Ein Großteil der in dieser Arbeit verwendeten Literatur basiert noch auf der alten Klassifikation, weshalb auf die Details der Klassifikation von 2018 an dieser Stelle nicht näher eingegangen werden soll.

Tabelle 1: Stadieneinteilung des Zervixkarzinoms nach TNM und FIGO (2009)

TNM-Klassifikation	FIGO-Stadien (Definition von 2009)	Tumorausbreitung
TX	-	Keine Beurteilung möglich
T0	-	Keine Tumorzellen nachweisbar
Tis	-	(Adeno-) Carcinoma in situ, präinvasive Läsionen
T1	I	Tumor auf Zervix begrenzt
T1a	IA	Mikroinvasive Läsion
T1a1	IA1	Stromainvasion ≤ 3mm tief und ≤ 7mm breit
T1a2	IA2	Stromainvasion > 3-5mm tief und ≤ 7mm breit
	IB	Makroinvasiver Tumor (auf Zervix beschränkt) oder mikroinvasive Läsion > T1a2 / FIGO IA2
T1b1	IB1	Stromainvasion ≤ 4cm im größten Durchmesser
T1b2	IB2	Stromainvasion > 4cm im größten Durchmesser
T2	II	Tumorausbreitung über Uterus hinaus ohne Infiltration von Beckenwand / unterem Vaginaldrittel
T2a	IIA	Tumorausbreitung in Vagina (obere zwei Drittel) ohne Parametriumbefall
T2a1	IIA1	Stromainvasion ≤ 4cm im größten Durchmesser
T2a2	IIA2	Stromainvasion > 4cm im größten Durchmesser
T2b	IIB	Tumorausbreitung in Parametrien ohne Beckenwandbefall
T3	III	Ausbreitung in Beckenwand / unteres Vaginaldrittel oder Tumor verursacht Hydronephrose / „stumme Niere“
T3a	IIIA	Tumorausbreitung in unteres Vaginaldrittel ohne Beckenwandbefall
T3b	IIIB	Tumorausbreitung in Beckenwand und/oder Verursachung einer Hydronephrose / „stummen Niere“
pN1/pM1	IVa	Pelvine und/oder paraaortale Lymphknotenmetastasen
T4	IV	Tumor infiltriert Blase/Rektum und/oder breitet sich über kleines Becken hinaus aus
	IVA	Tumor infiltriert Blase/Rektum und/oder breitet sich über kleines Becken hinaus aus
M1	IVB	Fernmetastasen (inkl. Paraaortale Lymphknotenmetastasen)

Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an die S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom.²⁸

2.1.4. Prävention und Früherkennung

Da die Frühstadien des Zervixkarzinoms meist klinisch inapparent bleiben, kommt den Vorsorgeuntersuchungen zur Früherkennung in der Diagnostik und Therapie der Erkrankung eine besonders große Bedeutung zu.³⁰ In Deutschland haben daher alle Frauen ab dem Alter von 20 Jahren, im Rahmen des durch den gemeinsamen Bundesausschuss gesetzlich geregelten Programms zur Krebsfrüherkennung, einmal jährlich das Anrecht auf eine kostenfreie Vorsorgeuntersuchung. Diese beinhaltet neben gezielter Anamnese, gynäkologischer Untersuchung und Spiegeleinstellung der Portio auch die Entnahme von zellulärem Abstrichmaterial der Portiooberfläche sowie aus dem Zervikalkanal.³⁷ Zur Einordnung in die PAP-Klassifikation nach Münchner Nomenklatur erfolgt im Anschluss die

zytologische Untersuchung des gewonnenen Materials sowie dessen Färbung nach Papanicolaou.³⁸

Tabelle 2: Münchner Nomenklatur III für die gynäkologische Zytodiagnostik der Zervix

PAP-Gruppe	Definition/Befunde
0	Unzureichendes Material
I	Unauffällige Befunde
II-a	Unauffällige Befunde bei auffälliger Anamnese
II-p / II-g / II-e	Befunde mit eingeschränkt protektivem Wert
III	Unklare bzw. zweifelhafte Befunde
IIID	Dysplasiebefunde mit größerer Regressionsneigung (analog CIN 1 / CIN 2)
IV	Unmittelbare Vorstadien des Zervixkarzinoms (u. a. CIN 3)
V	Malignome

Quelle: eigene Darstellung in Anlehnung an Griesser et al.³⁹

Seit 2020 ist für Frauen ab 35 Jahren in Deutschland außerdem die HPV-basierte Früherkennung Teil der gesetzlichen Vorsorge. Dieser HPV-Test wird in Kombination mit einer zytologischen Untersuchung (PAP-Test) alle drei Jahre angeboten. Alternativ oder zusätzlich können Frauen im Alter von 30 bis 65 Jahren auch einen isolierten HPV-Test alle fünf Jahre durchführen lassen oder alle drei Jahre eine zytologische Untersuchung. So besteht für Frauen mit persistierender HPV-Infektion - und dem damit einhergehenden erhöhten Risiko für die Entwicklung von Präkanzerosen und invasiven Karzinomen - die Möglichkeit einer intensivierten Vorsorge. Für jüngere Frauen bleibt, wegen der höheren Prävalenz der HPV-Infektionen, das PAP-basierte Vorgehen bestehen.

Als vorrangiges Ziel in der Primärprävention des Zervixkarzinoms und seiner Vorstufen gilt die Vermeidung einer Infektion mit HPV, insbesondere mit den high-risk Typen 16 und 18. Zu diesem Zweck hat sich seit einigen Jahren die Impfung gegen bestimmte HPV-Subtypen etabliert.^{22,28} Die Ständige Impfkommission (STIKO) des Robert-Koch-Instituts (RKI) empfiehlt seit 2007 für Mädchen im Alter von neun bis 14 Jahren die Grundimmunisierung mit zwei Impfdosen im Abstand von mindestens fünf Monaten; unter bestimmten Umständen kann eine dritte Impfdosis notwendig sein.⁴⁰ Seit 2018 besteht auch für Jungen im Alter von neun bis 14 Jahren eine offizielle Impfempfehlung.⁴¹

2.1.5. Klinisches Bild

Je nach klinischer Präsentation in der gynäkologischen Untersuchung werden zwei Wachstumsformen des Zervixkarzinoms unterschieden. Beim sogenannten exophytischen Wachstum wölbt sich der Tumor blumenkohlartig in die Vagina vor, während das Karzinom beim endophytischen Wachstum infiltrativ in die Zervixwand bzw. nach endozervikal

einwächst.⁴² Insbesondere letztere Tumoren zeigen sich oft erst spät makroskopisch erkennbar und erschweren so die Diagnosestellung in der klinischen Untersuchung.⁴² Insgesamt tritt das Zervixkarzinom häufig erst in fortgeschrittenen Krankheitsstadien klinisch in Erscheinung, während die zugehörigen Präkanzerosen lange asymptomatisch bleiben. Mögliche Symptome können initial vor allem Metrorrhagien, Kontaktblutungen oder vaginaler Fluor sein.^{30,42} Mit Fortschreiten der Erkrankung kommt es zur kontinuierlichen Ausbreitung des Tumors in parametranes und paravaginales Gewebe. Bei weiterer Progression kann außerdem eine Infiltration von Nachbarorganen wie Rektum und Harnblase durch das Zervixkarzinom auftreten, mit konsekutiver vesikulo- oder rektovaginaler Fistelbildung.^{42,43} Zu den Spätsymptomen des Zervixkarzinoms zählen des Weiteren schwere Blutungen mit daraus resultierender Anämie, Stauungserscheinungen und Schmerzen der unteren Extremität bei Invasion des Plexus lumbosacralis sowie ein Harnstau durch Ureterstenosen bis hin zu einem postrenalen Nierenversagen.^{42,43}

2.1.6. Diagnostik

Die Diagnosestellung und anschließende Stadiendefinition stellen die Grundlage für die Therapieentscheidung bei Zervixkarzinom-Patientinnen dar.²⁸

Die primären Bestandteile der Diagnostik sind dabei überschneidend mit den Früherkennungsmaßnahmen des Zervixkarzinoms, wie sie auch in den gesetzlichen Krebsvorsorge-Richtlinien verankert sind. Dazu zählt die gynäkologische Untersuchung, eine zytologische Untersuchung sowie ab dem 35. Lebensjahr eine HPV-Testung.²⁸ Sollten sich hier höhergradige Zellatypien zeigen, wird empfohlen, die Diagnostik um eine Differentialkolposkopie mit gezielter Probenentnahme zu erweitern. In bestimmten Fällen kann auch die Konisation bzw. Exzision einer Läsion zu diagnostischen oder therapeutischen Zwecken erforderlich werden.²⁸ Anschließend erfolgt eine histopathologische Untersuchung des gewonnenen Materials. Die Zuteilung des FIGO-Stadiums geschieht klinisch und gibt gemeinsam mit dem histologischen Befund die folgenden diagnostischen Schritte vor.²⁸ Die aktualisierte FIGO-Klassifikation aus dem Jahr 2018 ermöglicht darüber hinaus erstmals auch die Integration von histologischen Untersuchungsergebnissen sowie Ergebnissen der Bildgebung in das klinische Staging.⁴⁴

In der weiteren Diagnostik des Zervixkarzinoms sind insbesondere verschiedene bildgebende Verfahren von Bedeutung. Die Sonographie findet speziell in frühen Krankheitsstadien Verwendung und liefert zu diesem Zeitpunkt ähnlich präzise Ergebnisse wie die Magnetresonanztomographie (MRT).⁴⁵⁻⁴⁷ Neben der transvaginalen/transrektalen Sonographie zur Beurteilung der lokalen Tumorausbreitung sollte auch eine Sonographie beider Nieren erfolgen, um tumorös bedingte Harnabflussstörungen auszuschließen.²⁸

In fortgeschritteneren Krankheitsstadien (FIGO IB2-III) wird die Durchführung einer MRT des Beckens zur Bewertung der örtlichen Tumorausdehnung, der Infiltrationstiefe und der Lagebeziehung zu benachbarten Organen empfohlen.^{28,48,49} Verglichen mit der klinischen Untersuchung ergibt sich durch Miteinbeziehung einer MRT des Beckens in die Diagnostik ein deutlicher Vorteil in der Detektion höherer Krankheitsstadien (> FIGO IIB) und der parametranen Invasion.⁵⁰ In einer Metaanalyse aus dem Jahr 2013 bspw. wird die gepoolte Sensitivität zur Detektion einer Parametrieninfiltration für die MRT mit 84% (95 % KI 76–90%) mehr als doppelt so hoch angegeben wie für die klinische Untersuchung mit lediglich 40% (95 % KI 25–58%). Für das Erkennen fortgeschrittener Krankheitsstadien zeigten sich ähnliche Ergebnisse.⁵⁰

Zur Beurteilung der gesamten Tumorausbreitung sowie zur Identifikation potenzieller Fernmetastasen sollten Patientinnen mit einem histologisch gesicherten FIGO-Stadium \geq IB2 eine Computertomographie (CT) von Thorax, Abdomen und Becken erhalten.²⁸ Falls die Durchführung einer MRT bei Patientinnen der FIGO-Stadien IB2-III sowie IVA aus technischen Gründen nicht möglich ist, sollte auch die Einschätzung der lokalen Tumorausbreitung anhand dieser Staging-CT erfolgen.^{28,51}

Ein wichtiger prognostischer Faktor in der Therapie des Zervixkarzinoms ist das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen, weshalb deren Detektion im Rahmen des Stagings von großer Bedeutung ist.⁶ Insbesondere die Identifikation paraaortaler Lymphknotenmetastasen, die bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom nicht selten auftreten, ist dabei entscheidend für die weitere Therapieplanung und die Festlegung der Zielvolumina.⁶

Welches diagnostische Verfahren sich dazu jedoch am ehesten eignet, wird in der Literatur kontrovers diskutiert.^{28,52} In den letzten Jahren hat insbesondere das operative Staging an Bedeutung gewonnen.²⁸ Es erlaubt eine genauere Einschätzung der lokalen Tumorausbreitung sowie des Befalls von Lymphknoten und Peritoneum und ermöglicht so eine präzisere Zuordnung des Tumorstadiums.²⁸

In der Uterus-11 Studie bspw. führte eine laparoskopische Staginguntersuchung vor Therapiebeginn bei 33% der betrachteten Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom zur Zuordnung eines höheren Tumorstadiums und damit teilweise zu Veränderungen im Therapieplan.^{6,53} Ein Vorteil des operativen Stagings gegenüber dem klinischen Staging bezüglich des krankheitsfreien Überlebens bestätigte sich in selbiger Studie lediglich für Patientinnen mit FIGO-Stadium IIB.⁶ Lai et al. hingegen beschrieben das operative Staging in ihrer Arbeit sogar als nachteilig gegenüber dem klinischen Staging und stellten die Studie in Folge dessen frühzeitig ein.⁵⁴

Ein weiterer Ansatz zur Diagnostik von Lymphknotenmetastasen im Rahmen der Staginguntersuchung ist die Durchführung einer Positronen-Emissions-Tomographie (PET) /-CT. Da die Datenlage bezüglich des Stellenwerts dieser Untersuchung nicht eindeutig ist, sprach sich die deutsche Leitlinienkommission in der aktuellen S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom gegen eine allgemeingültige Empfehlung zur PET-CT-Diagnostik in der Primärsituation aus.²⁸ In Deutschland bleibt die prätherapeutische PET-CT somit zunächst Ausnahmefällen vorbehalten.²⁸ In den Richtlinien der European Society of Gynecological Oncology (ESGO), der European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO) und der European Society of Pathology (ESP) aus dem Jahr 2023 hingegen wird die Durchführung einer PET-CT für Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Tumorstadium sowie vor einer Radiochemotherapie (RCHT) in kurativer Absicht empfohlen.⁴⁹

2.1.7. Therapieansätze

Ziel der Therapie ist die Erzielung eines bestmöglichen onkologischen Ergebnisses bei gleichzeitig minimaler therapieassoziiierter Toxizität. In der Therapie des Zervixkarzinoms stehen dazu verschiedene operative Verfahren sowie eine Vielzahl strahlentherapeutischer und medikamentöser Behandlungsansätze zur Verfügung. Die Definition eines stadiengerechten Behandlungsstandards gestaltet sich aufgrund der uneinheitlichen Klassifikationssysteme schwierig, so dass die Entscheidung für eine bestimmte Therapie interdisziplinär für jede Patientin individuell getroffen werden sollte.²⁸ Faktoren, die zusätzlich bei der Entscheidungsfindung berücksichtigt werden sollten, sind u. a. der Allgemeinzustand der Patientin, individuelle Risikofaktoren, potentielle Kurz- und Langzeitfolgen der jeweiligen Therapieform, die aktuellen Lebensumstände sowie ein ggf. vorhandener Kinderwunsch.²⁸

Primärtherapie

Generell erfolgt die Primärtherapie stadienadaptiert, wobei die operativen Verfahren in Deutschland eher in den Frühstadien zur Anwendung kommen. Die primäre, kombinierte RCHT hingegen findet ihren Einsatz eher in fortgeschritteneren Stadien (\geq FIGO IIB), beim histologischen Nachweis bestimmter Risikofaktoren unter Umständen auch früher.²⁸

Gemäß der aktuellen S3-Leitlinie zur Therapie des Zervixkarzinoms setzt sich die RCHT aus einer perkutanen Radiatio des Primärtumors sowie der pelvinen Lymphknoten, kombiniert mit einer Cisplatin-haltigen Chemotherapie (CHT) zusammen. Im Anschluss erfolgt ggf. eine ergänzende intrazervikale Brachytherapie (BT).²⁸ Auf den primären Therapieansatz der RCHT wird an späterer Stelle dieser Arbeit detailliert eingegangen.

Die Möglichkeiten im Bereich der operativen Therapie sind zahlreich und orientieren sich unter anderem an der Größe des Tumors und den Präferenzen der Patientin (z.B. Kinderwunsch). Zu den operativen Verfahren zählen beispielsweise die Konisation für sehr frühe Befunde, die Trachelektomie bei bestehendem Kinderwunsch oder die einfache Hysterektomie.^{55,56} Die klassische Variante der primär operativen Therapie repräsentiert nach wie vor die radikale Hysterektomie, die bezüglich ihrer lateralen Extension nach verschiedenen Klassifikationen beschrieben werden kann. Die totale mesometriale Resektion stellt dabei eine Sonderform der radikalen Hysterektomie dar.⁵⁷ Die Verwendung laparoskopischer bzw. robotischer Techniken im Rahmen der Hysterektomie hatte durch die Publikation der LACC-Studie einen unerwarteten Rückschlag erlitten, nachdem die Studie für die minimal invasiven Techniken schlechtere onkologische Ergebnisse belegte.⁵⁸ Die Studie war wegen der Verwendung des sogenannten Manipulators kritisiert worden. Arbeitsgruppen, die darauf verzichteten, erzielten auch mit den minimal invasiven Techniken gleichwertige onkologische Ergebnisse.⁵⁸

Neoadjuvante Chemotherapie

Zahlreiche Studien beschäftigten sich mit dem Einsatz der neoadjuvanten CHT vor Hysterektomie bzw. vor RCHT. Obwohl Studien eine Remission des Tumors durch die CHT belegen und damit zeigen konnten, dass ggf. eine günstigere Ausgangssituation für die Operation geschaffen werden kann, konnte lange Zeit keine der Studien einen Überlebensvorteil nachweisen. Der Einsatz der CHT vor einer primären RCHT erhöhte die Toxizität, ohne die onkologischen Ergebnisse signifikant zu verbessern.^{59,60}

Aktuelle Entwicklungen zur Therapieintensivierung

Zuletzt haben zwei große randomisierte Studien für Patientinnen mit lokal fortgeschrittenen und /oder nodal positiven Tumoren erstmals seit drei Jahrzehnten eine deutliche Verbesserung der onkologischen Ergebnisse nachweisen können.^{2,7} Die Interlace-Studie erzielte durch die Gabe von sechs Zyklen CHT, bestehend aus Carboplatin und Paclitaxel vor einer Standard-RCHT, eine deutliche Reduktion distanter Rezidive und damit letztlich eine signifikante Verbesserung des Outcomes.² Die zweite Studie (Keynote-A18) sah im experimentellen Arm die parallele Gabe von Pembrolizumab zur RCHT gefolgt von 15 weiteren Gaben Pembrolizumab als Erhaltungstherapie nach abgeschlossener RCHT vor. Auch mit diesem Ansatz konnten die Therapieergebnisse verbessert werden, ohne die therapiebedingte Toxizität signifikant zu erhöhen.⁷ Damit hat nun die Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren ihre Rolle in der Primärtherapie des Zervixkarzinoms etablieren können. Weitere innovative Medikamente sind z.B. Antikörper-Drug-Konjugate (sog. ADCs), die in der metastasierten Situation ihren Stellenwert haben.⁶¹

2.2 Radiochemotherapie des Zervixkarzinoms

2.2.1. Strahlentherapie

Im Bereich der Radiotherapie (RT) des Zervixkarzinoms finden neben der konventionellen RT des Beckens diverse moderne Techniken Verwendung, darunter bspw. die intensitätsmodulierte RT, die helikale Tomotherapie oder volumetrische Arc-Techniken.²⁸

Im Vergleich zur konventionellen RT konnte für die intensitätsmodulierte RT in mehreren Studien eine signifikant niedrigere therapieassoziierte gastrointestinale und urogenitale Toxizität bei vergleichbarem klinischem Outcome beobachtet werden.^{8,62,63} Insbesondere das Auftreten höherer Toxizitätsgrade (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) ≥ 2)⁹ konnte durch den Einsatz der intensitätsmodulierten Therapie deutlich reduziert werden.^{62,63}

In der aktuellen S3-Leitlinie wird eine konventionelle Fraktionierung mit fünf Fraktionen pro Woche und Einzeldosen zwischen 1,8 und 2 Gy empfohlen. Die Standardeinzeldosis für die Lymphabflusswege wird ebenfalls mit 1,8-2 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 45-50,4 Gy angegeben.²⁸ Gemäß Literatur ist die Größe vorhandener Lymphknotenmetastasen von prognostischer Relevanz.^{64,65} So konnte beispielsweise ein signifikanter Vorteil im Gesamtüberleben für Patientinnen mit paraaortalen oder pelvinen Lymphknotenmetastasen $<10\text{mm}$ im Vergleich zu Patientinnen mit Lymphknotenmetastasen $\geq 10\text{mm}$ beobachtet werden.^{64,65} Auch die Rate an In-Field-Rezidiven nach fünf Jahren zeigte sich bei Patientinnen mit Lymphknotenmetastasen $\geq 10\text{mm}$ signifikant erhöht.⁶⁵ Basierend auf diesen Erkenntnissen spricht sich die Leitlinienkommission für die Etablierung eines sequentiellen bzw. simultan integrierten Boosts bei bestimmten Patientinnen aus.²⁸ Eine zusätzliche paraaortale Bestrahlung sollte jedoch nur erfolgen, wenn das Vorhandensein paraaortaler Lymphknotenmetastasen histologisch bzw. mittels Bildgebung gesichert wurde. So soll eine gesteigerte Toxizität in Folge der Therapie bei gleichzeitig ausbleibender Prognoseverbesserung durch eine prophylaktischer Radiatio vermieden werden.⁶⁶⁻⁶⁸

Bezüglich der Zielvolumina existieren Leitlinien der Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) für die postoperative RCHT, daran angelehnt auch solche für die definitive RCHT des Zervixkarzinoms.^{69,70} Beinhalten sollten die Zielvolumina demnach initial den Primärtumor, Uterus mit Zervix (falls Volumen nicht ausreichend durch Primärtumor abgedeckt), Parametrium, Ovarien und je nach Tumorausdehnung vaginales Gewebe.⁷⁰ Die Richtlinien der RTOG umfassen außerdem die iliakal internen, externen, interiliakalen und iliakal kommunen Lymphknotenregionen sowie die präsakrale Gruppe bis Wirbelkörper S2/S3.^{28,69}

Es konnte gezeigt werden, dass die zusätzliche Durchführung einer BT mit einer signifikanten Verbesserung sowohl des krankheitsspezifischen als auch des Gesamtüberlebens der Patientinnen einhergeht.⁷¹ Über die perkutane Radiatio hinaus sollte die definitive RCHT des Zervixkarzinoms deshalb nach Möglichkeit stets auch eine BT des makroskopischen Primärtumors beinhalten.^{28,71} Die Miteinbeziehung dreidimensional bildgebender Verfahren (insbesondere MRT) in Planung und Therapie ermöglichen dabei die individuelle Anpassung der zu verabreichenden Dosis an die jeweilige Anatomie und topographischen Verhältnisse.⁷² Überdies erlaubt sie eine lokale Erhöhung der Dosis im gewünschten Zielvolumen bei gleichzeitiger Schonung der umliegenden Organe.⁷³ Insgesamt sollte durch Teletherapie und Afterloading eine Äquivalenzdosis (EQD2) von mindestens 85 Gy im Tumorbereich erreicht werden.⁷⁴

Die Definition der Zielvolumina sowie Empfehlungen zur jeweiligen Dosis finden sich im 89. Report der International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) und den Richtlinien der Groupe Européen de Curiethérapie – European Society for Radiotherapy and Oncology (GEC-ESTRO).^{75,76} Die Zielvolumendefinition für die BT orientiert sich an der initialen Tumorausdehnung und bezieht das aktuelle Tumolvolumen am Ende der perkutanen Therapie in die Therapieplanung mit ein. Die Details dazu sind durch die oben erwähnten Therapieempfehlungen beschrieben.⁷⁵

2.2.2. Chemotherapie

Der Vorteil einer simultanen RCHT gegenüber einer reinen Radiatio in der Behandlung des Zervixkarzinoms wurde mehrfach wissenschaftlich belegt.⁷⁷⁻⁷⁹

Green et. al bspw. konnten in einer Cochrane-Analyse aus dem Jahr 2005 eine absolute Verbesserung des Gesamtüberlebens um 13% für platinbasierte RCHT Schemata und um 10% (95% KI, 10%-13%) für die nicht platinbasierte Therapie im Vergleich zur alleinigen RT feststellen.⁷⁷ Ähnliche Ergebnisse in puncto Überleben lieferten erste Veröffentlichungen der Arbeitsgruppe um Morris bereits 1999.⁸⁰

Zur Durchführung der RCHT stehen verschiedene Chemotherapeutika zur Verfügung, gemäß S3-Leitlinie stellt Cisplatin jedoch weiterhin den Standard als Radiosensitizer in der primären RCHT des Zervixkarzinoms dar.²⁸

Es wird davon ausgegangen, dass Cisplatin in der simultanen RCHT den Effekt der RT durch verschiedene Prozesse intensivieren kann, darunter die Erhöhung der Strahlensensibilität hypoxischer Areale und die Inhibition zellulärer Reparaturmechanismen.^{81,82}

Zu den relevanten Nebenwirkungen unter Cisplatintherapie zählen insbesondere Nephro-, Oto- und Neurotoxizität; das Zytostatikum gilt außerdem als stark emetogen.^{83,84} Bei Carboplatin stehen hingegen die stärkere Myelosuppression und eine vermehrte

gastrointestinale Toxizität im Vordergrund.^{84,85} Sollten Kontraindikationen zur Therapie mit Cisplatin vorliegen, kann stattdessen die Verwendung von Carboplatin als alternatives Chemotherapeutikum in Betracht gezogen werden.²⁸

Umgesetzt wird die simultane CHT üblicherweise in Form von mindestens fünf Gaben zu je 40mg/m² KOF Cisplatin, die an den Bestragungstagen 1,8,15,22,29 verabreicht werden.²⁸ Alternativ kann sowohl in Woche eins, als auch in Woche fünf der RT jeweils an den Tagen eins bis fünf die Gabe von je 20mg/m² KOF erfolgen um die gleiche Dosisdichte zu erreichen.^{28,78}

Die begleitende Hyperthermie stellt eine Option zur Therapieintensivierung dar und ist vor allem bei Patientinnen, die keine CHT erhalten können, eine Option zur Steigerung der Wirksamkeit der RT.^{86,87}

2.2.3. Akut- und Spättoxizität der Radiochemotherapie

Zur Klassifikation therapiebedingter Nebenwirkungen stehen verschiedene Systeme zur Verfügung, darunter die „Acute Radiation Morbidity Scoring Criteria“ der RTOG zur Dokumentation RT-assoziiierter Akuttoxizität und die CTCAE-Kriterien des National Cancer Institutes.^{9,88} Die uneinheitliche Dokumentation der Therapienebenwirkungen resultiert in einer heterogenen Datenlage in der Literatur.⁸⁹ Insbesondere zu den Langzeitfolgen der kombinierten RCHT finden sich nur wenige, aussagekräftige Veröffentlichungen.^{89,90}

2003 publizierten Kirwan et al. diesbezüglich einen systematischen Review, der sich mit den Ergebnissen 19 kontrollierter, randomisierter Studien zum Thema RCHT beim Zervixkarzinom auseinandersetzt.⁹⁰ Dabei wurde insbesondere die Fragestellung nach erhöhter Toxizität durch die Erweiterung des Therapiekonzepts von der reinen RT auf eine kombinierte RCHT beleuchtet.⁹⁰ Der gewählte Zeitpunkt des Übergangs von Akut- zu Spättoxizität variierte in den betrachteten Studien und lag an Tag 42,60 oder 90 nach Therapieende.⁹⁰

Bezogen auf die Akuttoxizität zeigte sich in der RCHT-Gruppe im Vergleich zur RT-Gruppe besonders die hämatologische Toxizität erhöht. Außerdem traten signifikant häufiger höhergradige gastrointestinale Nebenwirkungen auf.⁹⁰ Weitere Nebenwirkungen, die in beiden Gruppen beobachtet wurden, waren urogenitaler, dermatologischer oder neurologischer Art.⁹⁰ Angaben zur Langzeittoxizität fanden sich lediglich in acht der integrierten Studien, deren Analyse in sieben von acht Studien keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen ergab.⁹⁰

Die Organsysteme, die in der Regel am stärksten von therapieassoziiierter Toxizität betroffen sind, sind das blutbildende System, der Gastrointestinaltrakt sowie der Urogenitaltrakt.^{77,90,91}

Speziell die RT ist darüber hinaus assoziiert mit dem Auftreten dermatologischer Früh- und Spättoxizität. Schätzungen zufolge entwickeln 95% aller Patientinnen nach erfolgter RT im Laufe ihres Lebens Symptome einer Radiodermatitis.⁹² Die Klinik variiert stark und umfasst bspw. Erytheme, Ödeme, Hauttrockenheit, Juckreiz oder Desquamation der betroffenen Areale. Im Falle einer Chronifizierung kann außerdem eine Fibrosierung der Haut mit Teleangiektasien, Ulzerationen und dem Verlust von Hautanhangsgebilden eintreten.⁹²

Neben den bereits geschilderten Nebenwirkungen birgt die Therapie von Patientinnen mit gynäkologischen Tumorerkrankungen außerdem ein gesteigertes Risiko zur Entwicklung eines Lymphödems, besonders der unteren Extremität.^{93,94}

Die Fatigue, ein Gefühl ausgeprägter Erschöpfung und Abgeschlagenheit, ist eine von unterschiedlichen Krankheitsbildern bekannte Symptomatik. Auch im Zusammenhang mit onkologischen Erkrankungen und deren Therapie konnte ein vermehrtes Auftreten dieser Beschwerden beobachtet werden.^{95,96}

Eine norwegische Studie aus dem Jahr 2017 analysierte die Daten von 382 Frauen nach erfolgreicher Therapie eines Zervixkarzinoms. 23% der befragten Patientinnen gaben an, an einem chronischen Fatigue-Syndrom zu leiden. In der Subgruppe der Patientinnen mit simultaner RCHT lag dieser Anteil mit 28% etwas höher. Der mittlere Zeitpunkt für das Auftreten der Symptomatik lag bei elf Jahren nach Diagnosestellung.⁹⁵

Auch kürzlich veröffentlichte Ergebnisse im Rahmen der EMBRACE-I Studie zeigen, dass die chronische Fatigue eine Vielzahl von Patientinnen nach RCHT betrifft. Auftreten und Ausprägung sind dabei u. a. abhängig von individuellen patientinnenbezogenen Faktoren, bestrahltem Tumolvolumen und Dosis der BT.⁹⁶

2.3 Hintergrund der Dissertation und Zielsetzung

Trotz enormer Fortschritte in den Bereichen Prävention, Diagnostik und Therapie in den letzten Jahren bleibt das Zervixkarzinom mit einer weltweiten altersstandardisierten Mortalitätsrate von 7,1 pro 100.000 ein Krankheitsbild von großer globaler Relevanz.¹ Speziell fortgeschrittene Tumorstadien können mit ungünstigeren onkologischen Ergebnissen verbunden sein.^{7,73,97} Auch das Auftreten von akuten und langfristigen Nebenwirkungen der RCHT stellt weiterhin einen limitierenden Faktor in der Therapie des Zervixkarzinoms dar.⁹⁰ Um die Behandlungsoptionen der betroffenen Patientinnen auszubauen und langfristig deren Prognose zu verbessern, ist eine regelmäßige Auswertung der aktuellen Therapieabläufe und -ergebnisse der behandelnden Zentren essenziell.

Ziel dieser Arbeit war es, mögliche Faktoren zu identifizieren, die einen Einfluss auf das krankheitsfreie Überleben von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom haben

könnten. Es sollten außerdem die Akut- und Spättoxizität der RCHT analysiert und Limitationen in der Therapiedurchführung aufgezeigt werden. Weiterhin sollte anhand der onkologischen Ergebnisse eine Überprüfung der Therapiequalität erfolgen und diese in Vergleich zu den Ergebnissen unter Studienbedingungen gesetzt werden. Basierend darauf sollten schließlich potenzielle Angriffspunkte für eine Verbesserung der Therapie ausfindig gemacht werden, die in weiteren Forschungsprojekten von Interesse sein könnten.

3. Material und Methoden

3.1 Datenverarbeitung

Die vorliegende Arbeit stellt eine monozentrische, retrospektive Datenanalyse von 43 Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom dar, die zwischen 2017 und 2019 eine primäre RCHT an der Uniklinik Köln erhalten haben.

Um eine Pseudonymisierung der Daten während der Analyse zu gewährleisten, wurde zu Beginn allen Patientinnen eine persönliche Identifikationsnummer zugeteilt.

Im Rahmen der Analyse wurde dann eine individuelle Datenbank erstellt, welche unterschiedliche patientinnenbezogene Variablen einschließt, die vor Studienbeginn festgelegt wurden. Erfasst wurden Stammdaten, Komorbiditäten, Daten zum prätherapeutischen Staging, Daten zum Therapieablauf sowie zur Therapieverträglichkeit und Daten, die im Rahmen der Nachbeobachtung anfielen.

