

**Klinik und Poliklinik für
Radioonkologie und Strahlentherapie
der Technischen Universität München**

**Die Korrelation zwischen der Tumorzvolumenreduktion des Zervixkarzinoms unter
primärer Radio(chemo)therapie und dem UICC-Stadium**

Florian Maxime Arend

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin
der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Medizin
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Jürgen Schlegel

Prüfende der Dissertation:

1. Prof. Dr. Stephanie E. Combs
2. Priv.-Doz. Dr. Christine Brambs

Die Dissertation wurde am 17.06.2019 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 08.10.2019 angenommen.

Meinen geliebten Eltern und Geschwistern gewidmet

Die Korrelation zwischen der Tumorvolumenreduktion des Zervixkarzinoms unter primärer Radio(chemo)therapie und dem UICC-Stadium

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	4
Tabellenverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
1. Einleitung	7
1.1. Das Zervixkarzinom – Allgemeines	7
1.1.1 Epidemiologie	7
1.1.2 Ätiologie	9
1.1.3 Pathologie	10
1.1.4 Prävention	10
1.1.5 Diagnostik	11
1.2 TNM-Klassifikation und Grading	13
1.3 Prognosefaktoren	15
1.4 Therapie	16
1.4.1 Primäre chirurgische Therapie	16
1.4.2 Adjuvante chirurgische Therapie	17
1.4.3 Primäre Radio(chemo)therapie	17
1.4.4 Adjuvante und neoadjuvante Radio(chemo)therapie	18
1.4.5 Nebenwirkungen der Radio(chemo)therapie	19
1.4.6 Nachsorge	19
1.4.7 Chemotherapie	19
1.4.8 Vorgehen bei Rezidiven	20
1.4.9 Vorgehen bei Metastasierung	20
2. Fragestellung	22
3. Methoden	24
3.1 Auswahl und Gewinnung der Patientendaten	24

3.2 Patientenkollektiv	25
3.3 Statistische Methoden	28
4. Ergebnisse	29
4.1 T-Stadium	30
4.2 N-Stadium	32
4.3 M-Stadium	34
4.4 Grading	36
4.5 Chemotherapie	38
5. Diskussion	40
5.1 Primärtumorvolumenregression	40
5.2 Primärtumorvolumenregression und Lymphknotenmetastasen	46
6. Limitationen der Studie	52
7. Schlussfolgerung	53
8. Zusammenfassung	55
9. Danksagung	56
10. Literaturverzeichnis	57

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Tumorumfängen nach T-Stadium vor pRT	30
Abbildung 2: relative Verringerung des PT-GTV nach T-Stadium	31
Abbildung 3: Tumorumfängen nach N-Stadium vor pRT	32
Abbildung 4: relative Verringerung des PT-GTV nach N-Stadium	33
Abbildung 5: Tumorumfängen nach M-Stadium vor pRT	34
Abbildung 6: relative Verringerung des PT-GTV nach M-Stadium	35
Abbildung 7: Tumorumfängen nach Grading vor pRT	36
Abbildung 8: relative Verringerung des PT-GTV nach Grading	37
Abbildung 9: Tumorumfängen nach Therapieschema vor pRT	38
Abbildung 10: relative Verringerung des PT-GTV nach Therapieschema	39

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Stadieneinteilung und Staging des invasiven Zervixkarzinoms	13
Tabelle 2: Stadien und Grading der Patientinnen	26
Tabelle 3: mittlere Volumina und mittlere Volumenregressionen nach TNM-Stadium und Grading	29

Abkürzungsverzeichnis

CI	Konfidenzintervall
CT	Computertomographie
CTV	Clinical target volume
DFS	krankheitsfreies Überleben / disease-free survival
DOD	Krankheitsbedingtes Versterben / dying of disease
FIGO	Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HPV	Humanes Papillomavirus
IGRT	Image guided radiotherapy
IMRT	Intensity-modulated radiotherapy
LSD	Least significant difference
MRT	Magnetresonanztomographie
OS	Gesamtüberleben / overall survival
PET	Positronenemissionstomographie
PT-GTV	Primärtumor-Gross Tumor Volume
pRT	Perkutane Radiotherapie
RCHT	Radiochemotherapie
RT	Radiotherapie
SB	Sequentieller Boost
SIB	Simultan integrierter Boost
SOD2	Superoxid Dismutase
UICC	Union internationale contre le cancer

1. Einleitung

1.1. Das Zervixkarzinom – Allgemeines

Das Zervixkarzinom bezeichnet die maligne Entartung des Gebärmutterhalses und hat seinen Ursprung im Übergangsgewebe zwischen dem Plattenepithel der Ektozervix und dem Zylinderepithel der Endozervix (Stewart et al., 2014 - S.470). Als Hauptursache gilt vor allem die Infektion mit dem Humanen Papillomavirus (HPV), die zu präkanzerösen Läsionen und dem daraus resultierenden invasiven Karzinom führen kann; ein Prozess, der sich über Jahre erstreckt (Schiffman et al., 2011 - S.369, 370).