Als Grundlage für die Vervollständigung dieser Datenbank dienten zum einen die analogen Krankenblätter der Patientinnen aus dem hausinternen Archiv sowie zum anderen die digitalisierten Daten aus dem Krankenhaus-Informationssystem ORBIS®. Ergänzt wurde der Prozess der Datensammlung in einzelnen Fällen außerdem durch Rücksprache mit den betreuenden Ärztinnen und Ärzten. Zur Auswertung von MRT oder CT wurden Bilder und Befunde des Bildarchivierungs- und Kommunikationssystems IMPAX EE™ herangezogen. Die Dokumentation und Bearbeitung der Patientinnendaten erfolgte mit Hilfe von Microsoft Office Excel Version 2205.

3.2 Auswahl des Patientinnenkollektivs

Anfangs betrachtet wurde ein durch die Klinik und Poliklinik für Radioonkologie, Cyberknife- und Strahlentherapie der Uniklinik Köln zur Verfügung gestelltes Kollektiv von 86 Patientinnen, die dort zwischen 2017 und 2019 aufgrund eines Zervixkarzinoms vorstellig wurden. Zur Identifizierung dieser Patientinnen erfolgte initial eine Datenbankabfrage über das Therapieplanungssystem Eclipse der Firma Varian. Gesucht wurde dabei zunächst nach allen Patientinnen mit der Diagnose Zervixkarzinom im Zeitraum 2017 bis 2019. Anschließend erfolgte eine weitere Selektion durch die Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien.

Sieben Patientinnen erhielten lediglich eine Therapieberatung an der Uniklinik Köln und entschieden sich im Anschluss gegen eine Therapie oder für deren Durchführung an einem anderen Klinikum. Zweiundzwanzig Patientinnen mussten ausgeschlossen werden, da die simultane RCHT nicht den primären Therapieansatz darstellte. Sie befanden sich entweder in einer palliativen Situation oder hatten bereits zuvor eine Therapie erhalten (Zustand nach

operativer Therapie oder Zustand nach RCHT). Bei acht Patientinnen lag schon zum Vorstellungszeitpunkt eine Rezidivsituation vor, sechs weitere Patientinnen konnten aus sonstigen Gründen nicht in die Analyse miteinfließen.

Nach Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien ergab sich somit ein finales Kollektiv von 43 Patientinnen, die in die Auswertung miteinbezogen wurden.

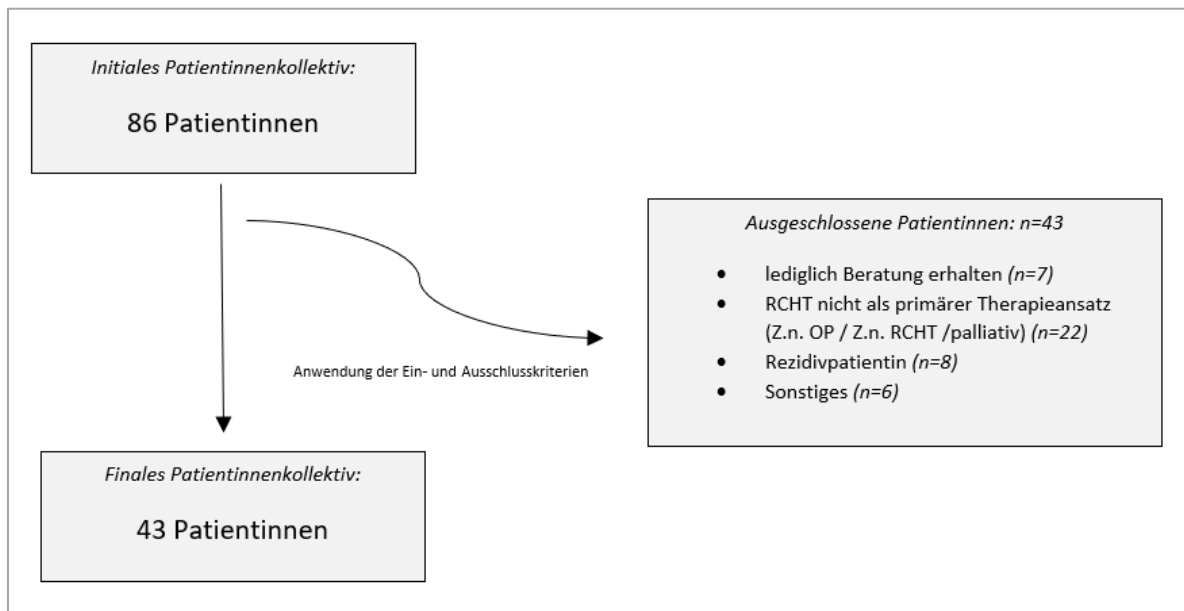


Abbildung 4: Auswahl des Patientinnenkollektivs

Quelle: eigene Darstellung

Einschlusskriterien:

- Therapiebeginn an der Klinik und Poliklinik für Radioonkologie, Cyberknife- und Strahlentherapie der Uniklinik Köln in den Jahren 2017 bis 2019
- Histologisch gesichertes Zervixkarzinom
- zu Diagnosezeitpunkt FIGO (2009) Stadium mit Indikation zur primären RCHT:
 - Stadium FIGO IB1/IB2/IIA, wenn nodal positiv oder bei Vorliegen mehrerer Risikofaktoren
 - Stadium IIB bis IVA unabhängig vom Lymphknotenbefall
 - Stadium IVB mit paraaortalem Lymphknotenbefall ohne Organbefall
- Durchführung einer simultanen RCHT als primärer Therapieansatz
- kurative Therapieintention

Ausschlusskriterien:

- Vorliegen eines Rezidivs bei Erstvorstellung
- Neuroendokrine Tumordifferenzierung
- Zustand nach operativer Therapie des Zervixkarzinoms

Alle eingeschlossenen Patientinnen erhielten eine simultane RCHT als primären Therapieansatz. Die Indikationen richteten sich nach der gültigen Leitlinienempfehlung sowie nach der Empfehlung der interdisziplinären Tumorkonferenz.²⁸

In diese Arbeit wurden auch Patientinnen mit einem FIGO-Stadium IVB, bei denen durch das Tumorboard die Indikation zur primären RCHT gestellt wurde, in die Auswertung mitaufgenommen. Es handelte sich dabei um Patientinnen, die ausschließlich aufgrund eines paraaortalen Lymphknotenbefalls dem Stadium IVB zugeteilt wurden und keine Organmetastasen aufwiesen. Einen Überblick über die Charakterisierung des Gesamtkollektivs liefert Tabelle vier im Ergebnisteil.

3.3 Staging

3.3.1. Histologie und Grading

Bei allen Patientinnen fand zur Diagnosesicherung eine histologische Untersuchung des Tumorgewebes statt, deren Datum in der vorliegenden Arbeit als Tag der Erstdiagnose (ED) festgelegt wurde. Anhand dieser histologischen Aufarbeitung erfolgte die Einteilung in die Subtypen Plattenepithel-, Adeno- und adeno-squamöses Karzinom. Darüber hinaus wurden die drei Differenzierungsgrade G1(= gut differenziertes Gewebe), G2 (= mäßig differenziertes Gewebe) und G3 (= schlecht differenziertes Gewebe) unterschieden.⁹⁸

Auch die Infiltration von Lymph- und Blutgefäßen wurde als Variable erhoben und dokumentiert, wobei diesbezüglich nur bei etwa der Hälfte der Patientinnen Informationen vorlagen. Die Definition dieser Kategorien erfolgte anhand der Kriterien aus der TNM-Klassifikation.^{28,33}

3.3.2. Bildgebung

Die prätherapeutische Bildgebung umfasste eine MRT des Beckens sowie eine CT-Abdomen/Becken zur Therapieplanung. Anhand der MRT wurden neben der lokalen Tumorausbreitung auch die Tumorgöße und eine etwaige Vergrößerung pelviner Lymphknoten erfasst. Mit Hilfe der CT wurde sowohl eine mögliche Vergrößerung der pelvinen als auch der paraaortalen Lymphknoten dokumentiert.

3.3.3. Operatives Staging

Bei 37 der 43 Patientinnen erfolgte außerdem ein operatives Staging im Sinne einer laparoskopisch durchgeführten, transperitonealen, pelvinen und/oder paraaortalen Lymphonodektomie. Anhand der histologischen Untersuchung des gewonnenen Materials wurden anschließend sowohl für die pelvine als auch für die paraaortale Lymphonodektomie die jeweilige Anzahl entfernter Lymphknoten sowie die Anzahl davon befallener Lymphknoten erfasst. Fünf Patientinnen erhielten kein operatives Staging vor Therapieeinleitung. Bei einer Patientin lagen diesbezüglich keine Informationen vor.

3.3.4. FIGO-Klassifikation

Die FIGO publizierte im Jahr 2018 eine überarbeitete Version der Klassifikation für das Zervixkarzinom.³¹ Da die Patientinnen aus dem Kollektiv der vorliegenden Arbeit ihren Therapiebeginn zwischen 2017 und 2019 hatten, ergab sich die Problematik, dass nicht alle Patientinnen zum Diagnosezeitpunkt nach einem einheitlichen System klassifiziert waren. Bei 41 der 43 eingeschlossenen Patientinnen basierte das zugeordnete FIGO-Stadium bei Erstdiagnose auf der alten FIGO-Klassifikation aus dem Jahr 2009.⁹⁹ Zwei Patientinnen wurden initial mit FIGO-Stadium IIIC2 vorgestellt, welches ausschließlich in der neuen Klassifikation von 2018 vorkommt.³⁵ Um eine einheitliche Darstellung und eine bessere

Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu ermöglichen, wurde diesen beiden Patientinnen rückwirkend das entsprechende Tumorstadium der alten Klassifikation zugeteilt. Statt FIGO-Stadium IIIC2 erhielten die betroffenen Patientinnen somit das initiale FIGO-Stadium IVB.

3.4 Therapie

Alle Patientinnen erhielten als Therapieansatz eine primäre, simultane RCHT in kurativer Absicht. Diese beinhaltete in allen Fällen perkutane Radiatio sowie begleitende CHT, beim Großteil der Patientinnen ergänzt durch intrazervikale BT. Die Details zu den Therapiemodifikationen sind im Ergebnisteil aufgeführt.

3.4.1. Therapieplanung

Zur Therapieplanung und Festlegung der Zielvolumina erhielten alle Patientinnen eine Planungs-CT (Geräte der Firma Toshiba) mit intravenösem Kontrastmittel (Ultravist) bei gefüllter Harnblase in einer Schichtdicke von zwei Millimetern. Zur Konturierung wurde das Therapieplanungssystem Eclipse® (Varian Medical Systems UK) verwendet. Zur besseren Abgrenzung der Scheide wurde ein Tampon zur Bestrahlungsplanung verwendet.

Es wurde eine Unterteilung der Zielvolumina bzw. Planning Target Volumes (PTV) in PTV-A, PTV-B (simultan integrierter Boost) und PTV-C vorgenommen, welche sich aus dem jeweils zugehörigen Clinical Target Volume (CTV) durch Addition von 0,7 bis einem Zentimeter in alle Richtungen ergaben. Im CTV-A wurden der gesamte Uterus, die Zervix, die Parametrien, sowie die pelvinen Lymphabflussgebiete erfasst. Bei histologisch gesichertem Befall der paraaortalen Lymphknoten wurden auch diese ins CTV-A integriert.

Das CTV-B, die sogenannte Parametranregion, wurde durch die Bifurkation der A.iliaca communis (kranial), den M. iliopsoas (lateral), den lateralen Teil des Uterus (medial) sowie den M.pubococcygeus (kaudal)¹⁰⁰ begrenzt und während des operativen Stagings mit Titanclips markiert.

Gemäß den Empfehlungen der ICRU⁷⁶ fand eine Konturierung der Risikoorgane in allen axialen CT-Schichten statt. Als Risikoorgane definiert wurden: die Harnblase, das Rektum bis hin zum Colon sigmoideum, der gesamte Dünndarm und die Peritonealhöhle ohne Lymphknoten und Muskulatur. Die Peritonealhöhle wurde als möglicher Raum angesehen, in dem sich Dünndarmschlingen bewegen können. Um eine möglichst valide Bewertung der Peritonealhöhle zu erhalten, wurde diese nur bis zwei Schichten oberhalb der letzten PTV-Schicht konturiert.

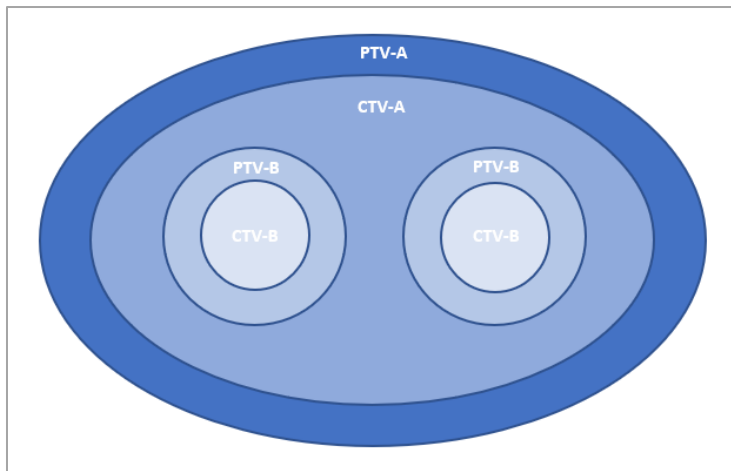


Abbildung 5: grafische Darstellung der Zielvolumina. CTV-A: Paraaortale und/oder pelvine Lymphabflusswege. PTV-A: CTV-A plus Sicherheitssaum. CTV-B: Parametranregion nach anatomischen Markierungen. PTV-B: CTV-B plus Sicherheitssaum.

Quelle: eigene Darstellung in Anlehnung an Marnitz et al.¹⁰⁰

3.4.2. Therapiedurchführung

Der mediane Zeitraum vom Tag der Erstdiagnose bis zum Start der Therapie betrug 46 Tage (10-104d, Q1=30, Q3=59). Die Gesamtdauer der Therapie variierte zwischen minimal 38 und maximal 223 Tagen, entsprechend einem Median von 52 Tagen (38-223d, Q1=47, Q3=67).

3.4.3. Perkutane Strahlentherapie

Die Therapie beinhaltete bei allen betrachteten Patientinnen eine perkutane Radiatio des Beckens, welche konventionell fraktioniert in 28 Fraktionen durchgeführt wurde. Das PTV-A wurde mit fünf wöchentlichen Einzeldosen von 1,8 Gy bis hin zu einer Gesamtdosis von 50,4 Gy bestrahlt. Durch die Einführung des PTV-B konnten die Einzeldosen im Bereich dieser Subvolumina in der gleichen Sitzung auf 2,12 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 59,4 Gy im Rahmen eines sogenannten simultan integrierten Boostkonzepts erhöht werden, ohne die Gesamtbehandlungszeit zu verlängern.

Analog zu den Vorgaben der ICRU wurde eine Abdeckung der Zielvolumina mit mindestens 95% bis maximal 107% der verschriebenen Dosis angestrebt.⁷⁶

Durchgeführt wurde die perkutane Radiatio in Rückenlage in RapidArc-Technik mit 6 MV-Photonen bzw. 15 MV-Photonen am Linearbeschleuniger. Zum Einsatz kamen für die sogenannte image guided intensity modulated radiotherapy (IG-IMRT) die Geräte TrueBeam® (Varian Medical Systems UK) und RadixAct® (Accuray). Darüber hinaus wurde bei elf Patientinnen im Sinne einer extended field radiation die Paraaortalregion ins Bestrahlungsvolumen integriert.

3.4.4. Brachytherapie

Bei 41 Patientinnen wurde die perkutane Radiatio durch eine Ir-192-HDR-BT im Bereich der Zervix ergänzt. Zur Therapieplanung und Definition der lokalen Tumorausdehnung erhielten die Patientinnen eine MRT des Beckens in parasagittaler, parakoronarer und paratransversaler Schnittführung, die Achse des Uterus berücksichtigend, sowie eine CT. Die individuell zu verabreichenden Dosen und Dosislimitierungen orientierten sich an den GEC-ESTRO-Kriterien.¹⁰¹

Mit der Umsetzung des Afterloadings wurde in der Regel versetzt zum Therapiestart der perkutanen Radiatio begonnen, um zunächst eine Rückbildung der großen Tumoren zu erreichen. Verteilt auf drei bis fünf Fraktionen, davon 2-3 pro Woche, wurden dann tumorumschließend Einzeldosen à 5 Gy bis zu einer physikalischen Gesamtdosis von 15-25 Gy appliziert. Damit waren die Dosisvorgaben der GEC-ESTRO-Kriterien erfüllt. Nach Anwendung des linear-quadratischen Modells ergab sich für die BT unter Annahme eines Alpha/Beta-Werts von 10 eine auf eine 2-Gy-Fraktionierung umgerechnete, biologisch äquivalente Dosis von 31,5 Gy für das Tumorgewebe, kumulativ mit der perkutanen Radiatio auf eine Gesamtdosis von 81-90 Gy.

In Vorbereitung auf die BT wurden alle Patientinnen durch die Klinik für Gynäkologie mit einer sogenannten Hülse versorgt, welche im Zervikalkanal eingebracht und dort mittels Nahtmaterial fixiert wurde. Die eingelegte Hülse wurde bei komplikationslosem Verlauf über die gesamte Therapiedauer im Zervikalkanal belassen.

Die Applikation erfolgte anschließend mittels eines MRT- und CT-kompatiblen Ring-Stift-Applikator-Systems der Firma Varian, welches nach dem Einführen mit der liegenden Hülse konnektiert wurde. Um über die Dauer des Afterloadings eine unveränderte Position der Applikatoren zu gewährleisten, wurde die Vagina zusätzlich mit Bepanthen®-getränkten Mullbinden tamponiert. In jeder Brachytherapiesitzung wurde die korrekte Lage der Applikatoren außerdem anhand einer Röntgenaufnahme überprüft.

Für den Zeitraum der Brachytherapieapplikation erhielten die Patientinnen ein Monitoring von Herzfrequenz und Sauerstoffsättigung. Bei Bedarf wurde analgetisch und/oder anxiolytisch therapiert. Eine Narkose war nicht vorgesehen und wurde nur in Einzelfällen bei entsprechender Indikation durchgeführt.

Bei zwei Patientinnen wurde keine intrazervikale BT appliziert. Ursächlich dafür war bei einer Patientin die Änderung auf ein palliatives Therapiekonzept im Verlauf, die zweite Patientin lehnte das Afterloading ab.

3.4.5. Chemotherapie

Die simultane CHT wurde standardmäßig mit Cisplatin 40mg/m² Körperoberfläche (KOF) als Chemotherapeutikum durchgeführt. Im Falle einer eingeschränkten Nierenfunktion oder anderer Kontraindikationen erfolgte bereits initial (n=4) oder unter laufender Therapie (n=3) die Umstellung auf Carboplatin Area under the curve 1,5 (AUC). Beide Substanzen wurden parallel zur RT einmal wöchentlich für fünf aufeinanderfolgende Wochen verabreicht. Bei einigen Patientinnen kam es zu Anpassungen in diesem Therapieschema, die im Folgenden aufgeführt sind.

3.5 Nachsorge und Dokumentation von Akut- und Spättoxizität

Nach Abschluss der Therapie erfolgte die Nachsorge durch die/den jeweils betreuende/n Gynäkologin/Gynäkologen. In regelmäßigen Abständen erfolgte darüber hinaus die persönliche oder telefonische Nachsorge durch die gynäkologische oder strahlentherapeutische Ambulanz der Uniklinik Köln.

Empfohlen wurde bzw. wird eine ambulante Nachsorge zunächst alle drei bis vier Monate für die ersten zwei bis drei Jahre, danach halbjährlich für weitere zwei Jahre.^{28,102}

Im Idealfall beinhaltete die Nachsorge folgende Elemente: Anamnese und Erfragen therapieassoziiierter Nebenwirkungen, gynäkologische Untersuchung, Abrasio im Abstand von 90 Tagen nach Therapieende, ggf. komplettierende Bildgebung.

Zur Klassifizierung der Toxizität erfolgte zunächst eine zeitliche Unterteilung in Akut- und Spättoxizität. Zur Akuttoxizität wurden therapiebedingte Nebenwirkungen gezählt, die in einem Zeitraum von <90 Tagen nach Therapiebeginn auftraten, zur Spättoxizität hingegen solche, die im Zeitraum ≥ 90 Tagen nach Therapiebeginn in Erscheinung traten. Es wurden insgesamt vier Kategorien von Nebenwirkungen mit jeweils zwei Subkategorien erfasst: gastrointestinal (Meteorismus und Diarrhoe), urogenital (Pollakisurie und Dysurie), vaginal (Trockenheit und Brennen) und andere (Lymphödem und Fatigue). Zur Objektivierung der Symptome wurden die CTCAE-Kriterien zur Beschreibung therapiebedingter Nebenwirkungen in der Version 5.0 angewandt und anhand dieser eine Einteilung vorgenommen.⁹

Die Nebenwirkungen wurden therapiebegleitend durch die betreuenden Ärztinnen und Ärzte erfragt und in den ambulanten Papierakten dokumentiert. Die Zuordnung eines Zahlenwerts anhand der CTCAE Kriterien erfolgte nachträglich anhand dieser Dokumentation.

Tabelle 3: CTCAE-Kriterien Version 5.0

1	mild	keine oder milde Symptome; klinische oder diagnostische Beobachtung indiziert; keine Intervention notwendig
2	moderat	Minimale / lokale/ nicht-invasive Intervention nötig; evtl. moderate Einschränkung bei Alltagsaktivitäten
3	schwer	Medizinisch relevante, schwere Nebenwirkung; nicht akut lebensbedrohlich; Krankenhausaufenthalt notwendig bzw. Verlängerung eines Aufenthalts; deutliche Einschränkung bei Alltagsaktivitäten
4	lebensbedrohlich	Sofortige Intervention notwendig
5	Tod	Tod in Folge der Behandlung bzw. deren Nebenwirkung

Quelle: Eigene Grafik in Anlehnung an die englischsprachige Originalversion.⁹

3.6 Erfassung der onkologischen Ergebnisse und Definition der Endpunkte

Als *Therapiebeginn* wurde der erste Tag der RT festgelegt, der zeitlich bei nahezu allen Patientinnen mit dem Beginn der CHT zusammenfiel. Zwei Patientinnen erhielten vorausgehend eine Induktionschemotherapie. Bei diesen beiden Patientinnen differierten die Startdaten von RT und CHT stark, so dass für diese beiden Patientinnen der erste Tag der Induktionschemotherapie als Startdatum gewählt wurde.

Das *Gesamtüberleben* wurde definiert als der Zeitraum von Tag eins der Therapie bis zum Sterbedatum der jeweiligen Patientin (ungeachtet der Todesursache) oder dem letzten Patientinnenkontakt.

Das *krankheitsfreie Überleben* bezeichnet das Intervall zwischen Therapiebeginn und Diagnosezeitpunkt eines Rezidivs, einer Fernmetastasierung oder dem krankheitsbedingten Versterben der Patientin.

Die Definition der *lokalen und lokoregionären Kontrolle* erfolgte anhand der Lokalisation des Rezidivs. In die Kategorie der Lokalrezidive fielen diejenigen, die im Bereich der Zervix, des Uterus, der Vagina oder der lateralen Beckenwand auftraten. Die übrigen Rezidive, insbesondere im Bereich der Gefäße oder der Lymphknoten bis L4, wurden den lokoregionären Rezidiven zugeordnet.

Als *Rezidiv* gewertet wurden Lokalrezidive und lokoregionäre Rezidive nach vorausgehender Definition. Eine reine Fernmetastasierung ohne lokalen oder lokoregionären Prozess wurde nicht als Rezidiv gewertet, sondern als gesonderte Variable gelistet und ausgewertet. Das rezidivfreie Überleben bezeichnet dementsprechend den Zeitraum zwischen Therapiebeginn und Auftreten eines Rezidivs, ungeachtet einer möglichen Fernmetastasierung.

Die *Nachbeobachtungszeit* wurde festgelegt als die Anzahl an Tagen zwischen Therapiebeginn und letztem bekannten Patientinnenkontakt bzw. Versterben der Patientin.

Bei Eintreten eines Krankheitsereignisses (siehe oben) innerhalb der Beobachtungszeit wurde der Tag der Diagnosestellung nicht in die Berechnung inkludiert. Für Patientinnen ohne Eintreten eines Krankheitsereignisses wurde zur Berechnung von Beobachtungszeiträumen stets das Datum des letzten Patientinnenkontakts inklusive des letzten Tags verwendet.

Im Falle unvollständiger Datumsangaben wurde zur statistischen Auswertung jeweils der 15. des Monats, bzw. der 02.07. des Jahres verwendet (exakte Mitte des Jahres).

3.7 Statistische Auswertung

Zur statistischen Auswertung wurden die erhobenen, pseudonymisierten Daten aus Microsoft Excel in eine Datenbank der Statistiksoftware SPSS Version 28 für Windows übertragen.

Die deskriptive Statistik beinhaltet die Verteilung qualitativer Merkmale mittels absoluter und relativer Häufigkeiten. Stetige Variablen sind als Mittelwert und Standardabweichung (normalverteilte Daten) bzw. Median und Interquartilsabstand (nicht normalverteilte Daten) berichtet.

Zur Untersuchung von Ereigniszeitdaten wurde die Methode der Kaplan-Meier-Analyse verwendet. Die Ergebnisse wurden anschließend in Form von Kaplan-Meier-Kurven graphisch dargestellt. Die mediane Nachbeobachtungszeit wurde mit Hilfe der reverse Kaplan-Meier Methode nach Schemper and Smith berechnet.¹⁰³

Um den Einfluss verschiedener Variablen auf das Gesamtüberleben zu prüfen, erfolgte eine univariate Testung mittels Log-Rank Test. Das Signifikanzniveau lag für die Testung in allen Fällen bei $\alpha=0,05$.

Begleitend zur statistischen Auswertung der Daten erfolgte eine Beratung durch das Institut für medizinische Statistik und Bioinformatik (Frau Adams).

3.8 Vergleich zum operativen Arm der Uterus-11 Studie

Die Uterus-11 Studie stellt eine internationale, multizentrische, prospektive, randomisierte Studie dar, in der der Einfluss des operativen Stagings (laparoskopische Lymphadenektomie) auf die onkologischen Ergebnisse von Patientinnen mit histologisch gesichertem Zervixkarzinom untersucht wurde. Randomisiert wurden insgesamt 255 Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom (FIGO IIB – IVA), 240 davon konnten in die Analyse

miteinbezogen werden. Die Randomisierung erfolgte 1:1 mit 130 Patientinnen im operativen und 125 Patientinnen im klinischen Arm der Studie (initial) bzw. 121 im operativen Arm und 119 im klinischen Arm der Studie (final eingeschlossen). Bei allen Patientinnen lag die Indikation zur primären RCHT vor, bestehend aus perkutaner Radiatio, BT und simultaner CHT. Die Endpunkte beinhalteten primär das krankheitsfreie bzw. progressionsfreie Überleben sowie sekundär das Gesamtüberleben, die therapieassoziierte Toxizität und die Lebensqualität der Patientinnen.^{6,8} Eine Veröffentlichung beschäftigte sich außerdem mit der Inzidenz von Lymphknotenmetastasen sowie der daraus resultierenden Upstaging-Rate innerhalb der Studie.⁵³

Da im Patientinnenkollektiv der hier vorliegenden Arbeit 37 von 43 Patientinnen prätherapeutisch ein operatives Staging erhalten haben, erfolgte der Vergleich der Charakteristika und onkologischen Ergebnisse ausschließlich zum operativen Arm der Uterus-11 Studie. Einen Überblick über die Beschreibung der beiden zu vergleichenden Patientinnenkollektive findet sich in Tabelle fünf im Ergebnisteil.

3.9 Ethikkommission

Vor Beginn der Datenerhebung erfolgte eine Prüfung des Forschungsvorhabens durch die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Universität zu Köln. Das Vorhaben wurde mittels Ethikvotum unter der Antragsnummer 20-1413 genehmigt.

4. Ergebnisse

4.1 Charakterisierung des Patientinnenkollektivs

Eine detaillierte Übersicht der klinischen und demografischen Merkmale des Gesamtkollektivs sowie der Vergleich mit dem operativen Arm der Uterus-11-Studie sind den nachstehenden Tabellen zu entnehmen.

Tabelle 4: Charakterisierung des Patientinnenkollektivs zum Zeitpunkt der Erstdiagnose

CHARAKTERISTIKUM		N = 43 (100%)*
ALTER	20-29 Jahre	n = 1 (2,3%)
	30-39 Jahre	n = 9 (20,9%)
	40-49 Jahre	n = 13 (30,2%)
	50-59 Jahre	n = 12 (27,9%)
	60-69 Jahre	n = 6 (14,0%)
	≥ 70 Jahre	n = 2 (4,7%)
BODY-MASS-INDEX	≤ 24kg/m ²	n = 23 (53,5%)
	> 24kg/m ²	n = 19 (44,2%)
	unbekannt	n = 1 (2,3%)
NIKOTINABUSUS	Ja	n = 12 (27,9%)
	Nein	n = 29 (67,4%)
	unbekannt	n = 2 (4,7%)
KARDIOVASKULÄRE VORERKRANKUNGEN	Ja	n = 8 (18,6%)
	Nein	n = 34 (79,1%)
	unbekannt	n = 1 (2,3%)
DIABETES MELLITUS	Ja	n = 2 (4,7%)
	Nein	n = 40 (93,0%)
	unbekannt	n = 1 (2,3%)
Z.N. ABDOMINELLER OPERATION	Ja	n = 15 (34,9%)
	Nein	n = 27 (62,8%)
	unbekannt	n = 1 (2,3%)
FIGO STADIUM**	IB	n = 8 (18,6%)
	IIA	n = 6 (14,0%)
	IIB	n = 11 (25,6%)
	IIIA	n = 3 (7,0%)
	IIIB	n = 8 (18,6%)
	IVA	n = 2 (4,7%)
HISTOLOGIE	IVB	n = 5 (11,6%)
	Plattenepithel-Karzinom (Ca)	n = 37 (86,0%)
	Adeno-Ca	n = 3 (7,0%)
	Adeno-squamöses Ca	n = 3 (7,0%)
GRADING	G1	n = 1 (2,3%)
	G2	n = 16 (37,2%)
	G3	n = 24 (55,8%)
	unbekannt	n = 2 (4,7%)
TUMORGRÖßE	≤ 4cm	n = 16 (37,2%)
	> 4cm	n = 22 (51,2%)
	unbekannt	n = 5 (11,6%)
LYMPHGEFÄßINVASION	Ja	n = 7 (16,3%)
	nein	n = 18 (41,9%)
	unbekannt	n = 18 (41,9%)
BLUTGEFÄßINVASION	Ja	n = 4 (9,3%)
	Nein	n = 23 (53,5%)
	unbekannt	n = 16 (37,2%)

*Die Summe der Prozentzahlen kann von 100% abweichen, da die Einzelwerte gerundet sind.

** FIGO-Klassifikation 2009

Quelle: eigene Darstellung

Tabelle 5: demografische, klinische und histologische Charakteristika der zu vergleichenden Kollektive

CHARAKTERISTIKUM		UKK-KOHORTE N = 43 (100%)**	UTERUS-11 OPERATIVER ARM N = 130 BZW. N = 121 (100%)**
ALTER*	Mittelwert	49,2	47,2
	Altersspanne	21-79	20-69
BODY-MASS-INDEX*	Mittelwert	24,2	26,2
	Spanne	14-35	16,4-48,1
	unbekannt	n = 1 (2,3%)	n = 0 (0%)
KOMORBIDITÄTEN*	Kardiovaskulär	n = 8 (18,6%)	n = 24 (19,8%)
	Diabetes mellitus	n = 2 (4,7%)	n = 9 (7,4%)
	Z.n. abdomineller OP	n = 15 (34,9%)	n = 56 (46,3%)
FIGO STADIUM BEI ED***	IB	n = 8 (18,6%)	n = 0 (0%)
	IIA	n = 6 (14%)	n = 0 (0%)
	IIB	n = 11 (25,6%)	n = 85 (70,2%)
	IIIA	n = 3 (7%)	n = 4 (3,3%)
	IIIB	n = 8 (18,6%)	n = 29 (24%)
	IVA	n = 2 (4,7%)	n = 3 (2,5%)
	IVB	n = 5 (11,6%)	n = 0 (0%)
HISTOLOGIE	Plattenepithel-Ca	n = 37 (86,0%)	n = 103 (85,1%)
	Adeno-Ca	n = 3 (7%)	n = 15 (12,4%)
	Adeno-squamöses Ca	n = 3 (7%)	n = 3 (2,5%)
GRADING	G1	n = 1 (2,3%)	n = 5 (4,1%)
	G2	n = 16 (37,2%)	n = 85 (70,2%)
	G3	n = 24 (55,8%)	n = 31 (25,6%)
	unbekannt	n = 2 (4,7%)	n = 0 (0%)
	TUMORGRÖßE	≤ 4cm	n = 16 (37,2%)
>4cm		n = 22 (51,2%)	n = 90 (74,4%)
unbekannt		n = 5 (11,6%)	n = 0 (0%)
LYMPHGEFÄßINVASION	Ja	n = 7 (16,3%)	n = 21 (17%)
	Nein	n = 18 (41,9%)	n = 98 (81%)
	unbekannt	n = 18 (41,9%)	n = 2 (2%)
BLUTGEFÄßINVASION	Ja	n = 4 (9,3%)	n = 10 (8%)
	Nein	n = 23 (53,5%)	n = 109 (90%)
	unbekannt	n = 16 (37,2%)	n = 2 (2%)
*BEZIEHT SICH IM OPERATIVEN ARM DER UTERUS-11 STUDIE AUF DIE INITIALE KOHORTE VON N=130			

**Die Summe der Prozentzahlen kann von 100% abweichen, da die Einzelwerte gerundet sind.

***FIGO-Klassifikation 2009

Quelle: eigene Darstellung in Anlehnung an die Uterus-11 Studie ⁶

4.1.1. Altersverteilung

Das Alter der Patientinnen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose lag im Mittel bei 49,2 Jahren (Standardabweichung 12,67). Die jüngste Patientin war bei Diagnosestellung 21 Jahre, die älteste Patientin 79 Jahre alt. Die folgende Abbildung zeigt eine graphische Darstellung der Altersverteilung zum Diagnosezeitpunkt.

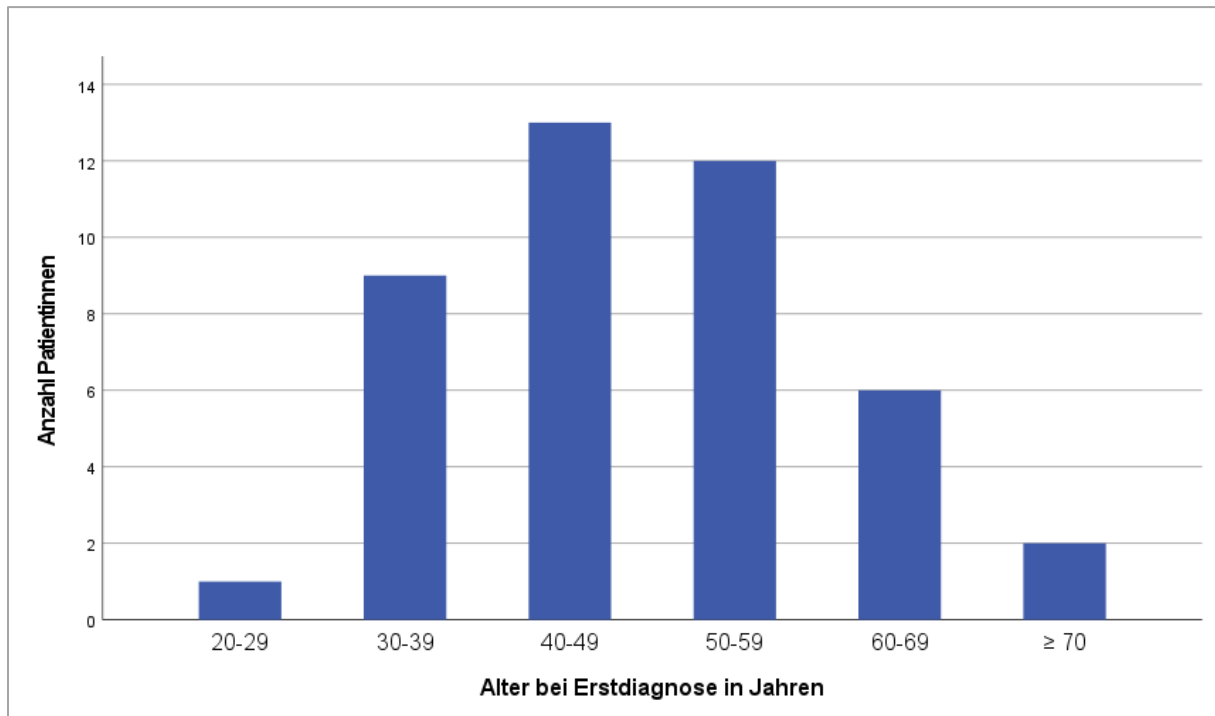


Abbildung 6: Altersverteilung der Patientinnen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose (n=43)

4.1.2. Tumorstadium

Die Tumorstadien nach FIGO-Klassifikation (2009) bei Erstdiagnose variierten stark und reichten von Stadium IB1 bis einschließlich Stadium IVB. Am häufigsten lag das Stadium IIB (25,6%) vor. Die Verteilung der Tumorstadien innerhalb des Patientinnenkollektivs ist in der folgenden Abbildung dargestellt.

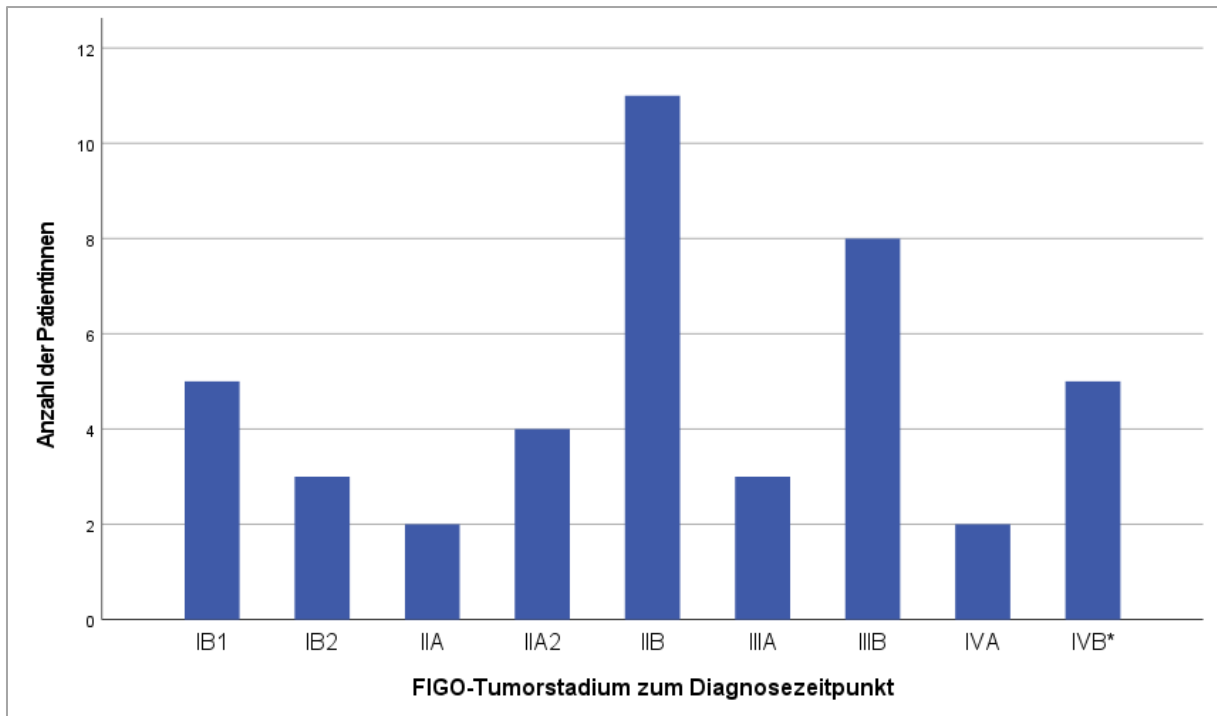


Abbildung 7: Verteilung der Tumorstadien nach FIGO-Klassifikation (2009) zum Zeitpunkt der Diagnosestellung (n=43)

*schloss Patientinnen mit paraaortalen Lymphknotenmetastasen nach der FIGO-Klassifikation von 2009 ein.

4.1.3. Histologie und Differenzierung

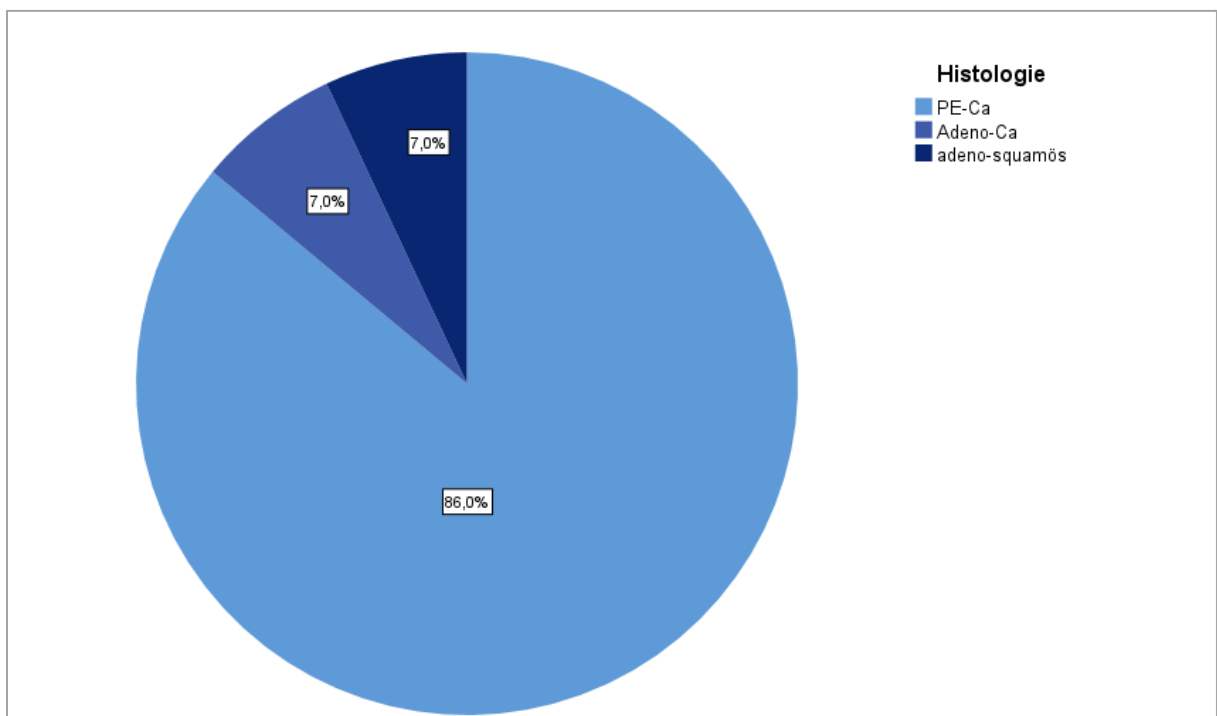


Abbildung 8: Prozentuale Verteilung der histologischen Tumortypen (n=43)

Bei 37 von 43 Patientinnen (86%) ergab die histologische Untersuchung den Nachweis eines Plattenepithelkarzinoms, welches damit in der betrachteten Kohorte den häufigsten histologischen Subtyp darstellte. Bei drei von 43 Patientinnen (7%) lag ein Adenokarzinom vor,

bei weiteren drei Patientinnen (7%) ein adeno-squamöses Karzinom. Die prozentuale Verteilung der histologischen Tumortypen veranschaulicht die oben gezeigte Abbildung.

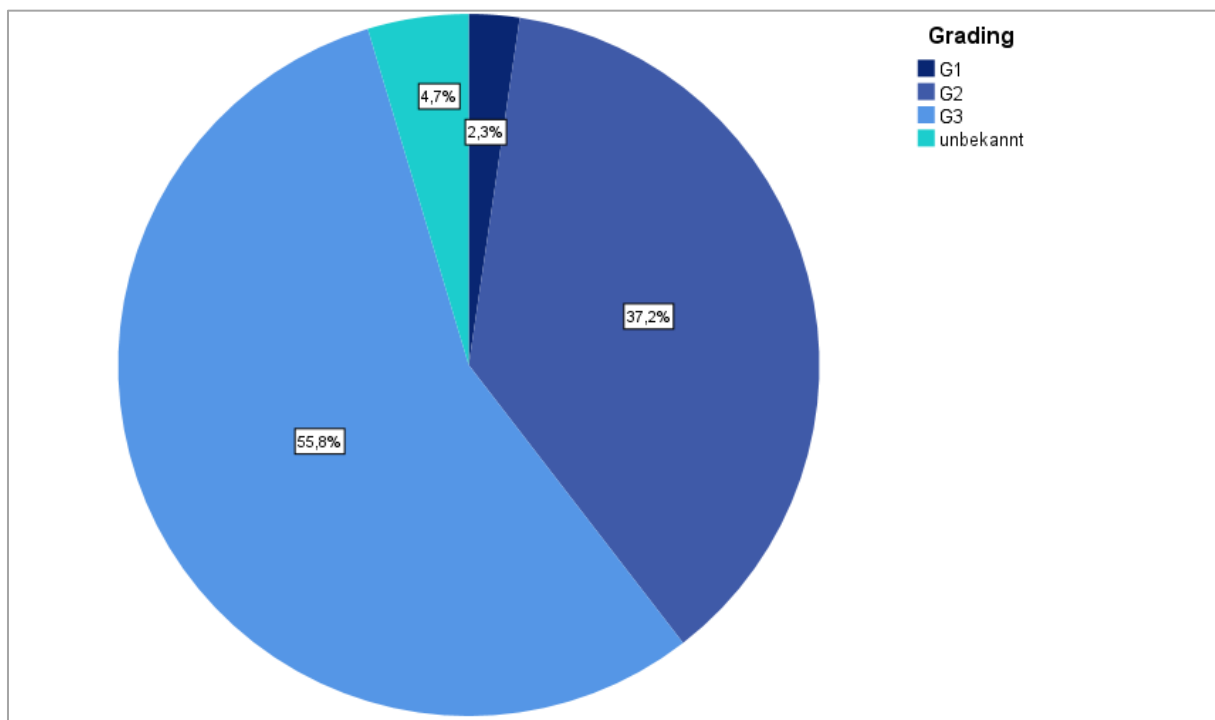


Abbildung 9: Prozentuale Verteilung der Differenzierungsgrade (n=43)

Von 43 Patientinnen wiesen 24 (55,8%) eine schlechte Differenzierung (G3) des Tumorgewebes auf, 16 von 43 Patientinnen (37,2%) eine mäßige Differenzierung (G2) und lediglich bei einer Patientin (2,3%) lag eine gute Differenzierung (G1) des Tumorgewebes vor. Zu zwei der 43 Patientinnen (4,7%) fehlten Angaben bezüglich des Differenzierungsgrades.

4.1.4. Lymph- und Blutgefäßinvasion

Da die histologische Sicherung im Rahmen von Probeentnahmen aus der Zervix uteri bzw. im Rahmen von Konisationen erfolgte, wurden lediglich bei 25 von 43 Patientinnen (58,1%) Aussagen zur Lymphgefäßinvasion getroffen, zur Blutgefäßinvasion bei 27 von 43 Patientinnen (62,8%). Zur systematischen Auswertung der Lymph- und Blutgefäßinvasion wurden diese Daten als unzureichend erachtet.

4.1.5. Lymphknoten-Status

Insgesamt 37 von 43 Patientinnen (86%) unterzogen sich prätherapeutisch einer laparoskopischen pelvinen und/oder paraortalen Lymphonodektomie. Bei den übrigen sechs Patientinnen (14%) wurde ausschließlich ein klinisches Staging durchgeführt.

Im Rahmen des operativen Stagings erhielten 33 von 43 Patientinnen (76,7%) eine pelvine Lymphknotenentfernung. Die Anzahl entnommener Lymphknoten variierte zwischen vier und 74 und lag im Mittel bei 19. Bei 20 der 33 Patientinnen (60,6%) konnte ein Tumorbefall der

entfernten Lymphknoten histologisch gesichert werden. Bei 13 von 33 Patientinnen (39,4%) waren die pelvinen Lymphknoten in der Aufarbeitung tumorfrei.

Eine Entfernung paraaortaler Lymphknoten erfolgte bei 35 von 43 Patientinnen (81,4%). Dabei ergab die histologische Untersuchung in acht Fällen einen Tumorbefall (22,9%). Bei 27 der 35 Patientinnen (77,1%) konnte kein Befall nachgewiesen werden. Durchschnittlich wurden 15 paraaortale Lymphknoten entnommen, mindestens jedoch einer und maximal 44. Bei allen acht Patientinnen mit paraaortalem Lymphknotenbefall lag gleichzeitig auch ein histologisch gesicherter Befall der pelvinen Lymphknoten vor.

Unter den Patientinnen mit pelvinen Lymphknotenmetastasen hatten 60% ein bis zwei positive Lymphknoten, während je 20% drei bis fünf und mehr als fünf positive Lymphknoten aufwiesen. Bei den Patientinnen mit paraaortalem Befall sah die Verteilung wie folgt aus: 50% ein bis zwei positive Lymphknoten, 12,5% drei bis fünf positive Lymphknoten und 37,5% mehr als fünf positive Lymphknoten.

Tabelle 6: Histologische Ergebnisse der diagnostischen Lymphonodektomie (operatives Staging) (n=37)

Operatives Staging	Pelvin negativ	Pelvin positiv	Pelvin nicht entfernt	<i>Summe der Patientinnen</i>
Paraaortal negativ	13 (35%)	10 (27%)	4 (11%)	27 (73%)
Paraaortal positiv	0 (0%)	8 (22%)	0 (0%)	8 (22%)
Paraaortal nicht entfernt	0 (0%)	2 (5%)	0 (0%)	2 (5%)
<i>Summe der Patientinnen</i>	13 (35%)	20 (54%)	4 (11%)	37 (100%)*

*Die Summe der Prozentzahlen kann von 100% abweichen, da die Einzelwerte gerundet sind.

Das klinische Staging umfasste bei allen Patientinnen auch die Durchführung einer MRT-Untersuchung des Beckens bzw. CT-Untersuchung von Abdomen und Becken. Bei 28 von 43 Patientinnen (65,1%) zeigten sich in der Bildgebung auffällige Lymphknoten im Bereich des Beckens. Bei den restlichen 15 von 43 Patientinnen (34,9%) war die Darstellung der pelvinen Lymphknoten unauffällig. Eine Vergrößerung der paraaortalen Lymphknoten in der CT fand sich bei fünf von 43 Patientinnen (11,6%). 35 von 43 Patientinnen (81,4%) wiesen unauffällige Lymphknoten in dieser Region auf. Bei drei Patientinnen (7%) lag keine Information zur Darstellung der paraaortalen Lymphknoten in der CT vor. Bei allen fünf Patientinnen mit Auffälligkeiten der paraaortalen Lymphknoten konnten gleichzeitig auch Auffälligkeiten im Bereich der pelvinen Lymphknoten festgestellt werden.

Tabelle 7: Ergebnisse der Bildgebung (CT/MRT) hinsichtlich auffälliger Lymphknoten pelvin und/oder paraaortal (n=43)

Bildgebung	Pelvin negativ	Pelvin positiv	Pelvin unbekannt	Summe der Patientinnen
Paraaortal negativ	13 (30%)	22 (51%)	0 (0%)	35 (81%)
Paraaortal positiv	0 (0%)	5 (12%)	0 (0%)	5 (12%)
Paraaortal unbekannt	2 (5%)	1 (2%)	0 (0%)	3 (7%)
<i>Summe der Patientinnen</i>	15 (35%)	28 (65%)	0 (0%)	43 (100%)*

*Die Summe der Prozentzahlen kann von 100% abweichen, da die Einzelwerte gerundet sind.

4.2 Genauigkeit der radiologischen Diagnostik

Bezüglich des pelvinen Lymphknotenstatus waren die Daten der bildgebenden Diagnostik vollständig, zum operativen Staging konnten bei 10 Patientinnen keine ausreichenden Angaben gemacht werden (nicht durchgeführt oder fehlende Daten). Die folgenden Aussagen beziehen sich daher ausschließlich auf diejenigen Patientinnen, zu denen alle relevanten Daten vorlagen. Die Sensitivität der bildgebenden Verfahren zur Detektierung pelviner Lymphknotenmetastasen lag bei 80%, die Spezifität bei 54%. Der positiv prädiktive Wert lag bei 73%, der negativ prädiktive Wert bei 64%.

Tabelle 8: Vergleich operatives Staging vs. Bildgebung für pelvine Lymphknotenmetastasen

Pelvine Lymphknoten	LNE negativ	LNE positiv	Ergebnis LNE nicht bekannt/nicht durchgeführt	Summe der Patientinnen
Bildgebung negativ	7 (16%)	4 (9%)	4 (9%)	15 (35%)
Bildgebung positiv	6 (14%)	16 (37%)	6 (14%)	28 (65%)
Ergebnis Bildgebung unbek.	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
<i>Summe der Patientinnen</i>	13 (30%)	20 (47%)	10 (23%)	43 (100%)

*Die Summe der Prozentzahlen kann von 100% abweichen, da die Einzelwerte gerundet sind.

Tabelle 9: Vergleich operatives Staging vs. Bildgebung für pelvine Lymphknotenmetastasen für Patientinnen mit vollständigen Daten

Pelvine Lymphknoten	LNE negativ	LNE positiv	Summe der Patientinnen
Bildgebung negativ	7 (21%)	4 (12%)	11 (33%)
Bildgebung positiv	6 (18%)	16 (48%)	22 (67%)
<i>Summe der Patientinnen</i>	13 (39%)	20 (61%)	33 (100%)

Auch bezüglich des paraaortalen Lymphknotenstatus waren die Daten unvollständig. Die folgenden Berechnungen basieren ausschließlich auf den Patientinnen, zu denen alle erforderlichen Angaben vorlagen.

Die Sensitivität der bildgebenden Verfahren zur Detektierung paraaortaler Lymphknotenmetastasen lag in der untersuchten Kohorte bei 29%, die Spezifität bei 96%. Der positiv prädiktive Wert lag bei 67%, der negativ prädiktive Wert bei 84%.

Tabelle 10: Vergleich operatives Staging vs. Bildgebung für paraaortale Lymphknotenmetastasen

paraaortale Lymphknoten	LNE negativ	LNE positiv	Ergebnis LNE nicht bekannt/nicht durchgeführt	Summe der Patientinnen
Bildgebung negativ	26 (60%)	5 (12%)	4 (9%)	35 (81%)
Bildgebung positiv	1 (2%)	2 (5%)	2 (5%)	5 (12%)
Ergebnis Bildgebung unbek.	0 (0%)	1 (2%)	2 (5%)	3 (7%)
<i>Summe der Patientinnen</i>	27 (63%)	8 (19%)	8 (19%)	43 (100%)

*Die Summe der Prozentzahlen kann von 100% abweichen, da die Einzelwerte gerundet sind.

Tabelle 11: Vergleich operatives Staging vs. Bildgebung für paraaortale Lymphknotenmetastasen für Patientinnen mit vollständigen Daten

paraaortale Lymphknoten	LNE negativ	LNE positiv	Summe der Patientinnen
Bildgebung negativ	26 (76%)	5 (15%)	31 (91%)
Bildgebung positiv	1 (3%)	2 (6%)	3 (9%)
<i>Summe der Patientinnen</i>	27 (79%)	7 (21%)	34 (100%)

4.3 Therapie

Die Details zur Therapieplanung und Therapiedurchführung sind im Methodenteil dieser Arbeit aufgeführt.

4.3.1. Therapiemodifikationen

Bei zwei Patientinnen wurde im Rahmen des Tumorboards der Entschluss zu einem individuellen Therapiekonzept mit Ergänzung einer Induktionschemotherapie (Cisplatin, Taxol und Avastin im Rahmen eines individuellen Heilversuchs nach Tumorkonferenzbeschluss) gefasst. Die Induktionstherapie erfolgte über mehrere Zyklen und ging der weiteren RCHT jeweils unmittelbar voraus.

Tabelle 12: Überblick über die begleitende Chemotherapie (n=43)

Chemotherapie	Patientinnen
Cisplatin (40mg/m²) initial	38
5 Zyklen	23 (von 38)
<5 Zyklen	6 (von 38)
>5 Zyklen	6 (von 38)
Wechsel zu Carboplatin	3 (von 38)
Carboplatin (AUC 1,5) initial	3
5 Zyklen	1 (von 3)
<5 Zyklen	2 (von 3)
Induktionstherapie + simultan Cisplatin (40mg/m²)*	1
Induktionstherapie + simultan Carboplatin (AUC 1,5)*	1

*individuelles Therapiekonzept nach Ermessen des Tumorboards

Insgesamt acht der verbleibenden Patientinnen erhielten weniger als die vorgesehenen fünf Zyklen CHT, bei sechs Patientinnen erfolgten sechs Gaben CHT. Grund für einen frühzeitigen Abbruch der CHT war in allen Fällen eine ausgeprägte Akuttoxizität, meist in Form einer Panzytopenie bzw. Nephrotoxizität. Eine Verlängerung der Therapie auf sechs Zyklen erfolgte hingegen bei ausreichend guter Verträglichkeit durch die Patientin. Auch hinsichtlich des Zeitpunkts der Verabreichung gab es Modifizierungen. So fand die Therapiegabe bei fünf Patientinnen nicht in aufeinanderfolgenden Wochen, sondern mit vergrößertem Zeitabstand statt.

Bei elf Patientinnen waren Anpassungen im Bestrahlungsprotokoll erforderlich.

Bei zwei Patientinnen mit ausgedehntem Tumorbefall wurde der Therapieplan um einen zweiten perkutanen Boost erweitert. Von weiteren zwei Patientinnen wurde die letzte geplante Fraktion abgelehnt; infolgedessen konnte bei einer von ihnen lediglich eine Gesamtdosis von 48,6 Gy (PTV-A) bzw. 57,24 Gy (PTV-B) appliziert werden. Bei einer Patientin wurde

ausschließlich das PTV-A ohne simultan integrierten Boost bestrahlt, bei einer weiteren erfolgte im Verlauf die Umstellung auf einen sequenziellen Cyberknife-Boost für die Vagina und den Zervixbefund. Bei fünf Patientinnen kam es aus unterschiedlichen Gründen (hohe Darmbelastung, ausgeprägte Lagevariabilität der Organe, Gerätedefekt) zu einer Umplanung, die ohne Konsequenz für die finale Gesamtdosis blieb.

Tabelle 13: Anpassungen des Bestrahlungsprotokolls (n=11)

Anpassungen Bestrahlungsprotokoll	Anzahl der Patientinnen
Erweiterung um einen perkutanen Boost (zusätzliches PTV)	2 (18%)
Letzte Fraktion nicht erhalten	2 (18%)
Bestrahlung ohne simultan integrierten Boost	1 (9%)
Umstellung auf sequenziellen Boost im Verlauf	1 (9%)
Umplanung unter Therapie	5 (45%)
Summe	11 (100%)*

*Die Summe der Prozentzahlen kann von 100% abweichen, da die Einzelwerte gerundet sind.

4.4 Nachbeobachtungszeit

Die Analyse der Nachbeobachtungszeit mittels reverser Kaplan-Meier-Analyse nach Schemper und Smith ergab eine geschätzte mediane Follow-up Zeit von 2,46 Jahren (95% KI = 2,08-2,85) bzw. 29,59 Monaten (95%-KI = 25,01-34,17).

Vier Patientinnen entzogen sich nach Abschluss der Therapie der weiteren Nachsorge. In diesen Fällen entsprach die Nachbeobachtungszeit der Therapiedauer. Es handelte sich dabei um Patientinnen, die sich heimatnah in die Nachsorge begaben oder um Patientinnen aus dem Ausland.

4.5 Toxizität

4.5.1. Akuttoxizität

Therapieebenenwirkungen innerhalb eines Zeitraums von <90 Tagen nach Therapiebeginn traten insgesamt bei 26 der 43 Patientinnen (60,5%) auf. Eine moderate Ausprägung der Toxizität (Grad 2 Toxizität) nach CTCAE wurde dabei zu keinem Zeitpunkt überschritten. Insbesondere lebensbedrohliche Nebenwirkungen (Grad 4 Toxizität) und therapieassoziierte Todesfälle (Grad 5 Toxizität) traten nicht auf. ⁹

Neunzehn von 43 Patientinnen (44,2%) gaben an, im Rahmen der Therapie von gastrointestinalen Beschwerden betroffen gewesen zu sein. Davon litten alle 19 Patientinnen unter einer radiogenen Diarrhoe, wobei in vier Fällen zusätzlich eine Meteorismus-Symptomatik vorlag. Über das Auftreten urologischer Akuttoxizität berichteten 17 von 43 Patientinnen (39,5%). Elf der Patientinnen beklagten eine anhaltende Dysurie, zwei eine isolierte Pollakisurie und vier Patientinnen eine kombinierte Symptomatik. Bei sechs von 43 Patientinnen traten im Therapieverlauf vaginale Nebenwirkungen in Form von Brennen und/oder Trockenheit in Erscheinung. Bei einer Patientin lagen diesbezüglich keine Informationen vor. Elf Patientinnen entwickelten eine Fatigue-Symptomatik, bei einer Patientin fehlten die entsprechenden Angaben. Das akute Auftreten eines Lymphödems wurde für keine Patientin dokumentiert.

Tabelle 14: Ausprägung der Akutnebenwirkungen der Radiochemotherapie in CTCAE Graden nach Organsystemen (n=43)

Akuttoxizität	Grad 0	Grad 1	Grad 2	fehlende Angaben	Summe (100%)*
Gastrointestinal					
Diarrhoe	24 (56%)	11 (26%)	8 (19%)	0 (0%)	43
Meteorismus	38 (88%)	2 (5%)	2 (5%)	1 (2%)	43
Urologisch					
Pollakisurie	36 (84%)	6 (14%)	0 (0%)	1 (2%)	43
Dysurie	28 (65%)	11 (26%)	4 (9%)	0 (0%)	43
Vaginal					
Trockenheit	37 (86%)	5 (12%)	0 (0%)	1 (2%)	43
Brennen	38 (88%)	3 (7%)	1 (2%)	1 (2%)	43
Sonstige					
Lymphödem	42 (98%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)	43
Fatigue	31 (72%)	10 (23%)	1 (2%)	1 (2%)	43

*Die Summe der Prozentzahlen kann von 100% abweichen, da die Einzelwerte gerundet sind.

4.5.2. Spättoxizität

Die Daten zum Auftreten von Spätfolgen (≥ 90 Tage nach Therapiebeginn) der RCHT waren, auch verglichen mit den Daten zur Akuttoxizität, unvollständig. Zurückzuführen war dies v. a. auf eine lückenhafte Dokumentation der Anamnese sowie auf eine unzureichende Rückmeldung der Nachsorgebefunde aus dem ambulanten Bereich. Bei acht von 43 Patientinnen (18,6%) konnten infolgedessen keine Angaben diesbezüglich gemacht werden. Insgesamt traten bei 15 der 43 Patientinnen (34,9%) späte Nebenwirkungen der RCHT auf, 20 Patientinnen (46,5%) verneinten diese.

Für die Spättoxizität lag das Maximum, wie auch bei der Akuttoxizität, bei Grad 2, entsprechend einer moderaten Ausprägung.⁹

Fünf von 43 Patientinnen (11,6%) entwickelten im Verlauf gastrointestinale Nebenwirkungen. Davon lag bei allen Patientinnen eine radiogene Diarrhoe vor, eine Patientin beklagte zusätzlich ausgeprägten Meteorismus. Urologische Nebenwirkungen vom Spättyp wiesen fünf von 43 Patientinnen (11,6%) auf. Davon lag bei fünf Patientinnen eine Pollakisurie vor, in zwei Fällen kombiniert mit Dysurie. Eine von 43 Patientinnen (2,3%) litt unter vaginalen Spätfolgen der Therapie. Die Entwicklung eines Lymphödems stellte die häufigste Form der Spättoxizität dar. Neun von 43 Patientinnen (21%) beklagten im Verlauf das Auftreten einer entsprechenden Symptomatik.

Tabelle 15: Ausprägung der Spätnebenwirkungen der Radiochemotherapie in CTCAE Graden nach Organsystemen (n=43)

Spättoxizität	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Fehlende Angaben	Summe (100%)*
Gastrointestinal					
Diarrhoe	30 (70%)	4 (9%)	1 (2%)	8 (19%)	43
Meteorismus	34 (79%)	1 (2%)	0 (0%)	8 (19%)	43
Urologisch					
Pollakisurie	30 (70%)	1 (2%)	4 (9%)	8 (19%)	43
Dysurie	33 (77%)	1 (2%)	1 (2%)	8 (19%)	43
Vaginal					
Trockenheit	34 (79%)	1 (2%)	0 (0%)	8 (19%)	43
Brennen	35 (81%)	0 (0%)	0 (0%)	8 (19%)	43
Sonstige					
Lymphödem	26 (61%)	5 (12%)	4 (9%)	8 (19%)	43
Fatigue	31 (72%)	3 (7%)	1 (2%)	8 (19%)	43

*Die Summe der Prozentzahlen kann von 100% abweichen, da die Einzelwerte gerundet sind.