1.1.1 Epidemiologie

Das Zervixkarzinom in Deutschland

In den 70er Jahren war das Zervixkarzinom noch die häufigste Krebserkrankung der Frau in Deutschland (AWMF, 2014 - S.33). Mittlerweile ist die Inzidenz stark gesunken und das Zervixkarzinom ist nur noch das zwölfhäufigste Karzinom der Frau (mit einem Anteil von 2,0 Prozent an der Gesamtinzidenz der Malignome bei Frauen im Jahre 2014). Im Jahr 2010 lag die Inzidenz bei 9,3 von 100 000 und im Jahr 2014 bei 9,2 von 100 000 Personen. Jährlich sterben aktuell 1540 Frauen an Gebärmutterhalskrebs, vor mehr als 30 Jahren waren es noch mehr als doppelt so viele. Die Neuerkrankungsrate scheint sich seit den letzten zehn Jahren zu stabilisieren. (RKI, 2013 - S.76, RKI, 2017 - S.16, 80)

2014 lag die relative 5-Jahres-Überlebensrate bei 69 %, die relative 10-Jahres-Überlebensrate bei 65 % (RKI, 2017 - S.80).

Durch die HPV-Impfung ist ein weiterer Rückgang der Erkrankung zu erwarten (AWMF, 2014 - S.33).

Das invasive Zervixkarzinom hat seinen Häufigkeitsgipfel zwischen 40 und 59 Jahren (AWMF, 2014 - S.33) mit einem durchschnittlichen Alter bei Erstdiagnose von 53 Jahren (RKI, 2017 - S.80). Dies stellt eine Verringerung von 15 Jahren innerhalb der letzten 25 Jahre dar (AWMF, 2014 - S.33). Bei den präinvasiven Vorstufen (in-situ-Karzinom) liegt das mittlere Diagnosealter bei 34 Jahren (RKI, 2013 - S.76).

Das Zervixkarzinom weltweit

Bei Frauen weltweit stellte das Zervixkarzinom im Jahre 2012 die vierthäufigste Krebserkrankung dar, die vierthäufigste krebsbedingte Todesursache, sowie weltweit die siebthäufigste Krebserkrankung generell (Ferlay et al., 2015, Stewart et al., 2014 - S.466). Im Jahre 2012 betrug die Inzidenz 528.000, die Todesrate 266.000, und die Inzidenzraten sind vor allem in nicht-westlichen Ländern beachtlich höher als in Deutschland (Stewart et al., 2014 - S.466). Sie schwanken zwischen 3,6 (Finnland) und 45 (Kolumbien) pro 100.000 Frauen und Jahr (AWMF, 2014 - S.34).

Rund 70 % aller Fälle werden in Entwicklungsländern diagnostiziert, während auf Europa nur 11,1 % entfallen. In diesen Ländern sinken die Erkrankungsraten aufgrund des sozioökonomischen Fortschrittes sowie der Einführung von Präventionsprogrammen innerhalb der letzten 30 Jahre. (Stewart et al., 2014 - S.466)

In Hochinzidenzländern beträgt die Prävalenz der chronischen HPV-Infektionen 10-20 %, in Niedriginzidenzländern nur 5-10 % (NCCN, 2018 - S. MS-3).

1.1.2 Ätiologie

Der Hauptrisikofaktor des Zervixkarzinoms ist die Infektion mit dem humanen Papilloma-Virus (IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans, 2012 - S.262). Die HPV-Infektion ist die häufigste sexuell übertragene Infektionskrankheit mit einer Prävalenz von 10,4 %, bei Frauen unter 25 Jahren sogar 16,9 % (Stewart et al., 2014 - S.470, 471).

Die Hälfte der Infektionen ist nach 6 bis 12 Monaten nicht mehr nachweisbar. Mehr als 90 % davon persistieren nur wenige Jahre. Für die Patientinnen, welche von den rund 5 % der persistierenden Infektionen befallen sind, steigt das Risiko an Krebs zu erkranken hingegen merklich. (Schiffman et al., 2011 - S.369)

Entscheidend für die Karzinogenese scheinen vor allem der Typus des HP-Virus sowie eine eventuelle eingeschränkte Immunkapazität der Patientin (beispielweise durch das Humane Immundefizienz-Virus/HIV) zu sein (IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans, 2012 - S.227, 261). Vor allem HPV16 ist mit schwerwiegenderen Läsionen vergesellschaftet und ist der häufigste HPV-Typus bei Patientinnen mit Zervixkarzinom (>50%), während auch die Typen HPV18, HPV31, HPV33, HPV35, HPV39, HPV45, HPV51, HPV52, HPV56, HPV58, HPV59 und HPV66 Gebärmutterhalskrebs verursachen können (IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans, 2012 - S.261, 262). Bisherige Impfbestrebungen zielten bisher vor allem auf die Prävention von Infektionen mit HPV16 und HPV18 ab (Stewart et al., 2014 - S.473).