4.6 Onkologische Ergebnisse

Da die Anzahl an Ereignissen in der betrachteten Kohorte für die statistische Berechnung eines medianen Gesamtüberlebens bzw. medianen krankheitsfreien Überlebens zu gering war, wird im Folgenden stets der Schätzer nach Kaplan-Meier für den jeweiligen Mittelwert angegeben.

4.6.1. Gesamtüberleben

Insgesamt verstarben innerhalb des Beobachtungszeitraums sechs der 43 eingeschlossenen Patientinnen (14%). Bei fünf davon handelte es sich um tumorassoziierte Todesfälle, bei einer weiteren Patientin lagen diesbezüglich keine ausreichenden Informationen vor. Siebenunddreißig der 43 Patientinnen (86%) lebten zum Ende des Beobachtungszeitraums noch. Die 1-Jahres-Überlebensrate lag bei 100%, die 3-Jahres-Überlebensrate entsprach 80,3%.

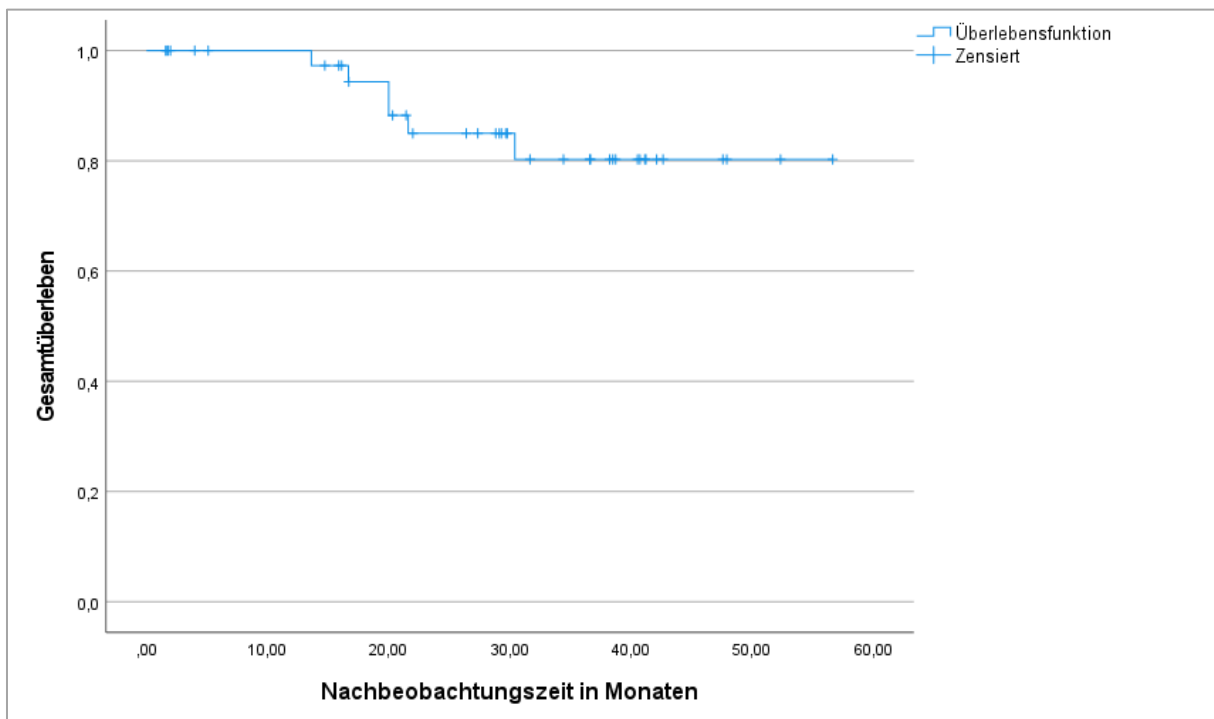


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Analyse für das Gesamtüberleben (n=43)

Zeit in Monaten	0	10	20	30	40	50	60
No. at risk	43	37	29	18	10	2	0

4.6.2. Krankheitsfreies Überleben

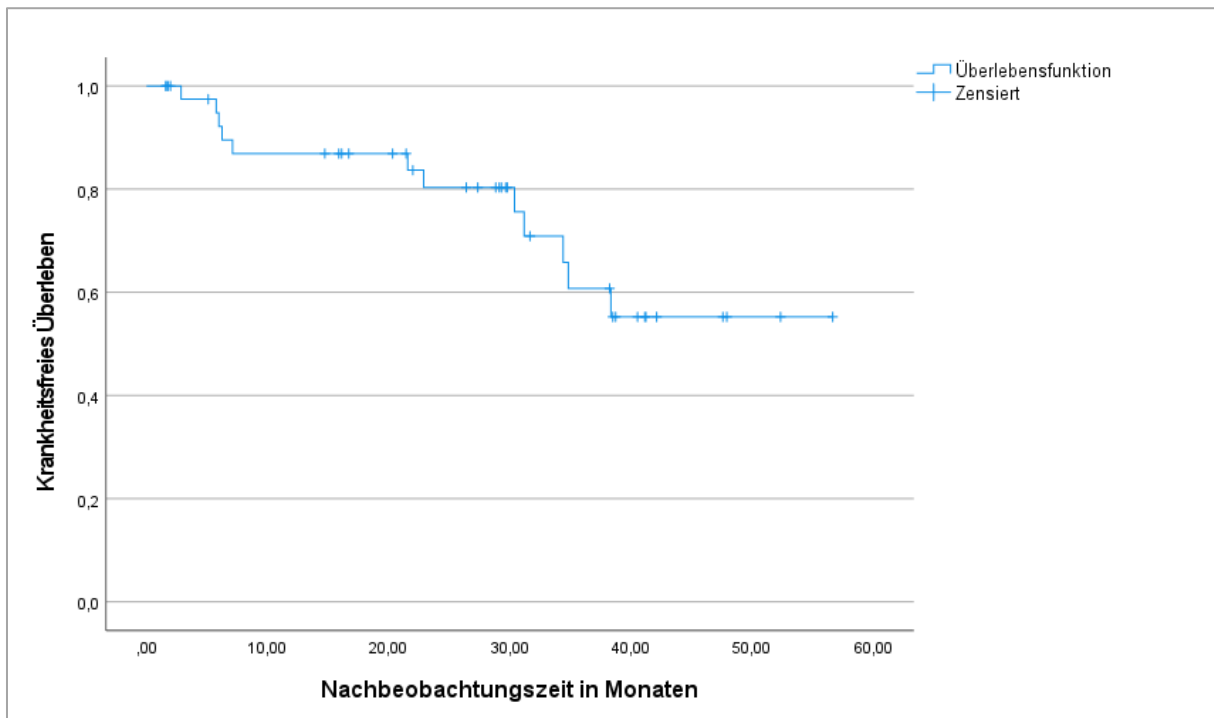


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Analyse für das krankheitsfreie Überleben (n=43)

Zeit in Monaten	0	10	20	30	40	50	60
No. at risk	43	33	29	17	8	2	0

Neun von 43 Patientinnen (20,9%) entwickelten in der Nachbeobachtungszeit ein Rezidiv, 34 Patientinnen (79,1%) blieben rezidivfrei. Bei acht von 43 Patientinnen (18,6%) wurde im Verlauf eine Fernmetastasierung festgestellt. Insgesamt sechs der 43 Patientinnen (14%) verstarben im Beobachtungszeitraum, bei vier dieser Patientinnen war zuvor ein Rezidiv der Grunderkrankung und/oder eine Fernmetastasierung diagnostiziert worden. Das krankheitsfreie 1-Jahres-Überleben betrug 86,9%. Das krankheitsfreie 3-Jahres-Überleben lag bei 60,8%.

Tabelle 16: Darstellung des Auftretens von Rezidiven (lokal und/ oder lokoregionär) und Fernmetastasen (n=43)

	Rezidiv	Kein Rezidiv	Summe der Patientinnen
Fernmetastasierung	7 (16%)	1 (2%)	8 (19%)
Keine Fernmetastasierung	2 (5%)	33 (77%)	35 (81%)
Summe der Patientinnen	9 (21%)	34 (79%)	43 (100%)*

* Die Summe der Prozentzahlen kann von 100% abweichen, da die Einzelwerte gerundet sind.

4.6.3. Analyse lokaler und lokoregionärer Kontrolle

Neun von 43 Patientinnen (21%) entwickelten im Beobachtungszeitraum ein Rezidiv der Erkrankung. Bei zwei dieser Patientinnen lag ein isoliertes Lokalrezidiv vor, drei Patientinnen wiesen parallel ein lokoregionäres Rezidiv auf. Bei den übrigen vier Patientinnen lagen keine Informationen zur Rezidivlokalisierung vor. Das rezidivfreie 1-Jahres-Überleben betrug 86,9%, das rezidivfreie 3-Jahres-Überleben 76,3%.

Tabelle 17: Darstellung des Auftretens von Rezidiven im Beobachtungszeitraum (n=9)

	Verstorben	Nicht verstorben	Summe der Patientinnen
Nur Lokalrezidiv	0 (0%)	2 (22%)	2 (22%)
Nur lokoregionäres Rezidiv	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Lokalrezidiv + lokoregionäres Rezidiv	2 (22%)	1 (11%)	3 (33%)
Rezidiv unklarer Lokalisation	2 (22%)	2 (22%)	4 (44%)
<i>Summe der Patientinnen</i>	4 (44%)	5 (56%)	9 (100%)*

*Die Summe der Prozentzahlen kann von 100% abweichen, da die Einzelwerte gerundet sind.

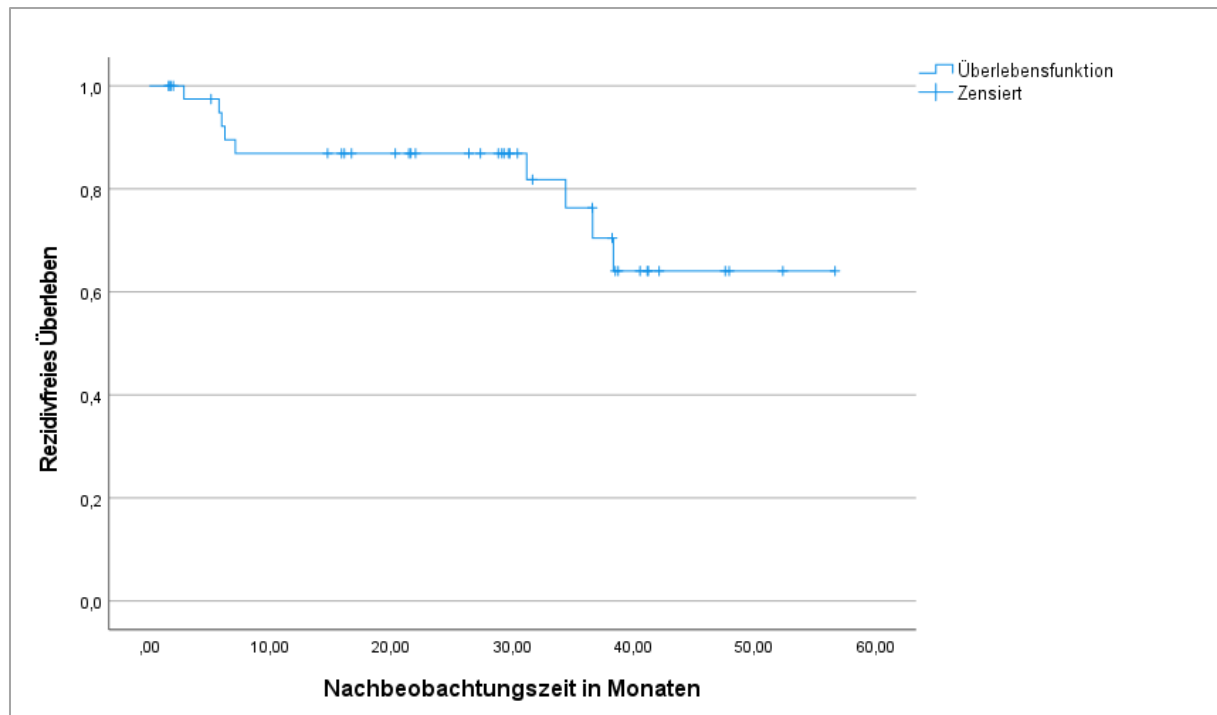


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Analyse für das rezidivfreie Überleben (n=43)

Zeit in Monaten	0	10	20	30	40	50	60
No. at risk	43	33	29	18	8	2	0

4.6.4. Fernmetastasen

Zu einer Fernmetastasierung im Zeitraum der Nachbeobachtung kam es bei insgesamt acht der 43 Patientinnen (18,6%), bei fünf davon parallel an mehreren Lokalisationen. In vier Fällen lag eine pulmonale, bei jeweils einer Patientin eine hepatische, zerebrale oder ossäre Metastasierung vor. Fünf Patientinnen zeigten einen nodalen Befall, der nicht mehr die Kriterien eines lokoregionären Rezidivs erfüllte und damit als Fernmetastasierung gewertet wurde. Die genaue Lokalisation der Fernmetastasen veranschaulicht die folgende Tabelle.

Tabelle 18: Darstellung des Auftretens von Fernmetastasen im Beobachtungszeitraum (n=8)

	Verstorben	Nicht verstorben	Summe der Patientinnen
Nur Fernmetastasierung	0 (0%)	1 (13%)	1 (13%)
Fernmetastasierung + Rezidiv	4 (50%)	3 (38%)	7 (88%)
<i>Summe der Patientinnen</i>	4 (50%)	4 (50%)	8 (100%)*

*Die Summe der Prozentzahlen kann von 100% abweichen, da die Einzelwerte gerundet sind.

Tabelle 19: Lokalisation von aufgetretenen Fernmetastasen im Beobachtungszeitraum (16)

Lokalisation	Anzahl Metastasierung dieser Lokalisation
Pulmonal	4 (25%)
Hepatisch	1 (6%)
Zerebral	1 (6%)
Ossär	1 (6%)
Nodal zervikal	2 (13%)
Nodal mediastinal	2 (13%)
Nodal paraaortal	2 (13%)
Nodal sonstige	3 (19%)
<i>Gesamtzahl Fernmetastasen</i>	16 (100%)*

*Die Summe der Prozentzahlen kann von 100% abweichen, da die Einzelwerte gerundet sind.

Das 1-Jahres-Überleben ohne Fernmetastasierung lag bei 86,9%, das fernmetastasenfreie 3-Jahres-Überleben bei 77,5%.

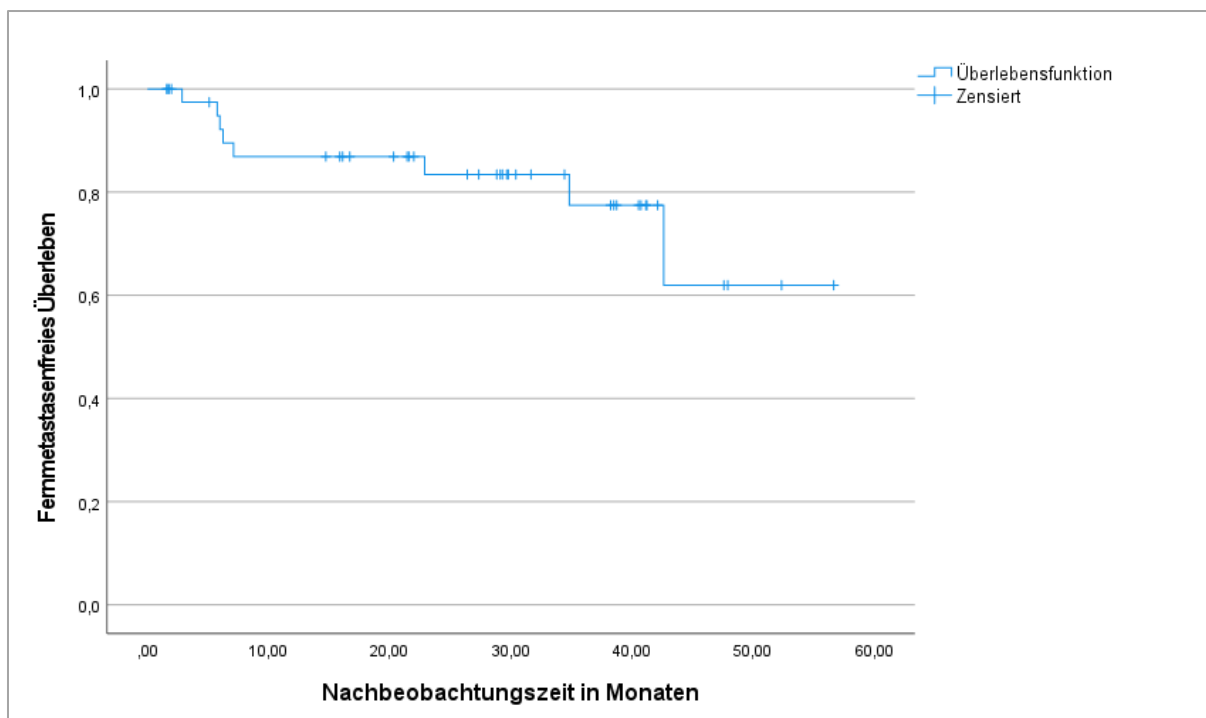


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Analyse für das fernmetastasenfreie Überleben (n=43).

Zeit in Monaten	0	10	20	30	40	50	60
No. at risk	43	33	29	17	10	2	0

4.6.5. Evaluation des Therapieerfolgs mittels Zervixabrasio

Bei 24 von 43 Patientinnen (55,8%) wurde im Rahmen der Nachsorge mindestens eine Zervixabrasio durchgeführt. Sechs von 43 Patientinnen (14,0%) haben keine Abrasio erhalten. Bei 13 der 43 Patientinnen (30,2%) lagen diesbezüglich keine Informationen vor. Der Zeitpunkt der ersten Abrasio lag im Mittel bei 17 Wochen (10-31w, SD=5,1) nach Therapieende. Bei zwei der 24 Patientinnen (8,3%) ergab die Abrasio einen auffälligen Befund, bei den übrigen 22 (91,7%) fiel das Ergebnis unauffällig aus. Bei einer der beiden Patientinnen mit auffälliger Abrasio bestätigte sich im Verlauf der Verdacht eines Rezidivs bzw. einer Tumorpersistenz.

4.7 Einfluss einzelner Risikofaktoren auf die onkologischen Ergebnisse

4.7.1. Lymphknotenstatus

Insgesamt 37 der 43 Patientinnen (86,0%) erhielten im Rahmen des Stagings vor Therapiebeginn eine laparoskopische pelvine und/oder paraaortale Lymphonodektomie. Zur Analyse des Einflusses des Lymphknotenstatus auf die onkologischen Ergebnisse wurde dieses Kollektiv in die Gruppen „pN-“ (negativ), „nur pelvin positiv“ und „pelvin und paraaortal positiv“ unterteilt. Die Gruppe „pN-“ wird gebildet durch diejenigen Patientinnen, bei deren operativem Staging kein Nodalbefall nachgewiesen wurde und beinhaltet 17 der 37 Patientinnen (45,9%). Die Gruppe „nur pelvin positiv“ enthält Patientinnen, die ausschließlich pelvine Lymphknotenmetastasen aufwiesen und umfasst zwölf der 37 Patientinnen (32,4%).

Die übrigen acht von 37 Patientinnen (21,6%) mit histologisch gesichertem paraaortalem und pelvinem Lymphknotenbefall, werden durch die Gruppe „pelvin und paraaortal positiv“ repräsentiert. Keine Patientin präsentierte sog. Skip-Metastasen (nur paraaortal befallen). Das krankheitsfreie 1-Jahres-Überleben lag für die Gruppe pN- bei 93,8%, für die Gruppe „nur pelvin positiv“ bei 90,9% und für die Gruppe „pelvin und paraaortal positiv“ bei 83,3%. Das krankheitsfreie 3-Jahres-Überleben lag für die Gruppe pN- bei 71,0%, für die Gruppe „nur pelvin positiv“ bei 63,6% und für die Gruppe „pelvin und paraaortal positiv“ bei 62,5%. Diese Unterschiede zwischen den Überlebenskurven erwiesen sich als statistisch nicht signifikant ($p=0,889$).

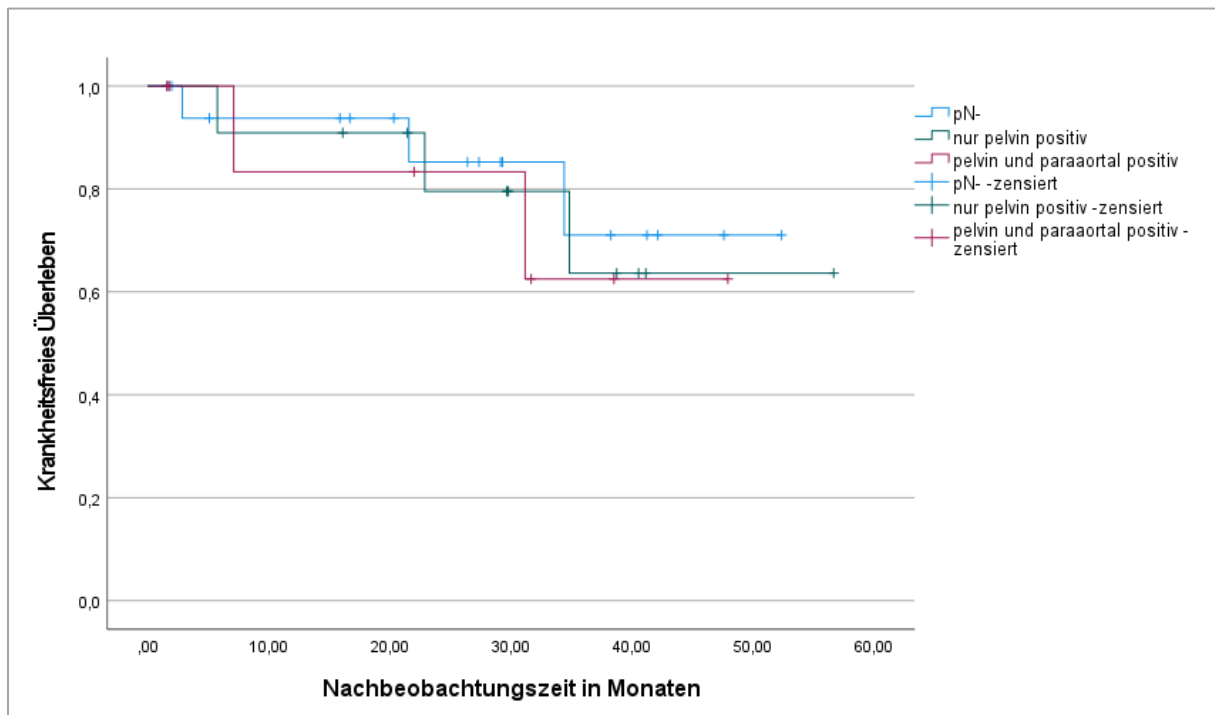


Abbildung 14: Einfluss des Lymphknotenstatus nach operativem Staging auf das krankheitsfreie Überleben (n=37)

Zeit in Monaten		0	10	20	30	40	50	60
No. at risk	pN-	17	14	12	6	4	1	0
	nur pelvin positiv	12	10	9	5	3	1	0
	pelvin und paraaortal positiv	8	5	5	4	1	0	0

4.7.2. Grading

Bei 41 der eingeschlossenen 43 Patientinnen lagen Informationen zum histologischen Differenzierungsgrad des Tumors (Grading) vor. Siebzehn der 43 Patientinnen (39,5%) wiesen einen Differenzierungsgrad G1 oder G2 auf, entsprechend einer guten bzw. mäßigen Differenzierung. Im Tumorgewebe der restlichen 24 von 43 Patientinnen (55,8%) lag eine schlechte Differenzierung (G3) vor. Obwohl sich das krankheitsfreie Überleben in der Gruppe

der Patientinnen mit einem Differenzierungsgrad G1 oder G2 graphisch günstiger darstellt, konnte dies statistisch nicht signifikant belegt werden ($p=0,182$).

Das krankheitsfreie 1-Jahres-Überleben in der Gruppe der Patientinnen mit Differenzierungsgrad G1/G2 lag bei 92,9%, für die Vergleichsgruppe mit Differenzierungsgrad G3 bei 82,6%. Das krankheitsfreie 3-Jahres-Überleben in der Gruppe der Patientinnen mit Differenzierungsgrad G1/G2 lag bei 82,5%, für die Vergleichsgruppe mit Differenzierungsgrad G3 bei 54,4%.

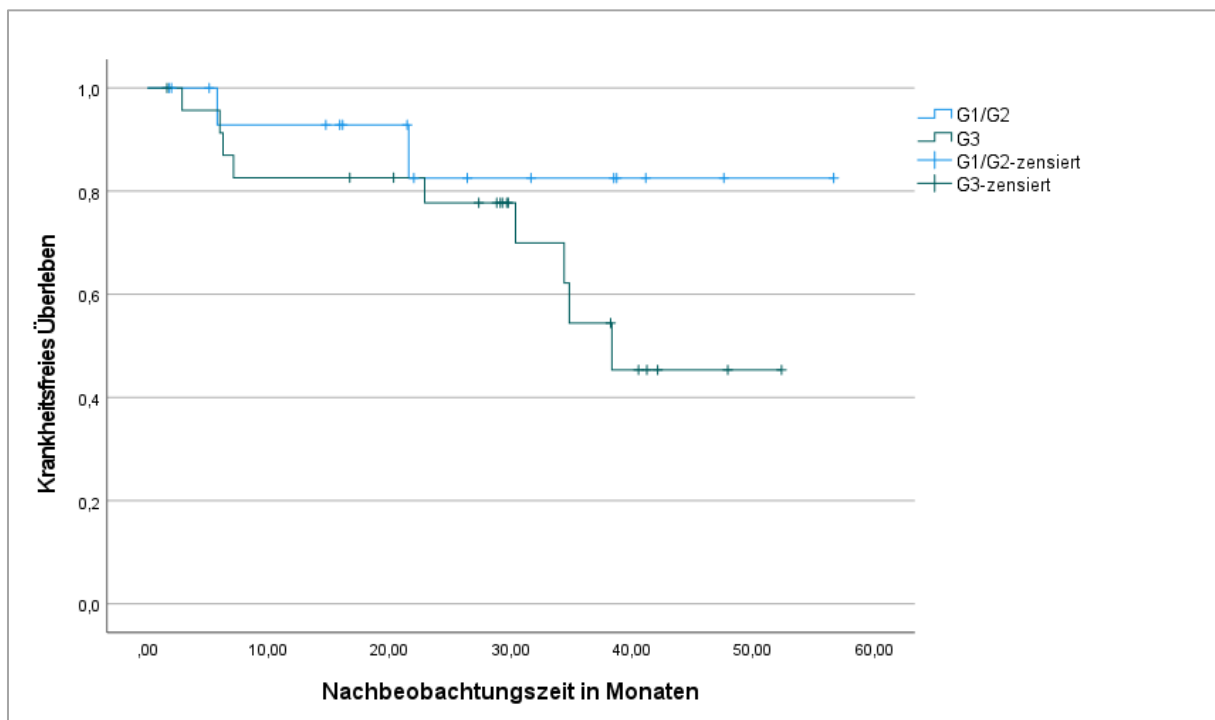


Abbildung 15: Einfluss des histologischen Differenzierungsgrads auf das krankheitsfreie Überleben ($n=41$)

Zeit in Monaten		0	10	20	30	40	50	60
No. at risk	G1/G2	17	13	10	6	3	1	0
	G3	24	19	18	10	5	1	0

4.7.3. FIGO-Stadium bei Erstdiagnose

Bei 25 der 43 Patientinnen (58,1%) lag zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ein FIGO-Stadium (2009) \leq IIB vor, 18 der 43 Patientinnen (41,9%) befanden sich in einem FIGO-Stadium $>$ IIB. Das krankheitsfreie 1-Jahres-Überleben für Patientinnen mit FIGO-Stadium \leq IIB betrug 95,7%, für Patientinnen mit FIGO-Stadium $>$ IIB 73,3%. Das krankheitsfreie 3-Jahres-Überleben lag für die Gruppe mit FIGO-Stadium \leq IIB bei 65,4%, für die Gruppe mit FIGO-Stadium $>$ IIB bei 52,4%. Die beobachteten Unterschiede der beiden Überlebenskurven waren statistisch nicht signifikant ($p=0,143$).

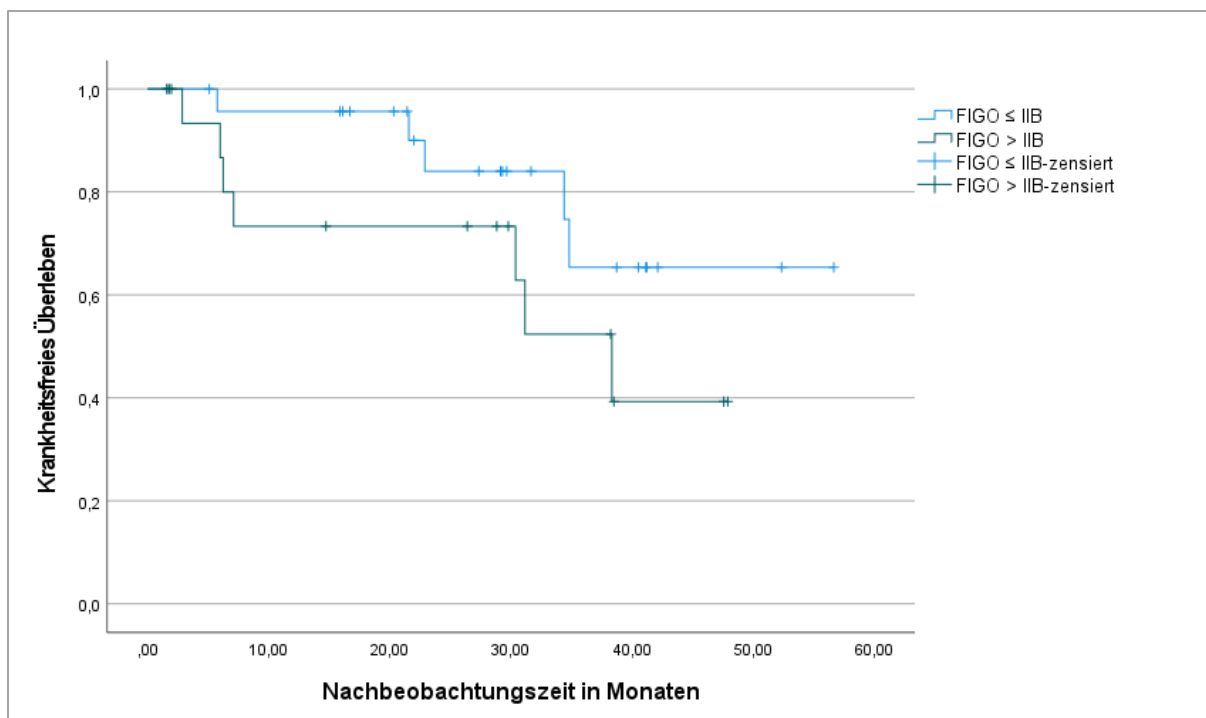


Abbildung 16: Einfluss des FIGO-Stadiums bei Erstdiagnose auf das krankheitsfreie Überleben (n=43)

Zeit in Monaten		0	10	20	30	40	50	60
No. at risk	FIGO ≤ IIB	25	22	19	10	6	2	0
	FIGO > IIB	18	11	10	7	2	0	0

Tabelle 20: Indikation zur Radiochemotherapie nach FIGO-Stadium bei Erstdiagnose

FIGO-Stadium (2009) bei ED	Indikation zur Radiochemotherapie	Summe der Patientinnen
IIB-IVA	leitliniengerechte Standardtherapie	24 (56%)
IB1-IIA2	Pelvine LK positiv (histologisch)	9 (21%)
IB1-IIA2 mit 2 oder mehr intermediären Risikofaktoren	Kombination aus relevanten Risikofaktoren**	5 (12%)
IVB	Kurative Absicht bei paraaortaler LK-Metastasierung ohne Organmetastasierung	5 (12%)
		43 (100%)

*Die Summe der Prozentzahlen kann von 100% abweichen, da die Einzelwerte gerundet sind.

**lymphatische Invasion, vaskuläre Invasion, Grading, junges Alter, Stromainfiltration

4.7.4. Chemotherapiezyklen

Die beiden Patientinnen, die ein alternatives CHT-Schema mit Induktionstherapie erhalten haben, wurden aus der Faktoranalyse ausgeklammert, um eine ausreichende Vergleichbarkeit zu gewährleisten. Insgesamt acht der übrigen 41 Patientinnen (19,5%)

erhielten im Rahmen der kombinierten RCHT weniger als fünf wöchentliche Applikationen der CHT. Bei 33 der vier Patientinnen (80,5%) wurden fünf oder mehr Gaben CHT appliziert. Hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens konnte mittels univariater Testung ein statistisch signifikanter Vorteil ($p=0,006$) für die Patientinnen festgestellt werden, welche zumindest fünf vollständige Zyklen CHT erhalten hatten. Das krankheitsfreie 1-Jahres-Überleben in dieser Gruppe lag bei 93,1%, in der Vergleichsgruppe mit weniger als fünf applizierten CHT-Zyklen bei 57,1%. Das krankheitsfreie 3-Jahres-Überleben in der Gruppe von Patientinnen mit mindestens fünf komplettierten Zyklen lag bei 70,8%, in der Vergleichsgruppe mit weniger als fünf applizierten CHT-Zyklen bei 19,0%.

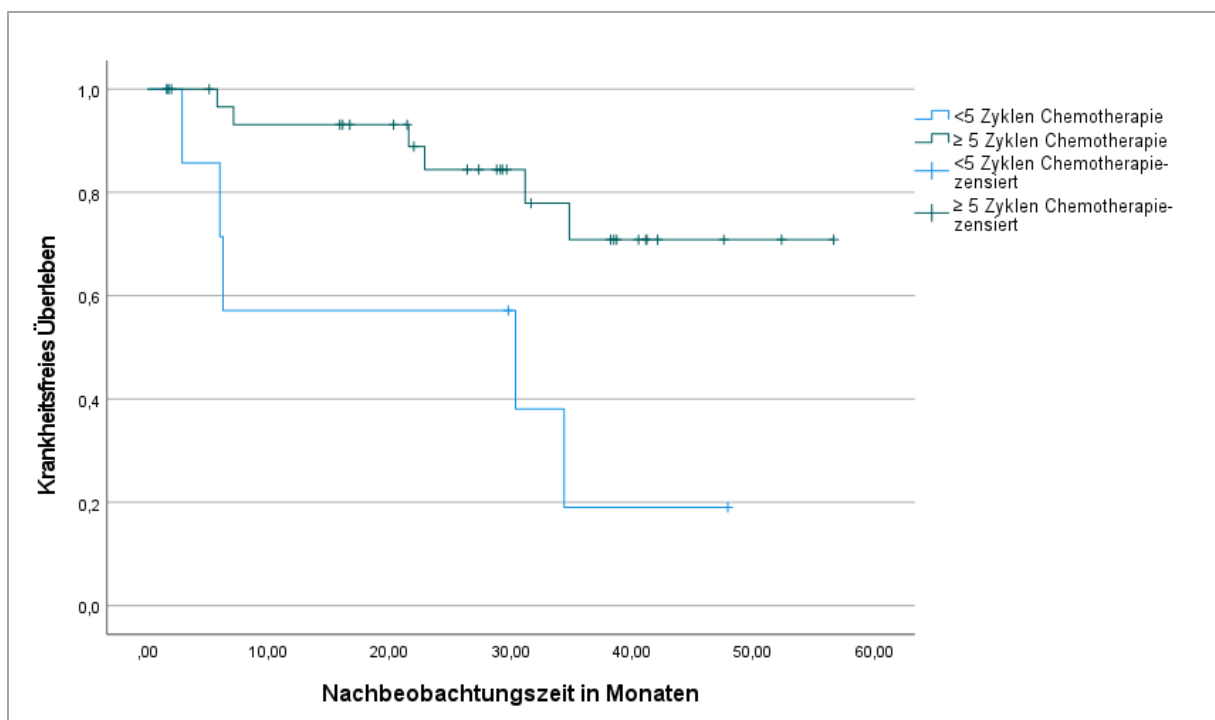


Abbildung 17: Einfluss der Anzahl erhaltener Chemotherapiezyklen auf das krankheitsfreie Überleben ($n=41$)

Zeit in Monaten		0	10	20	30	40	50	60
No. at risk	< 5 Zyklen CHT	8	4	4	3	1	0	0
	≥ 5 Zyklen CHT	33	27	24	13	7	2	0

4.7.5. Body Mass Index

Die Berechnung des Body-Mass-Index (BMI) erfolgte standardgemäß anhand der Formel $BMI = \text{Körpergewicht (in Kilogramm)} / \text{Körpergröße (in Metern)}^2$. Dreiundzwanzig der 43 Patientinnen (53,5%) hatten demnach einen BMI von 24 kg/m² oder niedriger. Bei 19 von 43 Patientinnen (44,2%) lag der BMI oberhalb von 24 kg/m². Bei einer der 43 Patientinnen (2,3%) fehlten entsprechende Angaben.

Das krankheitsfreie 1-Jahres-Überleben in der Gruppe der Patientinnen mit einem BMI ≤ 24 kg/m² lag bei 89,5%, in der Vergleichsgruppe mit einem BMI > 24 kg/m² bei 83,3%.

Das krankheitsfreie 3-Jahres-Überleben in der Gruppe der Patientinnen mit einem BMI ≤ 24 kg/m² lag bei 79,5%, in der Vergleichsgruppe mit einem BMI > 24 kg/m² bei 47,0%. Die Kurven der beiden Subgruppen unterschieden sich nicht signifikant ($p=0,204$).

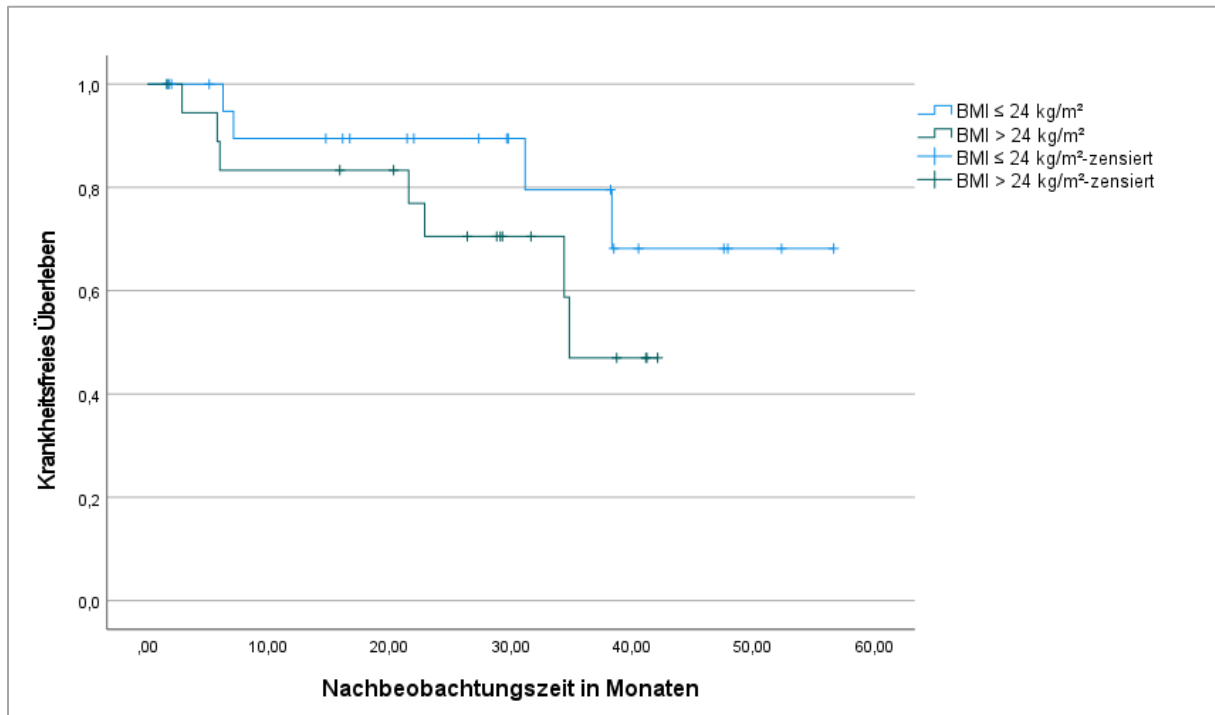


Abbildung 18: Einfluss des BMI auf das krankheitsfreie Überleben (n=42)

Zeit in Monaten		0	10	20	30	40	50	60
No. at risk	BMI ≤ 24 kg/m ²	23	17	14	9	5	2	0
	BMI > 24 kg/m ²	19	15	14	7	3	0	0

4.7.6. Therapiedauer

Die mediane Therapiedauer betrug 52 Tage (38-223d, Q1=47, Q3=67).

Bei 30 der 43 Patientinnen (69,8%) betrug die Gesamtdauer der Therapie ≤ 60 Kalendertage. Bei den übrigen 13 von 43 Patientinnen (30,2%) lag die Therapiedauer bei über 60 Tagen. Die univariate Analyse mittels Log-Rank Test zeigte keinen Unterschied zwischen den Kurven der beiden Patientinnengruppen, der von statistischer Signifikanz war ($p=0,883$).

Das krankheitsfreie 1-Jahres-Überleben bei Patientinnen mit einer Therapiedauer von ≤ 60 Kalendertagen betrug 88%, für Patientinnen mit einer Therapiedauer > 60 Tagen 84,6%. Das krankheitsfreie 3-Jahres-Überleben bei Patientinnen mit einer Therapiedauer von ≤ 60 Kalendertagen betrug 56,3%, für Patientinnen mit einer Therapiedauer > 60 Tagen 75,2%.

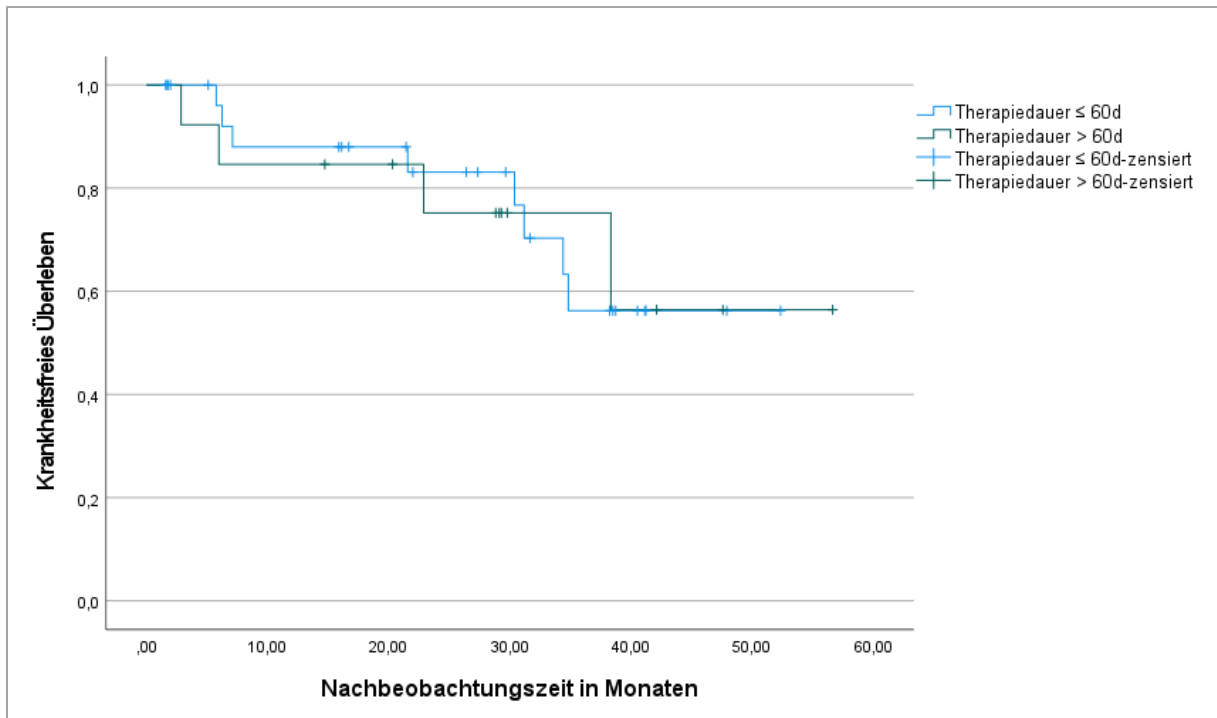


Abbildung 19: Einfluss der Therapiedauer auf das krankheitsfreie Überleben (n=43)

Zeit in Monaten		0	10	20	30	40	50	60
No. at risk	Therapiedauer ≤ 60d	30	22	19	13	5	1	0
	Therapiedauer > 60d	13	11	10	4	3	1	0

5. Diskussion

Ziel dieser Arbeit war es, die Ergebnisse der primären RCHT bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom als monozentrische Daten einer Universitätsklinik zu evaluieren und mit den Ergebnissen größerer klinischer Studien in Vergleich zu setzen. Anhand dessen sollte eine Kontrolle der Therapiequalität erfolgen und Risiko- bzw. Einflussfaktoren auf die Therapie identifiziert werden, die sich negativ auf das krankheitsfreie Überleben der Patientinnen auswirken und somit zukünftig als Angriffspunkt für Optimierungen in der Therapieumsetzung dienen könnten.

5.1 Diskussion der Methodik

5.1.1. Vergleichbarkeit des Patientinnenkollektivs

Das mittlere Alter bei Diagnosestellung im vorliegenden Patientinnenkollektiv lag bei 49,2 Jahren (SD=12,67) und ist damit vergleichbar zum mittleren Krankheitsbeginn in der Literatur.^{2,17,18,24} Die prozentuale Verteilung der histologischen Tumortypen sah wie folgt aus: 86% Plattenepithelkarzinome, 7% Adenokarzinome, 7% adeno-squamöse Karzinome; sie spiegelt somit die Datenlage wider.

Die Definition des lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinoms ist nicht standardisiert. Allgemein akzeptiert ist die Inklusion sowohl lokal fortgeschrittener Befunde (z.B. Ausdehnung an die Beckenwand, ggf. mit Harnstauungsniere(n) und möglicherweise sogar Infiltration von Nachbarorganen) als auch die „kleiner“ Lokalbefunde, die bereits zu Lymphknotenmetastasen geführt haben. Das macht die Vergleichbarkeit der international publizierten Daten sehr schwierig und lässt vermuten, dass biologisch sehr heterogene Tumortypen (sich lange lokal ausbreitende Tumoren auf der einen und sehr früh lymphogen metastasierende Tumoren auf der anderen Seite) miteinander vergleichbar sind. Die sich im Auswertungszeitraum verändernde FIGO-Klassifikation stellt eine zusätzliche Herausforderung dar. Zudem ist die neue FIGO-Klassifikation immer noch einer nicht angepassten TNM-Klassifikation gegenübergestellt.

In diese Arbeit wurden alle Patientinnen aufgenommen, bei denen eine Indikation zur primären RCHT in kurativer Absicht gegeben war.

Bei den miteinbezogenen Patientinnen im Stadium IVB handelte es sich um Patientinnen, die ausschließlich aufgrund eines paraaortalen Lymphknotenbefalls das entsprechende FIGO-Stadium (2009) erhalten haben – Organmetastasen lagen bei diesen Patientinnen nicht vor. Die betroffenen Patientinnen wären nach neuer FIGO-Klassifikation der Kategorie IIIC2 zuzuordnen und stellen somit eine spezielle Untergruppe des Stadiums IVB dar.

Da der Befall paraaortaler Lymphknoten als wichtiger prognostischer Faktor für Zervixkarzinom-Patientinnen gilt,⁶ birgt dieses Vorgehen das Risiko insgesamt ungünstigerer onkologischer Ergebnisse. Da in den entsprechenden Fällen jedoch stets eine Indikation zur kurativen Therapie bestand, wurden auch diese Patientinnen in die Analyse integriert.

Zusammenfassend war die Verteilung der Tumorstadien nach FIGO-Klassifikation im vorliegenden Patientinnenkollektiv heterogen und reichte von Stadium IBI bis Stadium IVB. Die Tumorstadien IIB und IIIB waren dabei am häufigsten vertreten, was sich mit den Angaben anderer Autorinnen und Autoren deckt.^{2,6,104,105} Auch die Verteilung der histologischen Differenzierungsgrade des Tumorgewebes entsprach vergleichbaren Arbeiten.^{6,104}

Eine Stärke des vorliegenden Kollektivs ist die systematisch durchgeführte Lymphonodektomie und damit die stadiengerechte Therapie unter Vermeidung von Über- wie Untertherapie.

Bezüglich der Komorbiditäten der betrachteten Patientinnen werden in vielen großen Arbeiten keine präzisen Angaben gemacht.^{2,7,82} Die dokumentierten Begleitdiagnosen bzw. Risikofaktoren für die hier untersuchte Kohorte sowie deren Häufigkeit waren in etwa vergleichbar zu denen der Uterus-11 Studie,⁶ auf die an anderer Stelle noch genauer eingegangen wird.

Insgesamt handelt es sich bei dem beschriebenen Patientinnenkollektiv um eine für das Krankheitsbild des Zervixkarzinoms repräsentative Population. Dies ermöglicht den Vergleich der vorliegenden Ergebnisse mit Daten aus anderen Studien zum selben Thema.

5.1.2. Therapiedurchführung und Therapiequalität

Seit der Veröffentlichung mehrerer großer randomisierter Studien Ende der 90er Jahre, die eine deutliche Verbesserung der Therapieergebnisse durch eine kombinierte RCHT im Vergleich zur alleinigen RT nachweisen konnten,^{80,82,106} stellt die kombinierte RCHT mit ggf. anschließender BT den Standard in der Behandlung lokal fortgeschrittener Zervixkarzinome dar.^{2,7} Auch im hier betrachteten Kollektiv erhielten alle Patientinnen eine kombinierte RCHT als primären Therapieansatz.

Abweichend vom internationalen Standard erhielten zwei Patientinnen nach Maßgabe des Tumorboards ein individuelles Therapiekonzept mit Induktionschemotherapie. Da auch bei diesen Patientinnen die primäre RCHT den Behandlungsansatz darstellte, waren die Einschlusskriterien erfüllt und die entsprechenden Daten der Patientinnen wurden in die Auswertung miteinbezogen. Die folglich unterschiedlichen Therapiedauern sowie die nicht

vollständig kongruenten Therapieschemata resultieren in einer gewissen Heterogenität des Patientinnenkollektivs. Auch eine erhöhte Therapieintensität als Resultat einer höheren Gesamtdosis an Chemotherapeutika ist bei den Patientinnen, die eine Induktionschemotherapie erhalten haben, denkbar.

Zum Zeitpunkt dieser Therapieentscheidung war die Induktionschemotherapie ein individueller Heilversuch. Inzwischen belegen aktuelle Arbeiten jedoch eine verbesserte Wirksamkeit dieses Therapiekonzepts. Die jüngst publizierten Daten aus der GCIG INTERLACE Studie bspw. zeigen einen signifikanten Vorteil im progressionsfreien- sowie im Gesamtüberleben für Patientinnen, die eine neoadjuvante CHT (abweichend vom in dieser Arbeit verwendeten Schema) erhielten, im Vergleich zur Gruppe ohne Induktion vor RCHT.²

Hinsichtlich des verwendeten strahlentherapeutischen Ansatzes entsprach die Therapie der untersuchten Kohorte den leitlinienbasierten Standards.²⁸ Alle Patientinnen erhielten eine perkutane Radiatio. Die Anzahl der erhaltenen Fraktionen lag dabei im Median bei 28 (IQR 28-28), wie auch in den Angaben anderer Autorinnen und Autoren.^{2,10} Der Anteil an Patientinnen, die eine anschließende BT erhielten, war mit 95,3% vergleichbar zu anderen Arbeiten^{2,6} bzw. lag sogar etwas höher.^{10,82} Die Durchführung einer BT im Rahmen der kombinierten RCHT gilt als Indikator für ein hohes Maß an Therapiequalität.^{10,11}

Die Identifikation weiterer Faktoren in der Therapiedurchführung, die einen Einfluss auf die Ergebnisse der Patientinnen haben und somit als Indikatoren für die Therapiequalität fungieren können, ist Gegenstand aktueller Forschung.

Ein solcher Faktor scheint die Größe der medizinischen Einrichtung, in der die Therapie durchgeführt wird, bzw. die Anzahl der dort jährlich behandelten Patientinnen zu sein. Dies kann die Therapiequalität und somit den weiteren Krankheitsverlauf beeinflussen.¹⁰⁷⁻¹⁰⁹ Eifel et al. bspw. stellten fest, dass mit sinkender Größe des Krankenhauses und sinkender Anzahl an therapierten Zervixkarzinom-Patientinnen pro Jahr die Therapiequalität deutlich abfiel. So war die Therapiedauer in nicht akademischen Einrichtungen durchschnittlich länger als in großen akademischen Krankenhäusern und das Therapieregime beinhaltete mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit die Durchführung einer BT.¹⁰⁸ Auch Showalter et al. konnten in ihrer Publikation aus dem Jahr 2016 zeigen, dass Größe und Patientinnenzahl der therapierenden Klinik einen signifikanten Einfluss auf das Outcome der Patientinnen haben.¹⁰⁹ Mangler et al. veröffentlichten 2013 eine Arbeit zu den aktuellen Therapiestandards bei Patientinnen mit Zervixkarzinom an verschiedenen deutschen Kliniken mit einer gynäkologischen Abteilung. Dabei wurden in 91% der 234 analysierten Kliniken lediglich zwischen null und 25 Zervixkarzinom-Patientinnen pro Jahr (alle Tumorstadien eingeschlossen) behandelt. Auch in der Subgruppe der Universitätskliniken lag der Anteil der Kliniken mit jährlich maximal 25 therapierten Zervixkarzinom-Patientinnen bei 61%.¹¹⁰ In einer

vergleichbaren Arbeit von Marnitz et al. ergab sich, dass nur 13% der medizinischen Einrichtungen in Deutschland mit radioonkologischer Abteilung mehr als 25 Zervixkarzinom-Patientinnen pro Jahr behandeln.¹¹¹

Die in der vorliegenden Arbeit betrachteten 43 Patientinnen repräsentieren entsprechend den Einschlusskriterien lediglich eine Subgruppe der Patientinnen mit Zervixkarzinom, die an der Uniklinik im betrachteten Zeitraum therapiert wurden. Genaue Patientinnenzahlen lagen nicht vor. Es ist jedoch davon auszugehen, dass die Gesamtzahl an behandelten Zervixkarzinom-Patientinnen in diesem Intervall deutlich höher lag.

Neben der Auswahl der optimalen Therapieform und der Größe der Therapieeinrichtung^{108,109} werden in der Literatur u. a. die Gesamtdauer der Therapie,^{112,113} die Therapieintensität (Dosis applizierter Strahlen- und CHT)¹¹⁴ und die Anzahl an erhaltenen CHT-Zyklen^{10,115} als Indikatoren für die Therapiequalität genannt. Auf diese Aspekte wird an späterer Stelle in dieser Arbeit genauer eingegangen.

Zusammenfassend konnten viele Kriterien einer hohen Therapiequalität für die in dieser Arbeit betrachteten Patientinnen erfüllt werden. Dies ermöglicht trotz einer kleinen Kohorte eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit denen größerer Studien.

5.1.3. Nachsorgeverfahren und Stellenwert der Zervixabrasio

Die empfohlenen Nachsorgeintervalle ähneln sich gemäß Literatur international. Bezüglich der eingesetzten Verfahren gibt es jedoch einige Unterschiede.^{49,102,116} Elit et al. veröffentlichten 2009 eine systematische Übersicht mit Daten zu diesem Thema, welche die Nachsorgestrategien aus 17 Studien vergleicht.¹¹⁶ Dabei stellte sich die klinische Untersuchung als das am häufigsten eingesetzte Verfahren heraus. Gleichzeitig war die klinische Untersuchung auch die Methode, mit deren Hilfe am häufigsten asymptotische Rezidive identifiziert werden konnten. In den betrachteten Studien konnte durch den zusätzlichen Einsatz bildgebender Verfahren bei asymptotischen Patientinnen kein weiterer Vorteil in der Rezidivdiagnostik nachgewiesen werden.¹¹⁶ Auch gemäß der deutschen Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge von Zervixkarzinom-Patientinnen kommt der Bildgebung in den standardmäßigen Verlaufskontrollen bei Patientinnen ohne Symptomatik keine Bedeutung zu.²⁸ In anderen Europäischen Ländern dagegen wird dem PET-CT eine größere Relevanz sowohl in der Responseevaluation als auch in der Routine-Nachsorge beigemessen,⁴⁹ obwohl dies die Evidenzlage nicht hergibt.

Eine weitere im Rahmen der Nachsorge angewandte Methode zum Nachweis einer Tumorpersistenz bzw. eines Rezidivs, die in der Literatur weniger repräsentiert ist, ist die systematische Zervixabrasio nach primärer RCHT. In der Studienpopulation erhielten 24 von

43 Patientinnen (55,8%) im Rahmen der Nachsorge mindestens eine Zervixkürettage. Der Zeitpunkt der Kürettage lag dabei im Mittel 17 Wochen (SD=5,1) nach Therapieende. In zwei von 24 Fällen (8,3%) ergab die Untersuchung einen auffälligen Befund. Marnitz et al. publizierten 2017 Daten zur Wertigkeit einer systematischen Zervixkürettage in der Nachsorge von Zervixkarzinom-Patientinnen.¹¹⁷ Der Anteil an Patientinnen, die wenigstens eine Abrasio erhalten hatten, lag hier mit 63% etwas höher. Auch der Anteil an auffälligen Befunden unter den durchgeführten Abrasionen war mit 13% im Vergleich zum vorliegenden Kollektiv etwas erhöht. Marnitz et al. konnten in ihrer Arbeit zeigen, dass die Zervixabrasio aufgrund einer hohen Sensitivität und Spezifität bei gleichzeitig geringer Morbidität gut als Verfahren in der Nachsorge von Patientinnen mit Zervixkarzinom geeignet ist.¹¹⁷ Eine fundierte Aussage diesbezüglich war aufgrund der geringeren Zahl an Patientinnen sowie der unvollständigen Daten in der betrachteten Kohorte nicht möglich. Inwieweit die Zervixkürettage zukünftig als Nachsorgeverfahren von Bedeutung sein kann, gilt es in größeren klinischen Studien zu prüfen. In der aktuellen Leitlinie wird ein Abstrich empfohlen,²⁸ obwohl das bekanntermaßen zellarme Bild nach RCHT die Methode limitiert.

Die Nachsorge der in diese Arbeit eingeschlossenen Patientinnen wurde zu einem großen Teil im Bereich der ambulanten Gynäkologie, d.h. nach Abschluss der Therapie bei niedergelassenen Frauenärztinnen und Frauenärzten durchgeführt. Die Adhärenz der Patientinnen bezüglich der vereinbarten Nachsorgetermine in der Strahlenklinik war mäßig. Dies hatte einen Verlust an Follow-up-Daten zur Folge, da keine standardmäßige Rückmeldung der Untersuchungsergebnisse erfolgte. Darüber hinaus ergab sich eine Heterogenität in den Nachsorgebefunden, die aus den interindividuell unterschiedlichen Untersuchungsmethoden und Interpretationen klinischer Befunde durch die untersuchende Person resultierte (observer-Bias¹¹⁸).

Die deutsche Leitlinien-Kommission empfiehlt prinzipiell eine solche Nachsorge, die im Wechsel durch den Primärbehandler und die betreuende Fachärztin bzw. den betreuenden Facharzt durchgeführt wird.²⁸ Die Umsetzung dieser Empfehlung stößt, wie sich in vorliegender Arbeit zeigt, in der Realisierung jedoch auf Schwierigkeiten. Perspektivisch wäre daher ein standardisiertes Nachsorgeprotokoll und zentralisiertere Tumornachsorge zur Qualitätssicherung und Optimierung der Therapieergebnisse der Patientinnen erstrebenswert.

5.1.4. Studiendesign und statistische Methoden

Ein retrospektives Studiendesign, wie in dieser Arbeit gewählt, kann mit verschiedenen Schwierigkeiten einhergehen. So können bereits im Rahmen der Datenerhebung vermehrt Fehler entstehen, wie bspw. Goldberg et al. eindrücklich darstellten.¹¹⁹ Die Übertragung bereits vorhandener Daten in eine neue Datenbank oder aber die fehlerhafte Interpretation

vorliegender Daten durch die übertragende Person können mögliche Fehlerquellen darstellen.¹¹⁹

Auch die Herstellung einer Kausalität zwischen Einzelfaktoren und krankheitsfreiem Überleben im Rahmen der Faktoranalysen mittels Kaplan-Meier ist bei retrospektiven Datenanalysen nur bedingt möglich. Die Aussagekraft dieser Ergebnisse ist somit kritisch zu hinterfragen.

Im Rahmen retrospektiver Datenanalysen kommt es darüber hinaus gehäuft zur Konfundierung durch Störvariablen, wodurch eine Korrelation zweier Variablen möglicherweise über- oder unterschätzt wird.¹²⁰

Durch die parallele Testung mehrerer Variablen mittels Log-Rank Test steigt die Wahrscheinlichkeit für das Begehen von Fehlern erster und zweiter Art. Dieser Effekt wird zusätzlich verstärkt durch die kleine Stichprobenzahl. Beim Auftreten statistisch signifikanter Zusammenhänge muss dies berücksichtigt werden, da es bedeutet, dass gehäuft zufällige Signifikanzen auftreten.¹²¹⁻¹²³

Nicht zuletzt muss berücksichtigt werden, dass es sich bei dieser Arbeit um eine monozentrische Datenanalyse handelt, was eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf andere Patientinnengruppen nur bedingt möglich macht.

Um eine verlässlichere Aussage hinsichtlich des Einflusses verschiedener Faktoren auf das krankheitsfreie Überleben treffen zu können und das Auftreten statistischer Fehler zu verringern, wäre ein deutlich größeres Patientinnenkollektiv sowie ein prospektives Studiendesign wünschenswert.

5.1.5. generelle Limitationen

Das initial zur Verfügung gestellte Kollektiv von 86 Patientinnen reduzierte sich unter Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien um die Hälfte. Ursächlich dafür waren vor allen Dingen Patientinnen, für die die RCHT nicht den primären Therapieansatz darstellte und solche, die sich nach Erstvorstellung gegen die Therapie oder zur Durchführung an einer anderen Klinik entschieden. Diese relativ kleine Zahl eingeschlossener Patientinnen schränkt die Möglichkeit für statistische Analysen und die Übertragbarkeit der Ergebnisse ein, wie bereits erläutert.

Im Kontext der bundesweit niedrigen Patientinnenzahlen ist das in dieser Studie untersuchte Kollektiv jedoch trotz einer Anzahl von nur 43 Patientinnen als durchaus repräsentativ anzusehen. Die Stichprobengröße ist ausreichend, um Tendenzen aufzuweisen und Hypothesen zu generieren, welche in der Durchführung kontrolliert-randomisierter Studien von Nutzen sein können.

Eine weitere Limitation der Arbeit ergibt sich aus der uneinheitlichen Dokumentation von Therapienebenwirkungen und Nachsorgebefunden, die u. a. darauf zurückzuführen ist, dass die entsprechenden Daten nicht explizit für diese Studie erhoben wurden, sondern im Rahmen der regulären Nachsorge anfielen. Zur Dokumentation der Befunde gab es keine durch die Klinik festgelegten, einheitlichen Kriterien oder Schemata, die einen fundierten Vergleich der Daten ermöglicht hätten. Die Dokumentation erfolgte individuell durch die behandelnde Ärztin oder den behandelnden Arzt anhand der Anamnese und der Untersuchungsbefunde. Für die Klassifizierung der Akut- und Spättoxizität nach CTCAE mussten somit die dokumentierten Nebenwirkungen retrospektiv nach den gültigen CTCAE Kriterien eingestuft werden.⁹ Dieses Vorgehen birgt im Gegenteil zu einer standardisierten Dokumentation das Risiko für Ungenauigkeiten und kann die Ergebnisse dieser Studie beeinflussen. Hier liegt ein großer Unterschied zur Datenerhebung im Rahmen klinischer Studien, deren einheitliche Dokumentation mittels bspw. internationaler Scoring Systeme eine bessere Vergleichbarkeit der erhobenen Daten zulässt. Perspektivisch wäre ein derartig strukturiertes Vorgehen auch für den klinischen Alltag erstrebenswert.

5.2 Diskussion der onkologischen Ergebnisse

5.2.1. Gesamtüberleben und krankheitsfreies Überleben

Das geschätzte Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier lag im betrachteten Patientinnenkollektiv nach einem Jahr bei 100%, nach zwei Jahren bei 85% und nach drei Jahren bei 80,3%.

In einem durch die FIGO veröffentlichten Bericht von weltweit erhobenen Daten zu Zervixkarzinom-Patientinnen aus den Jahren 1999-2001 wird die 3-Jahres-Überlebensrate mit 75,5% angegeben.¹²⁴ Dabei ist zu berücksichtigen, dass es sich hierbei um global gesammelte Daten von Patientinnen aller Tumorstadien handelt. Eine Vergleichbarkeit dieser Ergebnisse mit den Resultaten der vorliegenden Arbeit ist daher nur eingeschränkt möglich.

Rose et al. verglichen in einer großen Studie verschiedene Chemotherapieregime innerhalb der kombinierten RCHT des lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinoms. In der Subgruppe, die ausschließlich Cisplatin als Chemotherapeutikum erhalten hatte, lag das Gesamtüberleben nach 30 Monaten bei 70% und damit deutlich unter dem Ergebnis dieser Arbeit mit einem geschätzten Gesamtüberleben von 85% nach 30 Monaten.¹²⁵ Auch Nagy et al. lieferten für das Gesamtüberleben nach primärer RCHT insgesamt schlechtere Ergebnisse als in der hier analysierten Patientinnengruppe.¹⁰⁵

In aktuelleren Veröffentlichungen variieren die Angaben zum Gesamtüberleben. Für die Placebo-Gruppe der Keynote-A18 Studie bspw. wurde das Gesamtüberleben nach 24 Monaten mit 81% berichtet.⁷ Sturdza et al. dagegen beobachteten im Rahmen der RetroEMBRACE Studie ein 3-Jahres-Gesamtüberleben von nur 74%.⁷³

Dass das Ergebnis der vorliegenden Arbeit, trotz Einschluss einiger Patientinnen mit FIGO-Stadium IVB, besser ausfiel als in den genannten Veröffentlichungen, kann verschiedene Ursachen haben. Zunächst muss festgestellt werden, dass ein direkter Vergleich der Ergebnisse aufgrund der interindividuellen Unterschiede der genannten Studien, z.B. hinsichtlich der Einschlusskriterien oder der Therapiedurchführung, kaum möglich ist. In der RetroEMBRACE Studie erhielten beispielsweise lediglich 77,4% der Patientinnen eine begleitende CHT,⁷³ während dieser Anteil in der hier betrachteten Population bei 100% lag. Dieser Aspekt könnte einen Einfluss auf die Resultate der beiden Arbeiten gehabt haben. Prinzipiell wäre auch denkbar, dass ein hohes Maß an Therapiequalität im vorliegenden Patientinnenkollektiv zu diesen unterschiedlichen Ergebnissen beigetragen haben könnte. Aufgrund der geringen Stichprobengröße ist jedoch auch eine Überinterpretation des positiven Ergebnisses nicht auszuschließen bzw. in diesem Fall sogar als wahrscheinlicher anzusehen.

Gleiches gilt für die Ergebnisse des krankheitsfreien Überlebens, welches sich in dieser Kohorte ebenfalls besser darstellte, als in anderen Arbeiten.^{7,125} In der bereits erwähnten Placebo-Gruppe der Keynote A18 Studie bspw. lag das progressionsfreie Überleben bereits nach 24 Monaten bei nur 57%,⁷ während es in der vorliegenden Kohorte bei 80,3% lag. Hier könnte zusätzlich die präzisere Definition der Progression in der Arbeit von Lorusso et al. verantwortlich für die Differenz in den Ergebnissen sein, die anhand der „Response Evaluation Criteria in Solid Tumours version 1.1“ erfolgte.¹²⁶ Es ist davon auszugehen, dass diese Definition mit einer höheren Zahl an Events und somit einem schlechteren progressionsfreien Überleben einhergeht.

5.2.2. Lokale und lokoregionäre Kontrolle

Die Angaben zur genauen Lokalisation der Rezidive waren in dem dieser Arbeit zugrunde liegenden Datensatz unvollständig, was die Aussagekraft der Ergebnisse zur lokalen und lokoregionären Kontrolle schmälert. Zurückzuführen ist dies am ehesten auf die uneinheitliche Durchführung und Dokumentation der Nachsorge. Da die Rezidivdiagnose häufig durch den behandelnden Gynäkologen oder die behandelnde Gynäkologin gestellt wurde, lagen zur Auswertung diesbezüglich oft nur kurze Untersuchungsberichte vor, die keine präzise Zuordnung der Lokalisation ermöglichten. Zu Patientinnen, deren Rezidivdiagnose an der Uniklinik Köln gestellt wurde, lagen meist spezifischere Informationen vor. Insgesamt konnten bei vier der Rezidivpatientinnen keine genauen Angaben zur Rezidivlokalisierung gemacht werden.

Durch die regelhafte Anwendung bildgesteuerter Verfahren im Rahmen der BT und der dadurch möglichen individuellen Dosissteigerung bei gleichzeitiger Schonung der

Nachbarorgane konnten gute Ergebnisse hinsichtlich der lokalen Kontrolle erzielt werden. Die Anzahl an Lokalrezidiven konnte so deutlich reduziert werden.^{73,127}

In der hier analysierten Population erlitten insgesamt neun der 43 Patientinnen (21%) im Beobachtungszeitraum ein lokales oder lokoregionäres Rezidiv der Grunderkrankung. Die Rate an Rezidiven lag damit höher als in anderen größeren Arbeiten zum selben Thema.^{4,73,127} Im Vergleich zur Fachliteratur fällt auf, dass in einigen Arbeiten keine explizite Unterscheidung zwischen der Rate an Lokalrezidiven und einer Fernmetastasierung stattfindet, sondern eine kumulative Rezidivrate berichtet wird. Dies erschwert die direkte Gegenüberstellung dieser Ergebnisse mit denen der vorliegenden Arbeit.

Bei sieben der neun Rezidivpatientinnen (78%, bzw. 16% aller Patientinnen) wurde gleichzeitig oder im Verlauf zusätzlich eine Fernmetastasierung diagnostiziert. Lediglich bei zwei Patientinnen lag ein isoliert lokales oder lokoregionäres Rezidiv vor (22% bzw. 5% aller Patientinnen). Letztere Angabe deckt sich mit den Daten von Mignot et al. zum selben Thema, während die Gesamtzahl an Rezidiven in deren Arbeit mit 10,8% deutlich niedriger lag als in dieser.¹²⁷

Marnitz et al. hingegen gaben für die Vergleichsgruppe des operativen Arms eine Rezidivquote von 34% bei Studienende an. Dabei lag in 87% der Fälle entweder eine Fernmetastasierung oder ein Lokalrezidiv mit begleitender Fernmetastasierung vor.⁶ Bei der Interpretation dieser Ergebnisse gilt es zu beachten, dass die mediane Nachbeobachtungszeit in der Arbeit von Marnitz et al. mit 90 Monaten wesentlich länger war als in dieser Arbeit.⁶

Eine potenzielle Ursache für die insgesamt eher hohe Rate an Rezidiven im hier analysierten Kollektiv könnte der verhältnismäßig große Anteil an fortgeschrittenen Tumorstadien bei Erstdiagnose darstellen. So lag der Anteil an Patientinnen mit einem FIGO-Stadium >IIB bei Erstdiagnose bei 41,9%, während dieser bei Sturdza et. al bspw. bei nur 26,8% lag.⁷³ Dieser These widersprechen die Daten der Arbeitsgruppe von Janmune et al., die in einer umfangreichen retrospektiven Analyse das Auftreten von Rezidiven bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom nach primärer RCHT untersuchte.¹²⁸ In der Gruppe von Patientinnen mit einem FIGO-Stadium ≤IIB lag der Anteil an Rezidivpatientinnen höher als bei Patientinnen der FIGO-Stadien III bis IVA.¹²⁸

Einige Autorinnen und Autoren beschreiben die histologische Entität des Primärtumors als prognostischen Faktor hinsichtlich des Auftretens von Lokalrezidiven.^{129,130} Aktuelle Daten aus der EMBRACE Studie geben Hinweise darauf, dass bei Patientinnen mit Adeno- oder adenosquamösem Karzinom, im Vergleich zu Patientinnen mit Plattenepithelkarzinom, eine höhere Strahlendosis erforderlich ist, um den gleichen Effekt hinsichtlich der lokalen Kontrolle

zu erzielen.¹³⁰ Während in der in dieser Arbeit ausgewerteten Gruppe bei zwei von sechs (33%) Patientinnen mit Adeno- oder adenosquamösem Karzinom ein Rezidiv auftrat, war dies in der Gruppe der Patientinnen mit Plattenepithelkarzinom bei sieben von 37 (19%) der Fall. Damit war der Anteil an Rezidiven bei Patientinnen mit Adeno- oder adenosquamösem Karzinom auch in dieser Arbeit erhöht, wobei diese Schlussfolgerung aufgrund der geringen Gesamtzahl an Patientinnen und der ungleichen Größe der Subgruppen nur bedingt aussagekräftig ist. Dennoch bleibt zu diskutieren, ob das Bestrahlungsprotokoll perspektivisch weiter individualisiert werden und Patientinnen mit bestimmten histologischen Subtypen so bspw. höhere Bestrahlungsdosen erhalten sollten.

Das Auftreten von Rezidiven innerhalb des Bestrahlungsbereichs gilt weiterhin als prognostisch ungünstig. Insbesondere der Zeitraum zwischen Therapieende und Auftreten eines Rezidivs gilt dabei als prognostisch wichtiger Faktor.¹²⁷

Auch in der hier analysierten Kohorte verstarben vier der neun Rezidivpatientinnen (44%) im Verlauf. Fünf der Rezidive traten bereits innerhalb der ersten acht Monate nach Therapiebeginn auf, die übrigen vier frühestens im dritten Jahr nach Therapiebeginn. Die mediane Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs lag damit bei sieben Monaten (3-38m; Q1=5,9, Q3=35,5), ähnlich wie in anderen Arbeiten beschrieben.^{127,130}

Bei allen Rezidivpatientinnen, die im Verlauf verstarben, lagen zwischen Therapiebeginn und Diagnosezeitpunkt des Rezidivs weniger als acht Monate. Dieses Ergebnis unterstreicht die Bedeutung des Rezidivzeitpunkts als prognostischer Faktor.

5.2.3. Auftreten von Fernmetastasen

Das Auftreten von Fernmetastasen zählt seit Verbesserung der lokalen/lokoregionären Kontrolle durch die Anwendung bildgesteuerter Verfahren in der BT weiterhin zu den größten Herausforderungen in der Therapie des lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinoms.^{6,78,131} Marnitz et al. berichteten bspw., dass bei Wiederkehren der Erkrankung in 87% der Fälle (bezogen auf den operativen Arm der Studie) eine Fernmetastasierung vorlag.⁶

Die Fernmetastasierungsrate in der hier untersuchten Kohorte war vergleichbar mit der in anderen Arbeiten.^{4,80,131,132} Bei acht der 43 Patientinnen (18,6%) wurde innerhalb der Nachbeobachtungszeit eine Fernmetastasierung festgestellt, wobei bei sieben gleichzeitig ein Lokal- / lokoregionäres Rezidiv vorlag. Eifel et al. lieferten mit einer Fernmetastasierungsrate von 18% im Arm mit kombinierter RCHT zwar ein ähnliches Ergebnis, jedoch lag nur bei rund einem Drittel der betroffenen Patientinnen gleichzeitig auch ein Lokal- / lokoregionäres Rezidiv vor.⁴ Auch in anderen Studien wird vermehrt über eine isolierte Fernmetastasierung ohne gleichzeitiges Vorliegen eines Lokal- lokoregionären Rezidivs berichtet.^{131,133}

In mehreren großen Reviews und Metaanalysen konnte gezeigt werden, dass die kombinierte RCHT im Vergleich zur alleinigen RT insbesondere einen signifikant positiven Einfluss auf die lokale und lokoregionäre Kontrolle hat. Hinsichtlich des Auftretens von Fernmetastasen erwies sich dieser Effekt als weniger ausgeprägt.^{77,78} Dies kann erklären, weshalb in den genannten Studien der Anteil an Fernmetastasierungen im Vergleich zu Lokal-/lokoregionären Rezidiven höher lag. Ein möglicher Erklärungsansatz für das gehäuft gemeinsame Auftreten von Fernmetastasen und Lokal-/ lokoregionären Rezidiven in der hier betrachteten Kohorte könnte die insgesamt höhere Rate an lokalen und lokoregionären Rezidiven im Vergleich zu anderen Arbeiten sein.

Fünf der acht Patientinnen mit Fernmetastasierung hatten bei Erstdiagnose ein Tumorstadium FIGO IIIA oder höher. Passend dazu finden sich in der Literatur Berichte über ein gehäuftes Auftreten von Fernmetastasen bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Tumorstadium.^{131,133}

In einer retrospektiven Analyse aus dem Jahr 2019 wurden außerdem das Adenokarzinom als histologischer Subtyp sowie ein positiver Lymphknotenstatus als prognostische Faktoren, die mit einer erhöhten Rate an Fernmetastasen einhergehen können, identifiziert.¹³⁴ Letzteres spiegelt sich auch in den Daten der hier vorliegenden Arbeit wider. 50% der Patientinnen mit einer Fernmetastasierung im analysierten Kollektiv hatten zu Therapiebeginn einen positiven Lymphknotenstatus. Dabei muss kritisch bemerkt werden, dass auch bezogen auf das Gesamtkollektiv ein hoher Anteil an Patientinnen mit Lymphknotenmetastasen (46%) vorlag. Um eine Aussage über den prognostischen Wert des histologischen Subtyps zu treffen, war die Subgruppe der Patientinnen mit Adenokarzinom in der Studienpopulation zu klein.

Hinsichtlich der Lokalisation der Fernmetastasen entsprachen die Ergebnisse dieser Arbeit denjenigen vergleichbarer Studien. Wie auch bei anderen Autorinnen und Autoren beschrieben, traten am häufigsten nodale sowie pulmonale Metastasen auf.^{131,133-136}

5.2.4. Einfluss des Nodalstatus

Der Lymphknotenstatus stellt gemäß aktueller Literatur einen der wichtigsten prognostischen Parameter für Patientinnen dar, die an einem Zervixkarzinom erkrankt sind.^{6,137,138}

Darüber, welche Methode sich zur Bestimmung des Lymphknotenstatus am besten eignet, herrscht jedoch nach wie vor Uneinigkeit.^{6,52,139,140} Insbesondere ist umstritten, ob die Durchführung eines operativen Stagings für die betroffenen Patientinnen mit einer Verbesserung der onkologischen Ergebnisse verbunden ist, oder durch die perioperativen Risiken und eine potenzielle Verzögerung des Therapiestarts zu einem schlechteren Outcome führt.^{52,139-142} Nasioudis et al. bspw. konnten eine signifikante Verzögerung des Therapiestarts für Patientinnen mit operativem Staging der paraaortalen Lymphknoten gegenüber

Patientinnen mit rein klinischem Staging feststellen. Das Gesamtüberleben der beiden Gruppen unterschied sich dennoch nicht signifikant.¹³⁹ Köhler et al. beobachteten im Rahmen der Uterus-11 Studie eine sehr geringe Komplikationsrate ohne Verzögerung des Therapiestarts durch den Eingriff.¹⁴³ Da in der Studienpopulation der hier vorliegenden Arbeit lediglich sechs Patientinnen keine prätherapeutische Lymphonodektomie erhalten haben, waren die Subgruppen für eine Beurteilung dieser Fragestellung zu inhomogen.

Der Anteil an Patientinnen, die ein operatives Staging erhalten haben, war in der betrachteten Kohorte mit insgesamt 37 von 43 Patientinnen (86%) vergleichsweise groß.^{73,139} Die Anzahl entfernter Lymphknoten lag dabei im Mittel pelvin bei 19 (4-74, SD=13,1) und paraaortal bei 15 (1-44, SD=10,0), ähnlich wie in größeren Arbeiten.^{6,137}

Bei insgesamt 20 der 37 Patientinnen (54%) konnten Lymphknotenmetastasen histologisch gesichert werden, entsprechend einem Anteil am Gesamtkollektiv von 46,5%. Zwölf Patientinnen wiesen einen isolierten Befall der pelvinen Lymphknoten auf, bei acht Patientinnen lag parallel ein paraaortaler Befall vor. Diese Ergebnisse decken sich mit den Angaben der Uterus-11 Studie.⁶

Im Vergleich zu den Patientinnen ohne Lymphknotenmetastasen mit einem krankheitsfreien 3-Jahres-Überleben von 71,0% lag dieses für Patientinnen mit isoliert pelvinem Befall bei 63,6% und für Patientinnen mit zusätzlich paraaortalem Befall bei lediglich 62,5% in der vorliegenden Auswertung. Dass die Kaplan-Meier-Kurven sich wider Erwarten nur geringfügig unterscheiden und die beobachteten Unterschiede sich als statistisch nicht signifikant herausstellten, ist vermutlich v. a. auf die niedrige Größe der Subkollektive zurückzuführen. In einer größeren Kohorte wäre ein stärkeres Abweichen der Kurven voneinander zu erwarten, wie sich bspw. bei Takeda et al. zeigt,¹⁴⁴ wobei der Therapieansatz hier primär operativ war. In der vorstehend zitierten Studie stellte sich die Prognose für Patientinnen mit paraaortalen Lymphknotenmetastasen verglichen mit Patientinnen mit isoliert pelvinem Lymphknotenbefall schlechter dar. Auch mit steigender Anzahl befallener Lymphknoten sank die Gesamtüberlebensrate.¹⁴⁴ Bezüglich der genauen Anzahl befallener Lymphknoten finden sich in der Literatur insgesamt jedoch eher wenige Angaben, so bspw. in der 2022 veröffentlichten Arbeit von Nasioudis et al. zum Thema paraaortale Lymphknotenentfernung im Rahmen des operativen Stagings.¹³⁹ Hier wurde die Rate an Patientinnen mit mehr als fünf paraaortal positiven Lymphknoten mit 20,4% angegeben und lag damit deutlich niedriger als die Rate von 37,5% in der Kohorte der vorliegenden Arbeit. Auf den Einfluss der Anzahl an Lymphknotenmetastasen auf das Überleben wird in der Veröffentlichung von Nasioudis et al. nicht weiter eingegangen.¹³⁹

5.2.5. Einfluss des Gradings

Zur Relevanz des histologischen Differenzierungsgrads als Risikofaktor für Patientinnen mit Zervixkarzinom finden sich in der Literatur uneinheitliche Angaben. Mehrere große Arbeiten zum Thema beschreiben den Differenzierungsgrad als unabhängigen Risikofaktor¹⁴⁵⁻¹⁴⁷ und konnten zeigen, dass eine schlechtere Tumordifferenzierung sich prognostisch ungünstig auf das Überleben von Patientinnen mit Zervixkarzinom auswirkt.¹⁴⁷⁻¹⁴⁹ Demgegenüber stehen Veröffentlichungen, wie bspw. die von Stock et al.,¹⁵⁰ die keine Korrelation zwischen histologischem Differenzierungsgrad und Prognose der Zervixkarzinom-Patientinnen beobachten konnten.

In der in dieser Arbeit betrachteten Kohorte stellte sich das krankheitsfreie Überleben für Patientinnen mit einem histologisch besser differenzierten Tumor (G1 und G2) im Vergleich zu Patientinnen mit einem schlecht differenzierten Tumor (G3) graphisch zwar besser dar, dieser Unterschied blieb jedoch ohne statistische Signifikanz.

5.2.6. Einfluss des FIGO-Stadiums bei Erstdiagnose

Das initiale Tumorstadium zählt zu den wichtigsten, prognostischen Faktoren bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom.^{6,151} Marnitz et al. zum Beispiel identifizierten das initiale FIGO-Stadium in ihrer UTERUS-11 Studie als bedeutendsten Risikofaktor hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom.⁶ Li et al. konnten darüber hinaus zeigen, dass ein höheres Tumorstadium bei Erstdiagnose mit einem deutlich erhöhten Rezidivrisiko einhergeht.¹⁵² Auch im Rahmen der RetroEMBRACE Studie bestätigte sich die Relevanz des FIGO-Stadiums als Einflussfaktor auf die onkologischen Ergebnisse von Zervixkarzinom-Patientinnen. Sturdza et al. lieferten hier deutlich bessere Werte für die lokale und lokoregionäre Kontrolle sowie für das Gesamt- und krankheitsspezifische Überleben von Patientinnen mit initial niedrigerem FIGO-Stadium.⁷³

In der Studienpopulation der vorliegenden Arbeit ergaben sich ebenfalls Unterschiede im Überleben der Patientinnen abhängig vom initialen Tumorstadium. Das geschätzte, krankheitsfreie Überleben sank mit zunehmendem FIGO-Stadium bei Erstdiagnose deutlich. Die beobachteten Differenzen waren statistisch jedoch nicht signifikant. Mögliche Erklärungsansätze für die fehlende Signifikanz dieser Ergebnisse können die geringe Stichprobengröße oder die verwendeten statistischen Methoden sein.

Die Durchführung eines operativen Stagings kann durch die Diagnosestellung einer bislang nicht bekannten Lymphknotenmetastasierung zu Veränderungen im initial vergebenen FIGO-Stadium führen. Bei Marnitz et al. lag die Gesamtquote dieses sogenannten „Upstagings“, also der Vergabe eines höheren Tumorstadiums nach der diagnostischen Lymphonodektomie, bei

33% Prozent.⁶ Dies ist vergleichbar mit den Ergebnissen einer Arbeit von Fagotti et al. zur selben Thematik.¹⁵³ In einer aktuellen Meta-Analyse, die sich mit der Upstaging-Rate durch paraaortale Lymphknotenentfernung nach unauffälliger Bildgebung beschäftigt, variieren die Angaben je nach betrachteter Subgruppe zwischen 11% und 27%.¹⁵⁴ Die Rate an Patientinnen, bei denen es durch das operative Staging zur Zuordnung eines höheren FIGO-Stadiums kam, lag in der in dieser Arbeit betrachteten Kohorte bei rund 11% und damit eher im unteren Bereich der in der Literatur beschriebenen Werte.

Tabelle 21: FIGO-Stadium* vor und nach operativem Staging (n=37)

korrigiertes FIGO-Stadium* nach operativem Staging	IB1	IB2	IIA	IIA2	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVB	upstaging
IB1 (n=5)	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0/5 (0%)
IB2 (n=3)	-	3	0	0	0	0	0	0	0	0/3 (0%)
IIA (n=2)	-	-	2	0	0	0	0	0	0	0/2 (0%)
IIA2 (n=4)	-	-	-	4	0	0	0	0	0	0/4 (0%)
IIB (n=11)	-	-	-	-	9	0	0	0	2	2/11 (18%)
IIIA (n=1)	-	-	-	-	-	0	0	0	1	1/1 (100%)
IIIB (n=5)	-	-	-	-	-	-	5	0	0	0/5 (0%)
IVA (n=2)	-	-	-	-	-	-	-	1	1	1/2 (50%)
IVB (n=4)	-	-	-	-	-	-	-	-	4	0/4 (0%)
Summe (n=37)										4/37 (10,8%)

* FIGO-Klassifikation von 2009

In der aktualisierten FIGO-Klassifikation von 2018 soll der Bedeutung der Präsenz von Lymphknotenmetastasen als prognostischer Indikator bei Zervixkarzinom-Patientinnen durch die Ergänzung des Stadiums IIIC Rechnung getragen werden.¹⁵¹ Dennoch gibt es seit der Aktualisierung Debatten über die Zuverlässigkeit und mögliche Konsequenzen der veränderten Klassifikation, da die Zuordnung zu Stadium IIIC unabhängig von Tumorausbreitung und Anzahl befallener Lymphknoten erfolgt.¹⁵⁵

In mehreren aktuellen Arbeiten konnte entgegen der Erwartungen belegt werden, dass die onkologischen Ergebnisse von Patientinnen mit initialem Tumorstadium IIIC den Ergebnissen von Patientinnen mit Stadium IIIB und IIIA nicht unterlegen waren.^{155,156} Manche Autorinnen und Autoren konnten sogar einen Vorteil im Gesamtüberleben von Zervixkarzinom-Patientinnen mit Stadium IIIC im Vergleich zu Patientinnen mit Stadium IIIA beobachten.¹⁵⁵

Mit verantwortlich dafür scheint, wie bereits thematisiert, die Zuteilung des Stadiums IIIC ohne Berücksichtigung der lokalen Tumorausbreitung zu sein. Li et al. unterteilten in ihrer Arbeit das Stadium IIIC nach lokaler Tumorausbreitung weiter in die Subgruppen T1a-T3. Sie konnten zeigen, dass sich die onkologischen Ergebnisse mit zunehmender, lokaler Tumorausbreitung innerhalb des FIGO-Stadiums IIIC verschlechterten.¹⁵⁶ Dies wirft die Frage auf, ob zukünftig eine weitere Differenzierung des Stadiums IIIC unter Berücksichtigung lokaler Tumorfaktoren erfolgen sollte, um eine entsprechend spezifischere Therapieempfehlung geben zu können.

5.2.7. Einfluss der Therapiedauer

In mehreren retrospektiven Datenanalysen konnte gezeigt werden, dass eine verlängerte Therapiedauer mit einem schlechteren Outcome von Zervixkarzinom-Patientinnen einhergeht.¹⁵⁷⁻¹⁶⁰ Ein Großteil dieser Studien stammt aus der Zeit vor Etablierung der kombinierten RCHT als gängige Therapie des lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinom und bezieht sich somit auf die Dauer einer alleinigen RT.¹¹²

Die Arbeitsgruppe von Lin et al. beschäftigte sich in einer etwas aktuelleren Veröffentlichung erneut mit der Thematik. Untersucht wurde der Einfluss der Therapiedauer auf die onkologischen Ergebnisse einer umfangreichen Kohorte von Zervixkarzinom-Patientinnen, die zu einem Großteil (71,3%) mittels kombinierter RCHT behandelt worden waren. Lin et al. kamen zu dem Ergebnis, dass eine Therapiedauer von >56 Tagen mit einer signifikanten Verschlechterung von krankheitsspezifischem sowie Gesamtüberleben assoziiert war.¹⁶¹

Demgegenüber stehen bspw. die Ergebnisse der Arbeitsgruppe um Shaverdian.¹⁶² Sie konnte in einer großen, retrospektiven Studie keinen signifikanten Vorteil hinsichtlich lokaler Kontrolle, krankheitsfreiem Überleben und Gesamtüberleben für Patientinnen mit einer kürzeren Therapiedauer (kombinierte RCHT, verschiedene Cut-off-Werte) im Vergleich zu solchen mit einer längeren Therapiedauer feststellen. Lediglich bei Patientinnen, die mit alleiniger Radiotherapie behandelt wurden, zeigte sich ein tendenziell besseres Outcome für Patientinnen mit einer Therapiedauer von unter 63 Tagen.¹⁶² Song et al. konnten nur für eine kürzere Dauer der BT signifikant bessere Ergebnisse hinsichtlich der lokalen Kontrolle, im Vergleich zu Patientinnen mit einer verlängerten Dauer der BT von mehr als 56 Tagen, zeigen. Bezogen auf die gesamte Therapiedauer stellten sich die Unterschiede in den Gruppen mit unterschiedlichen Therapiedauern als nicht signifikant heraus.¹¹²

Trotz dieses fortbestehenden Diskurses gilt die Einhaltung möglichst kurzer Therapiedauern ohne Verzögerungen als Qualitätsmerkmal der Therapie.^{10,11} Mit einer medianen Therapiedauer von 52 Tagen (38-223d, Q1=47, Q3=67) und einem Prozentsatz von 69,8% an Patientinnen mit einer Therapiedauer von ≤ 60 Tagen sind die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit vergleichbar mit den Angaben anderer Autorinnen und Autoren^{8,10,106,161} und sprechen für ein hohes Maß an Therapiequalität.¹⁰ Ein signifikanter Unterschied im krankheitsfreien Überleben konnte zwischen den beiden Gruppen mit unterschiedlicher Therapiedauer jedoch auch im hier untersuchten Patientinnenkollektiv nicht festgestellt werden. Dies deckt sich mit den Aussagen von Shaverdian und Song et al..^{112,162}

5.2.8. Einfluss des Body Mass Index

Die Rolle des BMI als Risikofaktors bei Patientinnen mit Zervixkarzinom ist bislang nicht abschließend geklärt.¹⁶³ Einige Autorinnen und Autoren identifizierten einen niedrigen BMI als

Risikofaktor für eine erhöhte Akuttoxizität im Rahmen der RCHT^{91,163}, was u. a. durch weniger lokales Fettgewebe und eine konsekutiv höhere Strahlenbelastung der Beckenorgane erklärt wird.⁹¹

Auch Hinweise auf einen Einfluss des BMI auf die Überlebenschancen von Patientinnen mit Zervixkarzinom finden sich in der Literatur.^{164,165} Clark et al. konnten bspw. einen signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben normalgewichtiger Zervixkarzinom-Patientinnen (BMI 18,5-24,9kg/m²) gegenüber dem Überleben von Zervixkarzinom-Patientinnen mit deutlichem Unter- oder Übergewicht (BMI <18,5kg/m² bzw. ≥ 25kg/m²) nachweisen.¹⁶⁴ Andere Arbeiten konnten Nachteile im Überleben nur bei schwer übergewichtigen Patientinnen (BMI ≥ 35.0 kg/m²) nachweisen¹⁶⁶ oder fanden sogar Anzeichen für einen positiven Effekt eines erhöhten BMI auf das Outcome von Zervixkarzinom-Patientinnen.¹⁶⁷

In den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit zeichnete sich tendenziell ein Nachteil im krankheitsfreien Überleben bei Zervixkarzinom-Patientinnen mit höherem BMI ab. Komorbiditäten übergewichtiger Patientinnen, eine verzögerte Diagnosestellung in dieser Population sowie Unterschiede in der medizinischen Versorgung können mögliche Erklärungsansätze für diese Beobachtung sein.^{164,165,168,169}

Der Unterschied zwischen den beiden Vergleichsgruppen blieb ohne statistische Signifikanz. Da der BMI zunehmend als unzuverlässiger Parameter bzgl. Prognose angesehen wird, werden in aktuelleren Publikationen eher Parameter, die den inflammatorischen Status der Patientinnen valider abbilden genutzt und das Konzept des BMI zunehmend verlassen.

5.2.9. Einfluss der Chemotherapiezyklen

In der vorliegenden Arbeit zeigte sich ein klarer Vorteil im krankheitsfreien Überleben von Patientinnen, die wenigstens fünf Zyklen CHT erhalten hatten. Das geschätzte, krankheitsfreie 3-Jahresüberleben in dieser Gruppe lag bei 70,8% und unterschied sich damit signifikant ($p = 0,006$) von dem in der Vergleichsgruppe mit weniger als fünf komplettierten Zyklen CHT. Hier lag das geschätzte krankheitsfreie 3-Jahresüberleben bei lediglich 19,0%.

Bei der Interpretation dieses Ergebnisses müssen mehrere, limitierende Faktoren berücksichtigt werden. Zum einen waren die Gruppengrößen mit acht Patientinnen in der Gruppe mit weniger als fünf Zyklen und 33 Patientinnen in der Vergleichsgruppe mit mindestens fünf Zyklen heterogen und die Anzahl an Patientinnen, insbesondere in der erstgenannten Gruppe, sehr klein. Dies könnte das Resultat der Auswertung beeinflusst haben. Weiterhin wurde zum Vergleich der Überlebensverteilungen in den beiden Subgruppen der Log-Rank Test eingesetzt. Eine Verwendung dieser Methode zur gleichzeitigen Testung mehrerer Variablen aus einem Datensatz erhöht die Wahrscheinlichkeit für ein zufälliges Auftreten signifikanter Ergebnisse und daraus resultierend das Risiko für fehlerbehaftete Schlussfolgerungen.¹²¹⁻¹²³

Im Vergleich der beiden Subgruppen fiel außerdem auf, dass bei nahezu allen Patientinnen, die weniger als fünf CHT-Zyklen erhalten hatten, weitere Risikofaktoren vorlagen. So hatten sieben von acht dieser Patientinnen ein FIGO-Stadium von \geq IIIA und ebenso viele eine schlechte Differenzierung des Tumorgewebes (G3). Zwei Patientinnen hatten keine BT erhalten. Es ist also denkbar, dass das ungünstigere Ergebnis in dieser Gruppe nicht allein durch die unvollständige CHT zu Stande kam, sondern zusätzlich durch eben genannte Risikofaktoren beeinflusst wurde.

Trotz aller Einschränkungen spricht dieses Ergebnis dafür, dass die vollständige Applikation der vorgesehenen CHT eine bedeutende Rolle für das Outcome der Patientinnen spielt. Zu diesem Schluss kamen auch diverse andere Autorinnen und Autoren. In einer retrospektiven Analyse von Nugent et al. bspw. zeigten sich signifikante Vorteile im progressionsfreien und Gesamtüberleben von Patientinnen, die mindestens sechs vollständige CHT-Zyklen erhalten hatten gegenüber der Vergleichsgruppe mit weniger als sechs komplettierten Zyklen. Ein signifikanter Unterschied zwischen Patientinnen mit fünf bzw. sechs vollständigen Zyklen konnte nicht beobachtet werden.¹² Jemu et al. hingegen konnten einen signifikanten Unterschied sowohl zwischen sechs Zyklen und eins bis fünf Zyklen, als auch zwischen sechs und fünf absolvierten Zyklen feststellen, jeweils mit einem besseren Gesamtüberleben in der Gruppe mit sechs Zyklen CHT.¹³

In einigen Studien konnte beobachtet werden, dass der Prozentsatz an Patientinnen, die alle vorgesehenen CHT-Zyklen ohne Anpassungen erhielten, geringer war, als der Anteil an Patientinnen, die die RT vollständig absolvierten.^{113,170,171} Die häufigsten Gründe für eine vorzeitige Beendigung bzw. Anpassung der CHT sind gemäß Fachliteratur akute Therapienebenwirkungen, relevante Laborveränderungen oder Noncompliance.^{12,13,171,172} Dies trifft auch für die analysierte Kohorte in der vorliegenden Arbeit zu.

Diese Beobachtung in Kombination mit dem Ergebnis dieser Arbeit macht deutlich, welchen großen Einfluss besonders die Akuttoxizität auf die Therapiedurchführung und dadurch letztlich auf die onkologischen Ergebnisse der Patientinnen haben kann.

Zusätzlich gestützt wird der Zusammenhang durch die deutlich besseren onkologischen Ergebnisse in Settings, die eine Intensivierung der CHT vorsahen, wie die kürzlich veröffentlichte, bereits diskutierte Interlace-Studie oder die älteren Daten von Dueñas-González et al..^{2,173,174}

In der Wissenschaft werden daher verschiedene Strategien zur Optimierung der Durchführung und der Verträglichkeit der kombinierten RCHT diskutiert. Als potenzielle Ansätze werden z.B. eine Reduktion der wöchentlichen Cisplatin-Dosis auf 30 oder 35mg/m² über sechs Zyklen¹⁷⁵,

eine dreiwöchentliche Gabe von 75mg/m² Cisplatin über drei Zyklen¹⁷⁶ oder die Verwendung anderer Chemotherapeutika an Stelle von Cisplatin^{14,171,177} genannt. Auch in der Planung und technischen Umsetzung der RT gab es bereits viele Fortschritte.¹⁷¹

Den aktuellen Therapiestandard stellt in der kombinierten RCHT des lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinoms jedoch nach wie vor die wöchentliche Gabe von 40mg/m² Körperoberfläche Cisplatin in mindestens fünf Zyklen begleitend zur RT dar.^{13,28}

Um zu prüfen, ob Veränderungen dieses Therapieschemas langfristig zu einer Optimierung der Therapie und der Ergebnisse von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom beitragen können, bedarf es weiterer Studien zu dieser Thematik. Gleiches gilt für die Interpretation der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit. Um eine Übertragbarkeit auf eine größere Gruppe von Patientinnen zu ermöglichen und eine Therapieempfehlung aussprechen zu können, wäre eine Überprüfung anhand randomisiert kontrollierter Studien mit einer deutlich umfangreicheren Stichprobengröße erforderlich.

5.3 Verträglichkeit der Therapie

Bei der Interpretation der vorliegenden Ergebnisse zur therapieassoziierten Toxizität ist zu beachten, dass der gewählte cut-off-Wert zwischen Akut- und Spättoxizität in verschiedenen Studien variiert. In dieser Arbeit wurde der Therapiebeginn als Ausgangsdatum für die Berechnung des Cut-off-Werts festgelegt (Akuttoxizität <90d nach Therapiebeginn, Spättoxizität ≥90d nach Therapiebeginn), wie bspw. auch bei Radojevic et al.⁹¹ Andere Autorinnen und Autoren wählten als Ausgangspunkt hingegen das Enddatum der Therapie.^{73,90,125}

Das gewählte Vorgehen in der vorliegenden Arbeit hat den Vorteil, dass die Daten im Bereich der Akuttoxizität nahezu vollständig sind, da auch Daten von Patientinnen, die sich nach Therapieende der Nachsorge entzogen, integriert werden konnten. Es führt jedoch möglicherweise dazu, dass beobachtete Nebenwirkungen in dieser Arbeit zur Spättoxizität gezählt wurden, die in anderen Studien noch in die Kategorie Akuttoxizität gefallen wären und eine Vergleichbarkeit so nur eingeschränkt möglich ist.

Die Auswahl der im Rahmen der Nachsorge dokumentierten Nebenwirkungen in der vorliegenden Arbeit entsprach größtenteils der anderer Studien.^{8,77,90,125} Viele Autorinnen und Autoren werteten darüber hinaus hämatologische Parameter, wie bspw. den Hämoglobinwert, die Leukozyten- oder die Thrombozytenzahl aus.^{77,90,178} 8

Diese Laborwerte fanden in der vorliegenden Analyse keine Berücksichtigung. Zusätzlich zu den in der Vergleichsliteratur üblicherweise erfassten Therapienebenwirkungen wurde das Auftreten sekundärer Lymphödeme sowie das Auftreten einer Fatiguesymptomatik im Verlauf dokumentiert.

Die am häufigsten berichteten Symptome im Bereich der Akuttoxizität betrafen im betrachteten Kollektiv erwartungsgemäß den Gastrointestinaltrakt, gefolgt vom Urogenitaltrakt. Lässt man Veränderungen des Blutbilds außen vor, die in dieser Studie nicht erhoben wurden, deckt sich dies mit den Angaben anderer Autorinnen und Autoren.^{8,77,89,171}

Rund 44% aller Patientinnen waren von akuter Diarrhoe im Rahmen der Therapie betroffen, die damit das meistgenannte akute Symptom in der Studienpopulation darstellte.

Dies könnte u. a. mit der Wahl des Therapiestarts als Beginn des Beobachtungszeitraums zusammenhängen. So finden sich in der Literatur Hinweise darauf, dass die Intensität der gastrointestinalen Nebenwirkungen der RT in der vierten und fünften Therapiewoche ihr Maximum erreicht.^{179,180} Beim Vergleich mit anderen Studien zum selben Thema zeigt sich jedoch, dass die Diarrhoe auch bei einem Beobachtungszeitraum ab Therapieende zu den häufigsten akuten Symptomen im Rahmen der RCHT zählt. In einer retrospektiven Arbeit von Jakubowicz et al. lag die Rate an Patientinnen mit akuter Diarrhoe bspw. bei 60%.¹⁷¹ Marnitz et al. gaben den Anteil an Patientinnen mit akuter, therapiebedingter Diarrhoe, für beide Arme der Uterus-11 Studie kombiniert, sogar mit 81,8% an, wobei der überwiegende Teil davon Grad 1 und 2 nach CTCAE entsprach.⁸ Das Ergebnis der vorliegenden Arbeit fügt sich somit gut in das Bild der Literatur ein. Es ist positiv hervorzuheben, dass eine moderate Ausprägung der Akuttoxizität (Grad 2 Toxizität nach CTCAE)⁹ unabhängig vom betroffenen Organsystem zu keiner Zeit überschritten wurde. Dies spricht für eine gute Therapieverträglichkeit innerhalb der Studienpopulation.

Vergleicht man die Auswertung der Akuttoxizität mit den Angaben zur Spättoxizität, so zeigen sich deutliche Differenzen.

Ab einem Zeitraum von mehr als 90d nach Therapiebeginn trat bspw. bei neun von 43 Patientinnen (21%) ein Lymphödem im Bereich der unteren Extremität auf, während diese Symptomatik innerhalb von 90d nach Therapiebeginn noch bei keiner Patientin vorlag. Das Auftreten sekundärer Lymphödeme ist eine bekannte, eher im Rahmen der Spättoxizität auftretende Nebenwirkung der Behandlung gynäkologischer Tumoren, die insbesondere bei Patientinnen mit Z.n. Lymphadenektomie (diagnostisch/therapeutisch) beobachtet wird.¹⁸¹⁻¹⁸³ In mehreren Reviews konnte ferner die Durchführung einer RT als unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung eines Lymphödems im Bereich der unteren Extremität identifiziert werden.^{181,182} Die Angaben in der Fachliteratur zur Inzidenz sekundärer Lymphödeme bei Patientinnen mit gynäkologischen Tumoren variieren stark. In einer umfangreichen Meta-Analyse von Cormier et al. bspw. schwankte die Inzidenz in den untersuchten Studien zwischen 0% und 73%.¹⁸⁴ Für Zervixkarzinom-Patientinnen wurde die durchschnittliche Inzidenz sekundärer Lymphödeme der unteren Extremität mit 27% berichtet.¹⁸⁴ Das Ergebnis der vorliegenden Arbeit ist damit vergleichbar zu dem anderer Autorinnen und Autoren.

Die Anzahl an Patientinnen, die von gastrointestinalen und urogenitalen Therapie Nebenwirkungen betroffen waren, war im Verlauf deutlich rückläufig. Mindestens 90 Tage nach Therapiebeginn berichteten nur 14% Prozent der Patientinnen über gastrointestinale Nebenwirkungen, während es weniger als 90 Tage nach Therapiebeginn noch 53% waren. Alle urogenitalen Symptome zusammengenommen reduzierte sich nach Ablauf von 90 Tagen ab Therapiebeginn der Anteil an Patientinnen mit entsprechenden Beschwerden von rund 70% auf 19%. Diese Beobachtung entspricht Aussagen in der Literatur, dass eine im Rahmen der Akuttoxizität aufgetretene Symptomatik häufig von limitierter Dauer ist bzw. durch medizinisches Eingreifen reduziert werden kann.^{77,90}

Insgesamt ist die Menge an systematisch dokumentierten, publizierten Daten bezüglich der Langzeit-Toxizität der kombinierten RCHT bei Patientinnen mit Zervixkarzinom nach wie vor begrenzt.^{78,89} Auch in dieser Arbeit fehlten bei acht von 43 Patientinnen (19%) Angaben zur Spättoxizität vollständig. Grund dafür war v. a. der Informationsverlust durch unzureichende Kommunikation zwischen dem stationären und ambulanten Sektor. Viele Patientinnen bevorzugten die heimatnahe Nachsorge durch die ambulante Gynäkologie und entzogen sich infolgedessen der strahlentherapeutischen Nachsorge an der Uniklinik Köln.

Um die Behandlungsabläufe und Therapieregime zu optimieren sowie die Lebensqualität der Patientinnen nachhaltig zu verbessern, wäre zukünftig eine systematische und einheitliche Dokumentation therapieassoziierter Nebenwirkungen, insbesondere auch langfristig, wünschenswert.

Wie bereits zuvor diskutiert, kann eine hohe, therapieassozierte Toxizität zu einem vorzeitigen Therapieabbruch oder der Verabreichung einer niedrigeren Dosis CHT als ursprünglich vorgesehen führen.^{12-14,171} Dies wiederum kann die onkologischen Ergebnisse der Patientinnen negativ beeinflussen,^{12,13} wie sich auch in der vorliegenden Arbeit abzeichnet. Es scheint daher von großer Relevanz, eine Optimierung der Therapieerträglichkeit vermehrt in den Fokus zukünftiger Forschungsvorhaben zu rücken.

5.4 Vergleich zum operativen Arm der Uterus-11 Studie

Der operative Arm der Uterus-11 Studie umfasste 130 Patientinnen (bzw. 121 Patientinnen, die letztlich in die Auswertung miteinbezogen wurden) und damit eine deutlich größere Anzahl als die vorliegende Arbeit mit 43 Patientinnen. Eine detaillierte Gegenüberstellung der Patientinnen-Charakteristika beider Studien zeigt Tabelle sieben im Abschnitt Material und Methoden. Beim Vergleich mit dem operativen Arm der Uterus-11 Studie muss beachtet werden, dass der Anteil an Patientinnen mit operativem Staging (86%) in der Kohorte der vorliegenden Arbeit zwar überwog aber nicht wie in der Vergleichsgruppe bei 100% lag.

Ein weiterer relevanter Unterschied hinsichtlich der beiden zu vergleichenden Patientinnenkollektive lag in der Auswahl der eingeschlossenen Tumorstadien bei Erstdiagnose. Der operative Arm der Uterus-11 Studie beinhaltete ausschließlich Patientinnen der FIGO-Stadien IIB bis IVA, während in der Studienpopulation der vorliegenden Arbeit zusätzlich die Tumorstadien IB1, IB2 und IVB vertreten waren. Auch der Anteil an Patientinnen mit einer schlechten Tumordifferenzierung (G3) lag in der hier analysierten Gruppe mit 55,8% höher als in der Vergleichsgruppe mit nur 25,6%.⁸ Hinsichtlich der weiteren Einschlusskriterien sowie der Beschreibung des Patientinnenkollektivs erwiesen sich beide Arbeiten als vergleichbar.

Der wohl größte Kontrast der beiden Arbeiten liegt in der Wahl des Studiendesigns. Die Uterus-11 Studie ist eine prospektive, internationale, multizentrische, randomisierte Studie, die die Daten von zwölf Zentren vereint. Demgegenüber steht das retrospektive, monozentrische Studiendesign der vorliegenden Arbeit. Die primären Endpunkte beinhalteten in beiden Studien das krankheitsfreie Überleben. Je nach Veröffentlichung gab es im Rahmen der Uterus-11 Studie weitere Endpunkte, die in der vorliegenden Arbeit nicht berücksichtigt wurden (z.B. Lebensqualität oder hämatologische Akuttoxizität).^{6,8} In dieser Studie wurde darüber hinaus die Spättoxizität dokumentiert, zu der in den bisherigen Veröffentlichungen der Uterus-11 Studie keine Angaben gemacht wurden.

Hinsichtlich des Therapieschemas waren die beiden Arbeiten nahezu identisch, in Einzelfällen gab es jedoch Therapieanpassungen. So erhielten bspw. vier Patientinnen des operativen Arms der Uterus-11 Studie keine perkutane Radiatio und fünf Patientinnen erhielten keine CHT. Der Anteil an Patientinnen, die mindestens vier Zyklen CHT erhalten hatten, lag bei 76,8%.⁸

In der Studienpopulation der vorliegenden Arbeit erhielten alle 43 Patientinnen sowohl eine perkutane Radiatio als auch eine begleitende CHT. Der Anteil an Patientinnen mit mindestens vier Zyklen CHT lag, ohne die beiden Patientinnen mit Induktionstherapie, bei 92,7% (38/41). In beiden Studien konnte bei jeweils zwei Patientinnen aus verschiedenen Gründen keine BT durchgeführt werden. Die mittlere Therapiedauer lag für den operativen Arm der Uterus-11 Studie bei $53,7 \pm 8,9$ Tagen, in der vorliegenden Studie im Median bei 52 Tagen und war damit vergleichbar.⁶

Einundvierzig von 121 Patientinnen (34%) des operativen Arms der Uterus-11-Studie erlitten bis Studienende ein Rezidiv der Erkrankung. Dabei lag in 87% der Fälle eine Fernmetastasierung bzw. ein Lokalrezidiv gepaart mit einer Fernmetastasierung vor.⁶

Im untersuchten Kollektiv der vorliegenden Arbeit erlitten zehn von 43 Patientinnen (23,3%) einen Rückfall der Erkrankung in Form eines Rezidivs (lokal/lokoregionär), einer Fernmetastasierung oder einer Kombination aus beidem. Die Rezidivrate war somit insgesamt geringer als in der Vergleichsstudie, allerdings war die Nachbeobachtungszeit auch deutlich kürzer.

Bei der Datenauswertung der vorliegenden Arbeit ergab sich, dass die Anzahl an erhaltenen CHT-Zyklen einen relevanten Einfluss auf das krankheitsfreie Überleben von Zervixkarzinom-Patientinnen haben könnte. Der Anteil an Patientinnen mit mindestens vier vollständigen CHT-Zyklen lag in der analysierten Gruppe deutlich höher als in der Vergleichskohorte der Uterus-11 Studie. Dies könnte ein möglicher Erklärungsansatz für die Differenz in der Rezidivrate sein.

Auf der anderen Seite zeigten sich im Kollektiv der vorliegenden Arbeit ungünstigere Ergebnisse hinsichtlich der Überlebensraten, auch wenn eine genaue Gegenüberstellung der beiden Studien in diesem Punkt aufgrund unterschiedlicher Varianten der Ergebnisangabe nur bedingt möglich ist. Für den operativen Arm der Uterus-11 Studie wurde die Rate für das krankheitsfreie 5-Jahres-Überleben mit 67% und für das 5-Jahres-Gesamtüberleben mit 68% angegeben.⁶

Eine Angabe der 5-Jahres-Überlebensraten war aufgrund der kürzeren Nachbeobachtungszeit innerhalb der vorliegenden Arbeit nicht möglich. Das geschätzte, krankheitsfreie 3-Jahres-Überleben lag in dieser Auswertung bei 60,8%, das geschätzte 3-Jahres-Gesamtüberleben hingegen bei 80,3%.

Diese inkongruenten Ergebnisse sprechen eher dafür, dass die geringere Rezidivrate in der vorliegenden Arbeit zufällig zu Stande kam und nicht durch eine optimierte Therapiedurchführung zu begründen ist. Die kleinere Stichprobengröße sowie der kürzere Beobachtungszeitraum in der vorliegenden Studie könnten Einfluss auf die Erfassung von Ereignissen gehabt und zu zufälligen Abweichungen in den Ergebnissen geführt haben. Denkbar wäre außerdem, dass durch die standardisierte Nachsorge im Rahmen der Uterus-11 Studie Rezidive und Fernmetastasen früher erkannt und dementsprechend häufiger erfasst werden konnten als in der vorliegenden Arbeit, bei der aufgrund des retrospektiven Studiendesigns keine Dokumentation anhand eines festen Nachsorgeprotokolls möglich war. Die ungünstigeren Überlebensraten innerhalb des hier betrachteten Kollektivs könnten u. a. mit dem Einschluss des Stadiums IVB oder dem höheren Anteil an Patientinnen mit schlechter Tumordifferenzierung zusammenhängen.

In dieser Arbeit lag die maximale Ausprägung sowohl für die Früh- als auch für die Spättoxizität bei Grad 2 nach CTCAE,⁹ Grad 3 und 4 wurden nicht beobachtet. In der Uterus-11 Studie traten auch höhergradige, therapieassoziierte Nebenwirkungen auf, dabei v. a. im Bereich der

hämatologischen Toxizität.⁸ Mögliche Ursachen dafür könnten die höhere Zahl eingeschlossener Patientinnen in der Uterus-11 Studie sowie die prospektive, systematische Dokumentation anhand der CTCAE Kriterien sein, da das retrospektive Einteilen in die entsprechenden Grade mit Fehlern verbunden sein kann.

Limitationen der vorliegenden Studie, die sich aus dem Vergleich mit der Uterus-11 Studie ergeben, sind vorrangig die geringe Stichprobengröße sowie das retrospektive Studiendesign. Positiv zu bemerken ist hingegen, dass auch in der vorliegenden Arbeit viele Kriterien erfüllt werden, die in der Uterus-11 Studie als Merkmale für ein hohes Maß an Therapiequalität aufgeführt werden (u. a. Therapiedauer, Durchführung einer BT und Umsetzung der begleitenden CHT).⁶

5.5 Ausblick

Trotz enormer Therapiefortschritte in den letzten Jahren bleibt das Zervixkarzinom in vielen Teilen der Welt weiterhin eine große gesundheitliche Herausforderung.^{185,186}

Basierend auf dem Ergebnis mehrerer randomisierter Phase III Studien aus den späten 90er Jahren^{80,82,106,187} gilt die kombinierte, Cisplatin-haltige RCHT seit vielen Jahren als Therapiestandard für Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom.^{4,104} Die zuletzt veröffentlichten und lange erwarteten Ergebnisse großer Studien, wie der INTERLACE oder KEYNOTE-A18 Studie, könnten nun einen Wendepunkt in der Therapie des lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinoms darstellen.^{2,7,186} McCormack et al. bspw. konnten durch die Ergänzung einer Induktionstherapie zur kombinierten RCHT signifikante Verbesserungen des progressionsfreien Überlebens sowie des Gesamtüberlebens bewirken.² Lorusso et al. hingegen konnten Erfolge bezüglich des progressionsfreien Überlebens durch eine Erweiterung der RCHT um Pembrolizumab erzielen.⁷

Einige Autorinnen und Autoren gehen davon aus, dass diese positiven Ergebnisse zu einer vermehrten Anwendung der entsprechenden Therapiekonzepte in den kommenden Jahren führen und die Therapie des lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinoms damit nachhaltig verändern werden.^{186,188} Ob bzw. inwieweit sich die Therapieansätze aus den eben genannten Studien tatsächlich langfristig etablieren werden, bleibt abzuwarten. Es ist jedoch anzunehmen, dass innovative Entwicklungen im Bereich der systemischen Therapie, CHT, Immuntherapie oder Antikörper-Drug-Konjugate zur Optimierung der onkologischen Ergebnisse in Zukunft beitragen werden.

6. Literaturverzeichnis

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2024; **74**(3): 229-63.
2. McCormack M, Gallardo Rincón D, Eminowicz G, et al. LBA8 A randomised phase III trial of induction chemotherapy followed by chemoradiation compared with chemoradiation alone in locally advanced cervical cancer: The GCIG INTERLACE trial. *Annals of Oncology* 2023; **34**: S1276.
3. Pötter R, Tanderup K, Schmid MP, et al. MRI-guided adaptive brachytherapy in locally advanced cervical cancer (EMBRACE-I): a multicentre prospective cohort study. *Lancet Oncol* 2021; **22**(4): 538-47.
4. Eifel PJ, Winter K, Morris M, et al. Pelvic irradiation with concurrent chemotherapy versus pelvic and para-aortic irradiation for high-risk cervical cancer: an update of radiation therapy oncology group trial (RTOG) 90-01. *J Clin Oncol* 2004; **22**(5): 872-80.
5. Shrivastava S, Mahantshetty U, Engineer R, et al. Cisplatin Chemoradiotherapy vs Radiotherapy in FIGO Stage IIIB Squamous Cell Carcinoma of the Uterine Cervix: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2018; **4**(4): 506-13.
6. Marnitz S, Tsunoda AT, Martus P, et al. Surgical versus clinical staging prior to primary chemoradiation in patients with cervical cancer FIGO stages IIB-IVA: oncologic results of a prospective randomized international multicenter (Uterus-11) intergroup study. *Int J Gynecol Cancer* 2020; **30**(12): 1855-61.
7. Lorusso D, Xiang Y, Hasegawa K, et al. Pembrolizumab or placebo with chemoradiotherapy followed by pembrolizumab or placebo for newly diagnosed, high-risk, locally advanced cervical cancer (ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18): a randomised, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet* 2024; **403**(10434): 1341-50.
8. Marnitz S, Martus P, Köhler C, et al. Role of Surgical Versus Clinical Staging in Chemoradiated FIGO Stage IIB-IVA Cervical Cancer Patients-Acute Toxicity and Treatment Quality of the Uterus-11 Multicenter Phase III Intergroup Trial of the German Radiation Oncology Group and the Gynecologic Cancer Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016; **94**(2): 243-53.
9. National Cancer Institute NCI. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE): U.S. Department of Health and Human Services; 2017.
10. Smith GL, Jiang J, Giordano SH, Meyer LA, Eifel PJ. Trends in the quality of treatment for patients with intact cervical cancer in the United States, 1999 through 2011. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; **92**(2): 260-7.
11. Viswanathan AN, Thomadsen B. American Brachytherapy Society consensus guidelines for locally advanced carcinoma of the cervix. Part I: general principles. *Brachytherapy* 2012; **11**(1): 33-46.
12. Nugent EK, Case AS, Hoff JT, et al. Chemoradiation in locally advanced cervical carcinoma: an analysis of cisplatin dosing and other clinical prognostic factors. *Gynecol Oncol* 2010; **116**(3): 438-41.
13. Jemu M, van Wijk L, Parker M, Jones G. Tumour and treatment factors influencing the outcome of chemo-radiation in stage IIB cervical cancer: a single institution experience. *Southern African Journal of Gynaecological Oncology* 2018; **10**(1): 5-10.
14. Klopp AH, Eifel PJ. Chemoradiotherapy for cervical cancer in 2010. *Curr Oncol Rep* 2011; **13**(1): 77-85.
15. Krebs in Deutschland für 2019/2020. Berlin: Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. ; 2023.
16. Krebs in Deutschland für 2015/2016. Berlin: Robert-Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.; 2019.
17. Jahn I EA, Niehues C, Birn A, Horch K. Gebärmuttererkrankungen. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Berlin: Robert-Koch-Institut in Zusammenarbeit mit dem statistischen Bundesamt; 2007.
18. Krebs in Deutschland für 2017/2018. Berlin: Robert-Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.; 2021.

19. Arbyn M, Weiderpass E, Bruni L, et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. *Lancet Glob Health* 2020; **8**(2): e191-e203.
20. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; **68**(6): 394-424.
21. Scherbov S, Gietel-Basten S. Measuring inequalities of development at the sub-national level: From the human development index to the human life indicator. *PLoS One* 2020; **15**(4): e0232014.
22. Barnes B, Kraywinkel K, Nowossadeck E, et al. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. Robert Koch-Institut; 2016.
23. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003; **348**(6): 518-27.
24. Waggoner SE. Cervical cancer. *Lancet* 2003; **361**(9376): 2217-25.
25. Cohen PA, Jhingran A, Oaknin A, Denny L. Cervical cancer. *Lancet* 2019; **393**(10167): 169-82.
26. Comparison of risk factors for invasive squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix: collaborative reanalysis of individual data on 8,097 women with squamous cell carcinoma and 1,374 women with adenocarcinoma from 12 epidemiological studies. *Int J Cancer* 2007; **120**(4): 885-91.
27. Ghebre RG, Grover S, Xu MJ, Chuang LT, Simonds H. Cervical cancer control in HIV-infected women: Past, present and future. *Gynecol Oncol Rep* 2017; **21**: 101-8.
28. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom, Langversion, 2.1. 2021. <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/zervixkarzinom/> (accessed 02.11.2021).
29. e.V. ADT. Bundesweite Onkologische Qualitätskonferenz Zervixkarzinom. 2020. http://www.tumorzentren.de/tl_files/dokumente/Qualitaetskonferenzen/7.%20Bundesweite%20Qualitaetskonferenz/Zervix_Qualikonferenz_Jackisch.pdf (accessed 02.11.2021).
30. Böcker D, Heitz, Höfler, Kreipe, Moch et al. Pathologie. München: Urban und Fischer; 2012.
31. Bhatla N, Berek JS, Cuello Fredes M, et al. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri. *Int J Gynaecol Obstet* 2019; **145**(1): 129-35.
32. Control UfIC. Cervix Uteri TNM 2021. 2021. <https://www.uicc.org/sites/main/files/atoms/files/Cervix%20Uteri%20TNM%202021%20v2.pdf> (accessed 10.11.2021).
33. Wittekind C MH. TNM Klassifikation maligner Tumoren. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; 2010.
34. Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri. *Int J Gynaecol Obstet* 2018; **143** Suppl 2: 22-36.
35. Salvo G, Odetto D, Pareja R, Frumovitz M, Ramirez PT. Revised 2018 International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) cervical cancer staging: A review of gaps and questions that remain. *Int J Gynecol Cancer* 2020; **30**(6): 873-8.
36. Matsuo K, Machida H, Mandelbaum RS, Konishi I, Mikami M. Validation of the 2018 FIGO cervical cancer staging system. *Gynecol Oncol* 2019; **152**(1): 87-93.
37. Bundesausschuss G. Richtlinie des gemeinsamen Bundesausschusses über die Früherkennung von Krebserkrankungen; 2020.
38. e.V. DGfGuG. Interdisziplinäre S2k-Leitlinie für die Prävention, Diagnostik und Therapie der HPV-Infektion und präinvasiver Läsionen des weiblichen Genitale 2008. https://www.zervita.de/gfx_content/Dokumente/DGGG_Leitlinie_2008.pdf (accessed 16.11.2021).
39. Griesser Hea. Münchner Nomenklatur III für die gynäkologische Zytodiagnostik ab 01. Juli 2014. 2013. <http://www.zytologie.org/media/data/Broschuere-Muenchner-Nomenklatur-III-fuer-die-gynaeko.pdf> (accessed 04.02.2022).

40. Empfehlungen der Ständigen Impfkommision (STIKO) beim Robert Koch-Institut 2024; *Epid Bull* 2024;4:1- 72: Ständige Impfkommision (STIKO) beim Robert Koch-Institut; 2024.
41. Epidemiologisches Bulletin: Wissenschaftliche Begründung für die Empfehlung der HPV-Impfung für Jungen im Alter von 9 bis 14 Jahren: Ständige Impfkommision am Robert-Koch Institut; 2018.
42. Pfeleiderer Albrecht BM, Martius Gerhard et al. Gynäkologie und Geburtshilfe - sicher durch Studium und Praxis. New York: Georg Thieme Verlag Stuttgart; 2001.
43. Dudenhausen JW SH, Bastert G. Frauenheilkunde und Geburtshilfe. Berlin: Walter de Gruyter Verlag; 2003.
44. Schubert M, Bauerschlag DO, Muallem MZ, Maass N, Alkatout I. Challenges in the Diagnosis and Individualized Treatment of Cervical Cancer. *Medicina (Kaunas)* 2023; **59**(5).
45. Epstein E, Testa A, Gaurilcikas A, et al. Early-stage cervical cancer: tumor delineation by magnetic resonance imaging and ultrasound - a European multicenter trial. *Gynecol Oncol* 2013; **128**(3): 449-53.
46. Fischerova D, Cibula D, Stenhova H, et al. Transrectal ultrasound and magnetic resonance imaging in staging of early cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2008; **18**(4): 766-72.
47. Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri: 2021 update. *Int J Gynaecol Obstet* 2021; **155 Suppl 1**(Suppl 1): 28-44.
48. Bipat S, Glas AS, van der Velden J, Zwinderman AH, Bossuyt PM, Stoker J. Computed tomography and magnetic resonance imaging in staging of uterine cervical carcinoma: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2003; **91**(1): 59-66.
49. Cibula D, Raspollini MR, Planchamp F, et al. ESGO/ESTRO/ESP Guidelines for the management of patients with cervical cancer – Update 2023*. *International Journal of Gynecologic Cancer* 2023; **33**(5): 649.
50. Thomeer MG, Gerestein C, Spronk S, van Doorn HC, van der Ham E, Hunink MG. Clinical examination versus magnetic resonance imaging in the pretreatment staging of cervical carcinoma: systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* 2013; **23**(7): 2005-18.
51. James RM, Cruickshank ME, Siddiqui N. Management of cervical cancer: summary of SIGN guidelines. *Bmj* 2008; **336**(7634): 41-3.
52. Marnitz S, Köhler C, Roth C, Füller J, Hinkelbein W, Schneider A. Is there a benefit of pretreatment laparoscopic transperitoneal surgical staging in patients with advanced cervical cancer? *Gynecol Oncol* 2005; **99**(3): 536-44.
53. Tsunoda AT, Marnitz S, Soares Nunes J, et al. Incidence of Histologically Proven Pelvic and Para-Aortic Lymph Node Metastases and Rate of Upstaging in Patients with Locally Advanced Cervical Cancer: Results of a Prospective Randomized Trial. *Oncology* 2017; **92**(4): 213-20.
54. Lai CH, Huang KG, Hong JH, et al. Randomized trial of surgical staging (extraperitoneal or laparoscopic) versus clinical staging in locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2003; **89**(1): 160-7.
55. Kohler C, Plaikner A, Siegler K, et al. Radical vaginal trachelectomy: long-term oncologic and fertility outcomes in patients with early cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2024; **34**(6): 799-805.
56. Bae J, Kim U, Paik ES, et al. Oncologic outcomes of minimally invasive surgery vs. abdominal hysterectomy in patients with low-risk, early-stage cervical cancer: A retrospective analysis of KGOG 1028 data based on SHAPE trial eligibility criteria. *Gynecol Oncol* 2025; **197**: 91-5.
57. Falconer H, Norberg-Hardie A, Salehi S, et al. Oncologic outcomes after Total Mesometrial Resection (TMMR) or treatment according to current international guidelines in FIGO (2009) stages IB1-IIB cervical cancer: an observational cohort study. *EClinicalMedicine* 2024; **73**: 102696.
58. Ramirez PT, Robledo KP, Frumovitz M, et al. LACC Trial: Final Analysis on Overall Survival Comparing Open Versus Minimally Invasive Radical Hysterectomy for Early-Stage Cervical Cancer. *J Clin Oncol* 2024; **42**(23): 2741-6.
59. Gupta S, Maheshwari A, Parab P, et al. Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Radical Surgery Versus Concomitant Chemotherapy and Radiotherapy in Patients With Stage IB2, IIA,

- or IIB Squamous Cervical Cancer: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol* 2018; **36**(16): 1548-55.
60. Kenter GG, Greggi S, Vergote I, et al. Randomized Phase III Study Comparing Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Surgery Versus Chemoradiation in Stage IB2-IIB Cervical Cancer: EORTC-55994. *J Clin Oncol* 2023; **41**(32): 5035-43.
61. Vergote I, Van Nieuwenhuysen E, O'Ceirbhail RE, et al. Tisotumab Vedotin in Combination With Carboplatin, Pembrolizumab, or Bevacizumab in Recurrent or Metastatic Cervical Cancer: Results From the innovaTV 205/GOG-3024/ENGOT-cx8 Study. *J Clin Oncol* 2023; **41**(36): 5536-49.
62. Gandhi AK, Sharma DN, Rath GK, et al. Early clinical outcomes and toxicity of intensity modulated versus conventional pelvic radiation therapy for locally advanced cervix carcinoma: a prospective randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; **87**(3): 542-8.
63. Lin Y, Chen K, Lu Z, et al. Intensity-modulated radiation therapy for definitive treatment of cervical cancer: a meta-analysis. *Radiat Oncol* 2018; **13**(1): 177.
64. Manders DB, Sims TT, Bailey A, et al. The Significance of Para-Aortic Nodal Size and the Role of Adjuvant Systemic Chemotherapy in Cervical Cancer: An Institutional Experience. *Am J Clin Oncol* 2018; **41**(12): 1225-30.
65. Oh J, Seol KH, Choi YS, Lee JW, Bae JY. Clinical significance of lymph node size in locally advanced cervical cancer treated with concurrent chemoradiotherapy. *Yeungnam Univ J Med* 2019; **36**(2): 115-23.
66. Chantalat E, Vidal F, Leguevaque P, et al. Cervical cancer with paraaortic involvement: do patients truly benefit from tailored chemoradiation therapy? A retrospective study on 8 French centers. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015; **193**: 118-22.
67. Rotman M, Pajak TF, Choi K, et al. Prophylactic extended-field irradiation of para-aortic lymph nodes in stages IIB and bulky IB and IIA cervical carcinomas. Ten-year treatment results of RTOG 79-20. *Jama* 1995; **274**(5): 387-93.
68. Jensen LG, Hasselle MD, Rose BS, et al. Outcomes for patients with cervical cancer treated with extended-field intensity-modulated radiation therapy and concurrent cisplatin. *Int J Gynecol Cancer* 2013; **23**(1): 119-25.
69. Small W, Jr., Mell LK, Anderson P, et al. Consensus guidelines for delineation of clinical target volume for intensity-modulated pelvic radiotherapy in postoperative treatment of endometrial and cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; **71**(2): 428-34.
70. Lim K, Small W, Jr., Portelance L, et al. Consensus guidelines for delineation of clinical target volume for intensity-modulated pelvic radiotherapy for the definitive treatment of cervix cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; **79**(2): 348-55.
71. Han K, Milosevic M, Fyles A, Pintilie M, Viswanathan AN. Trends in the utilization of brachytherapy in cervical cancer in the United States. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; **87**(1): 111-9.
72. Poetter R. SA. Brachytherapie beim Zervixkarzinom / Endometriumkarzinom / Vaginalkarzinom, eine Übersicht. In: Wien UfSuS, editor. Wien; 2017.
73. Sturdza A, Pötter R, Fokdal LU, et al. Image guided brachytherapy in locally advanced cervical cancer: Improved pelvic control and survival in RetroEMBRACE, a multicenter cohort study. *Radiother Oncol* 2016; **120**(3): 428-33.
74. Tanderup K, Fokdal LU, Sturdza A, et al. 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* 2016; **120**(3): 441-6.
75. Haie-Meder C, Pötter R, Van Limbergen E, et al. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (I): concepts and terms in 3D image based 3D treatment planning in cervix cancer brachytherapy with emphasis on MRI assessment of GTV and CTV. *Radiother Oncol* 2005; **74**(3): 235-45.
76. Prescribing, Recording, and Reporting Brachytherapy for Cancer of the Cervix. *J icru* 2013; **13**(1-2): Np.
77. Green J, Kirwan J, Tierney J, et al. Concomitant chemotherapy and radiation therapy for cancer of the uterine cervix. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (3): Cd002225.

78. 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* 2008; **26**(35): 5802-12.
79. Wang N, Guan QL, Wang K, et al. Radiochemotherapy versus radiotherapy in locally advanced cervical cancer: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2011; **283**(1): 103-8.
80. Morris M, Eifel PJ, Lu J, et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med* 1999; **340**(15): 1137-43.
81. Douple EB, Richmond RC. A review of platinum complex biochemistry suggests a rationale for combined platinum-radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 1979; **5**(8): 1335-9.
82. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 1999; **340**(15): 1144-53.
83. Sebastião AM, da Silva Rocha LS, Gimenez RD, et al. Carboplatin-based chemoradiotherapy in advanced cervical cancer: an alternative to cisplatin-based regimen? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016; **201**: 161-5.
84. Mutschler E GG, Kroemer HK, Schäfer-Korting M. Arzneimittelwirkungen: Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft 2001.
85. Arseneau J, Blessing JA, Stehman FB, McGehee R. A phase II study of carboplatin in advanced squamous cell carcinoma of the cervix (a Gynecologic Oncology Group Study). *Invest New Drugs* 1986; **4**(2): 187-91.
86. Lutgens LC, Koper PC, Jobsen JJ, et al. Radiation therapy combined with hyperthermia versus cisplatin for locally advanced cervical cancer: Results of the randomized RADCHOC trial. *Radiother Oncol* 2016; **120**(3): 378-82.
87. Harima Y, Ohguri T, Imada H, et al. A multicentre randomised clinical trial of chemoradiotherapy plus hyperthermia versus chemoradiotherapy alone in patients with locally advanced cervical cancer. *Int J Hyperthermia* 2016; **32**(7): 801-8.
88. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; **31**(5): 1341-6.
89. Maduro JH, Pras E, Willemse PH, de Vries EG. Acute and long-term toxicity following radiotherapy alone or in combination with chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *Cancer Treat Rev* 2003; **29**(6): 471-88.
90. Kirwan JM, Symonds P, Green JA, Tierney J, Collingwood M, Williams CJ. A systematic review of acute and late toxicity of concomitant chemoradiation for cervical cancer. *Radiother Oncol* 2003; **68**(3): 217-26.
91. Radojevic MZ, Tomasevic A, Karapandzic VP, Milosavljevic N, Jankovic S, Folic M. Acute chemoradiotherapy toxicity in cervical cancer patients. *Open Med (Wars)* 2020; **15**(1): 822-32.
92. Singh M, Alavi A, Wong R, Akita S. Radiodermatitis: A Review of Our Current Understanding. *Am J Clin Dermatol* 2016; **17**(3): 277-92.
93. Beesley V, Janda M, Eakin E, Obermair A, Battistutta D. Lymphedema after gynecological cancer treatment : prevalence, correlates, and supportive care needs. *Cancer* 2007; **109**(12): 2607-14.
94. Ryan M, Stainton MC, Slaytor EK, Jaconelli C, Watts S, Mackenzie P. Aetiology and prevalence of lower limb lymphoedema following treatment for gynaecological cancer. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2003; **43**(2): 148-51.
95. Steen R, Dahl AA, Hess SL, Kiserud CE. A study of chronic fatigue in Norwegian cervical cancer survivors. *Gynecol Oncol* 2017; **146**(3): 630-5.
96. Smet S, Spampinato S, Pötter R, et al. Risk Factors for Late Persistent Fatigue After Chemoradiotherapy in Patients With Locally Advanced Cervical Cancer: An Analysis From the EMBRACE-I Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2021.
97. Cetina L, Rivera L, Hinojosa J, et al. Routine management of locally advanced cervical cancer with concurrent radiation and cisplatin. Five-year results. *BMC Womens Health* 2006; **6**: 3.

98. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH. WHO classification of tumours of female reproductive organs. 2014; 2014.
99. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet* 2009; **105**(2): 103-4.
100. Marnitz S, Köhler C, Burova E, et al. Helical tomotherapy with simultaneous integrated boost after laparoscopic staging in patients with cervical cancer: analysis of feasibility and early toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; **82**(2): e137-43.
101. Dimopoulos JC, Petrow P, Tanderup K, et al. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (IV): Basic principles and parameters for MR imaging within the frame of image based adaptive cervix cancer brachytherapy. *Radiother Oncol* 2012; **103**(1): 113-22.
102. Marth C, Landoni F, Mahner S, McCormack M, Gonzalez-Martin A, Colombo N. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017; **28**(suppl_4): iv72-iv83.
103. Schemper M, Smith TL. A note on quantifying follow-up in studies of failure time. *Control Clin Trials* 1996; **17**(4): 343-6.
104. Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: individual patient data meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; **2010**(1): Cd008285.
105. Nagy V, Coza O, Ordeanu C, et al. Radiotherapy versus concurrent 5-day cisplatin and radiotherapy in locally advanced cervical carcinoma. Long-term results of a phase III randomized trial. *Strahlenther Onkol* 2009; **185**(3): 177-83.
106. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, et al. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N Engl J Med* 1999; **340**(15): 1154-61.
107. Lin JF, Berger JL, Krivak TC, et al. Impact of facility volume on therapy and survival for locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2014; **132**(2): 416-22.
108. Eifel PJ, Ho A, Khalid N, Erickson B, Owen J. Patterns of radiation therapy practice for patients treated for intact cervical cancer in 2005 to 2007: a quality research in radiation oncology study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; **89**(2): 249-56.
109. Showalter TN, Camacho F, Cantrell LA, Anderson RT. Determinants of Quality Care and Mortality for Patients With Locally Advanced Cervical Cancer in Virginia. *Medicine (Baltimore)* 2016; **95**(8): e2913.
110. Mangler M, Zech N, Schneider A, Köhler C, Marnitz S. Aspects of Therapy for Cervical Cancer in Germany 2012 - Results from a Survey of German Gynaecological Hospitals. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2013; **73**(3): 227-38.
111. Marnitz S, Köhler C, Rauer A, et al. Patterns of care in patients with cervical cancer 2012: results of a survey among German radiotherapy departments and out-patient health care centers. *Strahlenther Onkol* 2014; **190**(1): 34-40.
112. Song S, Rudra S, Hasselle MD, et al. The effect of treatment time in locally advanced cervical cancer in the era of concurrent chemoradiotherapy. *Cancer* 2013; **119**(2): 325-31.
113. Monk BJ, Tian C, Rose PG, Lanciano R. Which clinical/pathologic factors matter in the era of chemoradiation as treatment for locally advanced cervical carcinoma? Analysis of two Gynecologic Oncology Group (GOG) trials. *Gynecol Oncol* 2007; **105**(2): 427-33.
114. Lanciano RM, Martz K, Coia LR, Hanks GE. Tumor and treatment factors improving outcome in stage III-B cervix cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; **20**(1): 95-100.
115. Pötter R, Tanderup K, Kirisits C, et al. The EMBRACE II study: The outcome and prospect of two decades of evolution within the GEC-ESTRO GYN working group and the EMBRACE studies. *Clin Transl Radiat Oncol* 2018; **9**: 48-60.
116. Elit L, Fyles AW, Devries MC, Oliver TK, Fung-Kee-Fung M. Follow-up for women after treatment for cervical cancer: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2009; **114**(3): 528-35.
117. Marnitz S, Abt EC, Martus P, Tsunoda A, Köhler C. Is Routine Curettage a Useful Tool to Evaluate Persistent Tumor in Patients Who Underwent Primary Chemoradiation for Locally Advanced and/or Lymph Node Positive Cervical Cancer? *Int J Gynecol Cancer* 2017; **27**(6): 1216-21.
118. Mahtani K, Spencer EA, Brasseley J, Heneghan C. Catalogue of bias: observer bias. *BMJ Evidence-Based Medicine* 2018; **23**(1): 23-4.

119. Goldberg SI, Niemierko A, Turchin A. Analysis of data errors in clinical research databases. *AMIA Annu Symp Proc* 2008; **2008**: 242-6.
120. Talari K, Goyal M. Retrospective studies - utility and caveats. *J R Coll Physicians Edinb* 2020; **50**(4): 398-402.
121. Makin TR, Orban de Xivry J-J. Ten common statistical mistakes to watch out for when writing or reviewing a manuscript. *eLife* 2019; **8**: e48175.
122. Cramer AO, van Ravenzwaaij D, Matzke D, et al. Hidden multiplicity in exploratory multiway ANOVA: Prevalence and remedies. *Psychon Bull Rev* 2016; **23**(2): 640-7.
123. Le Bourg E. Limitations of log-rank tests for analysing longevity data in biogerontology. *Biogerontology* 2014; **15**(4): 401-5.
124. Quinn MA, Benedet JL, Odicino F, et al. Carcinoma of the cervix uteri. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2006; **95 Suppl 1**: S43-103.
125. Rose PG, Ali S, Watkins E, et al. Long-term follow-up of a randomized trial comparing concurrent single agent cisplatin, cisplatin-based combination chemotherapy, or hydroxyurea during pelvic irradiation for locally advanced cervical cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2007; **25**(19): 2804-10.
126. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; **45**(2): 228-47.
127. Mignot F, Gouy S, Schernberg A, et al. Comprehensive analysis of patient outcome after local recurrence of locally advanced cervical cancer treated with concomitant chemoradiation and image-guided adaptive brachytherapy. *Gynecol Oncol* 2020; **157**(3): 644-8.
128. Janmune N, Tangkananan A, Thongkhao P, Hanprasertpong J. Late recurrence of locally advanced cervical cancer treated with concurrent chemoradiotherapy. *Oncology in Clinical Practice* 2022; **18**(6): 393-401.
129. Fyles AW, Pintilie M, Kirkbride P, Levin W, Manchul LA, Rawlings GA. Prognostic factors in patients with cervix cancer treated by radiation therapy: results of a multiple regression analysis. *Radiother Oncol* 1995; **35**(2): 107-17.
130. Schmid MP, Lindegaard JC, Mahantshetty U, et al. Risk Factors for Local Failure Following Chemoradiation and Magnetic Resonance Image-Guided Brachytherapy in Locally Advanced Cervical Cancer: Results From the EMBRACE-I Study. *J Clin Oncol* 2023; **41**(10): 1933-42.
131. Katanyoo K, Tangjitgamol S, Chongthanakorn M, et al. Treatment outcomes of concurrent weekly carboplatin with radiation therapy in locally advanced cervical cancer patients. *Gynecol Oncol* 2011; **123**(3): 571-6.
132. Narayan K, Fisher RJ, Bernshaw D, Shakher R, Hicks RJ. Patterns of failure and prognostic factor analyses in locally advanced cervical cancer patients staged by positron emission tomography and treated with curative intent. *Int J Gynecol Cancer* 2009; **19**(5): 912-8.
133. Schmid MP, Franckena M, Kirchheiner K, et al. Distant metastasis in patients with cervical cancer after primary radiotherapy with or without chemotherapy and image guided adaptive brachytherapy. *Gynecol Oncol* 2014; **133**(2): 256-62.
134. Queiroz ACM, Fabri V, Mantoan H, et al. Risk factors for pelvic and distant recurrence in locally advanced cervical cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2019; **235**: 6-12.
135. Al Asiri M, Tunio M, Al Hadab A, et al. Five-year outcome of concurrent radiotherapy and chemotherapy in Saudi women with locally advanced cervical cancer: single-institution experience. *Ann Saudi Med* 2013; **33**(4): 327-33.
136. Kato S, Ohno T, Thephamongkhol K, et al. Long-term follow-up results of a multi-institutional phase 2 study of concurrent chemoradiation therapy for locally advanced cervical cancer in east and southeast Asia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; **87**(1): 100-5.
137. Sakuragi N. Up-to-date management of lymph node metastasis and the role of tailored lymphadenectomy in cervical cancer. *Int J Clin Oncol* 2007; **12**(3): 165-75.
138. Zhang H, Kong W, Chen S, Zhao X, Luo D, Xie Y. Surgical Staging of Locally Advanced Cervical Cancer: Current Status and Research Progress. *Front Oncol* 2022; **12**: 940807.

139. Nasioudis D, Rush M, Taunk NK, et al. Oncologic outcomes of surgical para-aortic lymph node staging in patients with advanced cervical carcinoma undergoing chemoradiation. *International Journal of Gynecologic Cancer* 2022; **32**(7): 823-7.
140. Gold MA, Tian C, Whitney CW, Rose PG, Lanciano R. Surgical versus radiographic determination of para-aortic lymph node metastases before chemoradiation for locally advanced cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer* 2008; **112**(9): 1954-63.
141. Gouy S, Morice P, Narducci F, et al. Prospective multicenter study evaluating the survival of patients with locally advanced cervical cancer undergoing laparoscopic para-aortic lymphadenectomy before chemoradiotherapy in the era of positron emission tomography imaging. *J Clin Oncol* 2013; **31**(24): 3026-33.
142. Pomel C, Martinez A, Bourgin C, et al. Survival effect of laparoscopic para-aortic staging in locally advanced cervical cancer: a retrospective cohort analysis. *Bjog* 2017; **124**(7): 1089-94.
143. Köhler C, Mustea A, Marnitz S, et al. Perioperative morbidity and rate of upstaging after laparoscopic staging for patients with locally advanced cervical cancer: results of a prospective randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 2015; **213**(4): 503.e1-7.
144. Takeda N, Sakuragi N, Takeda M, et al. Multivariate analysis of histopathologic prognostic factors for invasive cervical cancer treated with radical hysterectomy and systematic retroperitoneal lymphadenectomy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; **81**(12): 1144-51.
145. Kang S, Wu J, Li J, Hou Q, Tang B. Prognostic Significance of Clinicopathological Factors Influencing Overall Survival and Event-Free Survival of Patients with Cervical Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Med Sci Monit* 2022; **28**: e934588.
146. Rose PG, Java J, Whitney CW, et al. Nomograms Predicting Progression-Free Survival, Overall Survival, and Pelvic Recurrence in Locally Advanced Cervical Cancer Developed From an Analysis of Identifiable Prognostic Factors in Patients From NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Randomized Trials of Chemoradiotherapy. *J Clin Oncol* 2015; **33**(19): 2136-42.
147. Li Z, Lin Y, Cheng B, Zhang Q, Cai Y. Prognostic Model for Predicting Overall and Cancer-Specific Survival Among Patients With Cervical Squamous Cell Carcinoma: A SEER Based Study. *Front Oncol* 2021; **11**: 651975.
148. Matsuo K, Mandelbaum RS, Machida H, et al. Association of tumor differentiation grade and survival of women with squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *J Gynecol Oncol* 2018; **29**(6): e91.
149. Hopkins MP, Morley GW. Stage IB squamous cell cancer of the cervix: clinicopathologic features related to survival. *Am J Obstet Gynecol* 1991; **164**(6 Pt 1): 1520-7; discussion 7-9.
150. Stock RJ, Zaino R, Bundy BN, et al. Evaluation and comparison of histopathologic grading systems of epithelial carcinoma of the uterine cervix: Gynecologic Oncology Group studies. *Int J Gynecol Pathol* 1994; **13**(2): 99-108.
151. Liu J, Tang G, Zhou Q, Kuang W. Outcomes and prognostic factors in patients with locally advanced cervical cancer treated with concurrent chemoradiotherapy. *Radiat Oncol* 2022; **17**(1): 142.
152. Li J, Liu G, Luo J, et al. Cervical cancer prognosis and related risk factors for patients with cervical cancer: a long-term retrospective cohort study. *Sci Rep* 2022; **12**(1): 13994.
153. Fagotti A, Fanfani F, Longo R, et al. Which role for pre-treatment laparoscopic staging? *Gynecol Oncol* 2007; **107**(1 Suppl 1): S101-5.
154. Thelissen AAB, Jürgenliemk-Schulz IM, van der Leij F, et al. Upstaging by para-aortic lymph node dissection in patients with locally advanced cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2022; **164**(3): 667-74.
155. Zhang Y, Wang C, Zhao Z, et al. Survival outcomes of 2018 FIGO stage IIIC versus stages IIIA and IIIB in cervical cancer: A systematic review with meta-analysis. *Int J Gynaecol Obstet* 2024; **165**(3): 959-68.
156. Li Z, Duan H, Guo J, et al. Discussion on the rationality of FIGO 2018 stage IIIC for cervical cancer with oncological outcomes: a cohort study. *Ann Transl Med* 2022; **10**(2): 122.

157. Perez CA, Grigsby PW, Castro-Vita H, Lockett MA. Carcinoma of the uterine cervix. I. Impact of prolongation of overall treatment time and timing of brachytherapy on outcome of radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; **32**(5): 1275-88.
158. Chen SW, Liang JA, Yang SN, Ko HL, Lin FJ. The adverse effect of treatment prolongation in cervical cancer by high-dose-rate intracavitary brachytherapy. *Radiother Oncol* 2003; **67**(1): 69-76.
159. Petereit DG, Sarkaria JN, Chappell R, et al. The adverse effect of treatment prolongation in cervical carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; **32**(5): 1301-7.
160. Fyles A, Keane TJ, Barton M, Simm J. The effect of treatment duration in the local control of cervix cancer. *Radiother Oncol* 1992; **25**(4): 273-9.
161. Lin SM, Ku HY, Chang TC, Liu TW, Hong JH. The prognostic impact of overall treatment time on disease outcome in uterine cervical cancer patients treated primarily with concomitant chemoradiotherapy: a nationwide Taiwanese cohort study. *Oncotarget* 2017; **8**(49): 85203-13.
162. Shaverdian N, Gondi V, Sklenar KL, et al. Effects of treatment duration during concomitant chemoradiation therapy for cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; **86**(3): 562-8.
163. Kizer NT, Thaker PH, Gao F, et al. The effects of body mass index on complications and survival outcomes in patients with cervical carcinoma undergoing curative chemoradiation therapy. *Cancer* 2011; **117**(5): 948-56.
164. Clark LH, Jackson AL, Soo AE, Orrey DC, Gehrig PA, Kim KH. Extremes in body mass index affect overall survival in women with cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2016; **141**(3): 497-500.
165. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003; **348**(17): 1625-38.
166. Frumovitz M, Jhingran A, Soliman PT, Klopp AH, Schmeler KM, Eifel PJ. Morbid obesity as an independent risk factor for disease-specific mortality in women with cervical cancer. *Obstet Gynecol* 2014; **124**(6): 1098-104.
167. Münstedt K, Wagner M, Kullmer U, Hackethal A, Franke FE. Influence of body mass index on prognosis in gynecological malignancies. *Cancer Causes Control* 2008; **19**(9): 909-16.
168. Park JK, Park HA, Park JJ, Cho YG. Obesity and screening compliance for breast and cervical cancer in Korean women. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012; **13**(7): 3271-4.
169. Maruthur NM, Bolen SD, Brancati FL, Clark JM. The association of obesity and cervical cancer screening: a systematic review and meta-analysis. *Obesity (Silver Spring)* 2009; **17**(2): 375-81.
170. Lanciano R, Calkins A, Bundy BN, et al. Randomized comparison of weekly cisplatin or protracted venous infusion of fluorouracil in combination with pelvic radiation in advanced cervix cancer: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 2005; **23**(33): 8289-95.
171. Jakubowicz J, Blecharz P, Skotnicki P, Reinfuss M, Walasek T, Luczynska E. Toxicity of concurrent chemoradiotherapy for locally advanced cervical cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 2014; **35**(4): 393-9.
172. Sirák I, Petera J, Zoul Z. The influence of cisplatin dose upon survival in concurrent chemoradiotherapy of locally advanced cervical carcinoma with weekly cisplatin. *Acta Medica (Hradec Kralove)* 2008; **51**(2): 95-9.
173. McCormack M, Eminowicz G, Gallardo D, et al. Induction chemotherapy followed by standard chemoradiotherapy versus standard chemoradiotherapy alone in patients with locally advanced cervical cancer (GCIG INTERLACE): an international, multicentre, randomised phase 3 trial. *Lancet* 2024; **404**(10462): 1525-35.
174. Dueñas-González A, Zarbá JJ, Patel F, et al. Phase III, open-label, randomized study comparing concurrent gemcitabine plus cisplatin and radiation followed by adjuvant gemcitabine and cisplatin versus concurrent cisplatin and radiation in patients with stage IIB to IVA carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol* 2011; **29**(13): 1678-85.
175. Markman M. Chemoradiation in locally advanced cervical carcinoma: An analysis of cisplatin dosing and other clinical prognostic factors. *Gynecologic Oncology* 2010; **119**(1): 170.

176. Ryu SY, Lee WM, Kim K, et al. Randomized clinical trial of weekly vs. triweekly cisplatin-based chemotherapy concurrent with radiotherapy in the treatment of locally advanced cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; **81**(4): e577-81.
177. Tharavichitkul E, Lorvidhaya V, Kamnerdsupaphon P, et al. Combined chemoradiation of cisplatin versus carboplatin in cervical carcinoma: a single institution experience from Thailand. *BMC Cancer* 2016; **16**: 501.
178. Mileshekin LR, Moore KN, Barnes EH, et al. Adjuvant chemotherapy following chemoradiotherapy as primary treatment for locally advanced cervical cancer versus chemoradiotherapy alone (OUTBACK): an international, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2023; **24**(5): 468-82.
179. Kumar A, Tudu R, Singh R, Raina P. Dose-volume analysis of acute gastrointestinal complications in cervical cancer undergoing definitive concurrent chemoradiation. *J Cancer Res Ther* 2021; **17**(1): 170-3.
180. Khalid U, McGough C, Hackett C, et al. A modified inflammatory bowel disease questionnaire and the Vaizey Incontinence questionnaire are more sensitive measures of acute gastrointestinal toxicity during pelvic radiotherapy than RTOG grading. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; **64**(5): 1432-41.
181. Biglia N, Zanfagnin V, Daniele A, Robba E, Bounous VE. Lower Body Lymphedema in Patients with Gynecologic Cancer. *Anticancer Res* 2017; **37**(8): 4005-15.
182. Hu H, Fu M, Huang X, Huang J, Gao J. Risk factors for lower extremity lymphedema after cervical cancer treatment: a systematic review and meta-analysis. *Transl Cancer Res* 2022; **11**(6): 1713-21.
183. Dessources K, Aviki E, Leitaó MM, Jr. Lower extremity lymphedema in patients with gynecologic malignancies. *Int J Gynecol Cancer* 2020; **30**(2): 252-60.
184. Cormier JN, Askew RL, Mungovan KS, Xing Y, Ross MI, Armer JM. Lymphedema beyond breast cancer: a systematic review and meta-analysis of cancer-related secondary lymphedema. *Cancer* 2010; **116**(22): 5138-49.
185. Singh D, Vignat J, Lorenzoni V, et al. Global estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2020: a baseline analysis of the WHO Global Cervical Cancer Elimination Initiative. *Lancet Glob Health* 2023; **11**(2): e197-e206.
186. Ang DJM, Chan JJ. Evolving standards and future directions for systemic therapies in cervical cancer. *J Gynecol Oncol* 2024; **35**(2): e65.
187. Peters WA, 3rd, Liu PY, Barrett RJ, 2nd, et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 2000; **18**(8): 1606-13.
188. García E, Ayoub N, Tewari KS. Recent breakthroughs in the management of locally advanced and recurrent/metastatic cervical cancer. *J Gynecol Oncol* 2024; **35**(1): e30.

7. Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten, ICD-10 C53, Deutschland 1999-2020/2021 je 100.000 (alter Europastandard).....	12
Abbildung 2: „Geographical distribution of world age-standardised incidence of cervical cancer by country, estimated for 2018” (https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7025157/figure/fig1/).....	13
Abbildung 3: Altersspezifische Neuerkrankungsraten, ICD-10 C53, Deutschland 2019-2020; je 100.000	14
Abbildung 4: Auswahl des Patientinnenkollektivs	28
Abbildung 5: grafische Darstellung der Zielvolumina. CTV-A: Paraaortale und/oder pelvine Lymphabflusswege. PTV-A: CTV-A plus Sicherheitssaum. CTV-B: Parametranregion nach anatomischen Markierungen. PTV-B: CTV-B plus Sicherheitssaum.....	32
Abbildung 6: Altersverteilung der Patientinnen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose (n=43)	41
Abbildung 7: Verteilung der Tumorstadien nach FIGO-Klassifikation (2009) zum Zeitpunkt der Diagnosestellung (n=43) *schloss Patientinnen mit paraaortalen Lymphknotenmetastasen nach der FIGO-Klassifikation von 2009 ein.....	42
Abbildung 8: Prozentuale Verteilung der histologischen Tumortypen (n=43)	42
Abbildung 9: Prozentuale Verteilung der Differenzierungsgrade (n=43).....	43
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Analyse für das Gesamtüberleben (n=43).....	51
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Analyse für das krankheitsfreie Überleben (n=43)	52
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Analyse für das rezidivfreie Überleben (n=43)	53
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Analyse für das fernmetastasenfreie Überleben (n=43).	55
Abbildung 14: Einfluss des Lymphknotenstatus nach operativem Staging auf das krankheitsfreie Überleben (n=37)	56
Abbildung 15: Einfluss des histologischen Differenzierungsgrads auf das krankheitsfreie Überleben (n=41)	57
Abbildung 16: Einfluss des FIGO-Stadiums bei Erstdiagnose auf das krankheitsfreie Überleben (n=43)	58
Abbildung 17: Einfluss der Anzahl erhaltener Chemotherapiezyklen auf das krankheitsfreie Überleben (n=41)	59
Abbildung 18: Einfluss des BMI auf das krankheitsfreie Überleben (n=42)	60
Abbildung 19: Einfluss der Therapiedauer auf das krankheitsfreie Überleben (n=43).....	61

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Stadieneinteilung des Zervixkarzinoms nach TNM und FIGO (2009)	16
Tabelle 2: Münchener Nomenklatur III für die gynäkologische Zytodiagnostik der Zervix	17
Tabelle 3: CTCAE-Kriterien Version 5.0	35
Tabelle 4: Charakterisierung des Patientinnenkollektivs zum Zeitpunkt der Erstdiagnose	39
Tabelle 5: demografische, klinische und histologische Charakteristika der zu vergleichenden Kollektive.....	40
Tabelle 6: Histologische Ergebnisse der diagnostischen Lymphonodektomie (operatives Staging) (n=37)	44
Tabelle 7: Ergebnisse der Bildgebung (CT/MRT) hinsichtlich auffälliger Lymphknoten pelvin und/oder paraaortal (n=43).....	45
Tabelle 8: Vergleich operatives Staging vs. Bildgebung für pelvine Lymphknotenmetastasen	45
Tabelle 9: Vergleich operatives Staging vs. Bildgebung für pelvine Lymphknotenmetastasen für Patientinnen mit vollständigen Daten	45
Tabelle 10: Vergleich operatives Staging vs. Bildgebung für paraaortale Lymphknotenmetastasen	46
Tabelle 11: Vergleich operatives Staging vs. Bildgebung für paraaortale Lymphknotenmetastasen für Patientinnen mit vollständigen Daten	46
Tabelle 12: Überblick über die begleitende Chemotherapie (n=43)	47
Tabelle 13: Anpassungen des Bestrahlungsprotokolls (n=11)	48
Tabelle 14: Ausprägung der Akutnebenwirkungen der Radiochemotherapie in CTCAE Graden nach Organsystemen (n=43).....	49
Tabelle 15: Ausprägung der Spätnebenwirkungen der Radiochemotherapie in CTCAE Graden nach Organsystemen (n=43).....	50
Tabelle 16: Darstellung des Auftretens von Rezidiven (lokal und/ oder lokoregionär) und Fernmetastasen (n=43)	52
Tabelle 17: Darstellung des Auftretens von Rezidiven im Beobachtungszeitraum (n=9).....	53
Tabelle 18: Darstellung des Auftretens von Fernmetastasen im Beobachtungszeitraum (n=8)	54
Tabelle 19: Lokalisation von aufgetretenen Fernmetastasen im Beobachtungszeitraum (16)	54
Tabelle 20: Indikation zur Radiochemotherapie nach FIGO-Stadium bei Erstdiagnose	58
Tabelle 21: FIGO-Stadium* vor und nach operativem Staging (n=37)	75