Weitere Faktoren die zur Ätiologie des Zervixkarzinoms beitragen sind beispielsweise die Anzahl an Sexualkontakten, schlechte Sexualhygiene, niedriger sozioökonomischer Status, früher Beginn der sexuellen Aktivität, andere sexuell übertragbare Infektionen, eine hohe Anzahl an Geburten, Tabakkonsum (AWMF, 2014 - S.36, Castellsague et al., 2002) und eine langfristige orale Kontrazeptiva-Einnahme (Moreno et al., 2002, Castellsague et al., 2002). Des Weiteren gibt es noch

eine ganze Reihe genetischer Risikofaktoren deren Ausmaße und Einfluss bisher noch unklar sind (beispielsweise die Einzelnukleotid-Polymorphismen FANCA, EVER1/EVER2, TP53, IRF3 und weitere) (AWMF, 2014 - S.36).

1.1.3 Pathologie

Man unterscheidet vor allem zwischen zwei histologischen Subtypen, namentlich dem Plattenepithelkarzinom und dem Adenokarzinom der Zervix. Weiter unterschieden wird zwischen dem verhornenden (squamosen) und nicht-verhornenden Plattenepithelkarzinom. Darüber hinaus findet man seltenere Entitäten wie beispielsweise das adenosquamöse Karzinom, das neuroendokrine und das serös-papilläre Karzinom. (AWMF, 2014 - S.35)

Die Plattenepithelkarzinome machen dabei einen Anteil von etwa drei Viertel aller Zervixkarzinome aus, während der Anteil der Adenokarzinome mittlerweile circa 20 % beträgt (RKI, 2017 - S.80). Als Begründung dafür werden die verbesserte histopathologische Zuordnung sowie die Zunahme von ätiologischen Cofaktoren in Erwägung gezogen (Bray et al., 2005). Eventuell könnte sich durch die HPV-Impfung auch eine veränderte histopathologische Typenverschiebung erklären lassen. Dies ist aktuell noch Gegenstand der Forschung (AWMF, 2014 - S.35).

1.1.4 Prävention

Die Impfung gegen die HPV-Stämme HPV16 und HPV18 hat sich bisher als exzellentes Mittel zur Prävention des Zervixkarzinoms erwiesen (Franco et al., 2009). Ein weiterer unabdingbarer Bestandteil der Prävention ist das regelmäßige zytologische Screening auf dysplastische Zellen (PAP-Abstrich) (AWMF, 2014 - S.38, 40). Auch die Testung auf HPV-Nukleinsäuren gewinnt an Interesse, da die Sensitivität gegenüber der Abstrichzytologie erhöht zu sein scheint (Gradissimo and Burk, 2017).

Protektive Faktoren sind möglicherweise verschiedene Nahrungsmittel, Nikotinabstinenz, sowie die Präventionsmaßnahmen bezüglich sexuell übertragbarer Infektionen (AWMF, 2014 - S.37).

1.1.5 Diagnostik

Die frühen Erkrankungsstadien des invasiven Zervixkarzinoms sind meistens asymptomatisch. In manchen Fällen kann es zu einem wässrigen oder blutigen vaginalen Ausfluss, Zwischenblutungen ('spotting'), sowie postkoitalen Blutungen kommen. (NCCN, 2018 - S. MS-4)

In Deutschland wird beim Zervixkarzinom diagnostisch anders verfahren als von der Fédération internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO) vorgeschlagen. Dies liegt vor allem daran, dass ein diagnostischer Algorithmus, der auch in Entwicklungsländern mit der bereits vorhandenen Infrastruktur durchgeführt werden kann, aufgrund der Epidemiologie des Zervixkarzinoms wichtig ist. Aus diesem Grunde wird das Zervixkarzinom nach FIGO immer noch klinisch klassifiziert. (AWMF, 2014 - S.37)

Zu den Standardverfahren der Diagnostik von zervikalen Neoplasien gehören die gynäkologische Untersuchung und die Abstrichzytologie. Verdächtige Läsionen bedürfen einer Abklärung, beispielweise einer Kolposkopie oder einem Test auf Hochrisiko-HPV-Typen (Wright et al., 2002). Bei auffälligem Befund kann eine Probeentnahme oder eine Konisation erfolgen um das Zervixkarzinom zu diagnostizieren. (AWMF, 2014 - S.71)

Zu den empfohlenen bildgebenden Verfahren gehören der gynäkologische Ultraschall und der Nierenultraschall (AWMF, 2014 - S.70), sowie die Becken-Magnetresonanztomographie (MRT), welche zur lokalen Ausbreitungsbeurteilung der FIGO-Stadien IB2-IVA empfohlen wird und diesbezüglich der Becken-

Computertomographie (CT) überlegen ist. Ab Stadium IV hingegen kann das Becken-CT bevorzugt werden. (Scottish Intercollegiate Guidelines Network., 2008 - S.7-8, Bipat et al., 2003)

Ab Stadium IB2 werden laut deutschen Leitlinien außerdem ein Abdomen-CT und ein Thorax-CT empfohlen, um den Tumorbefall über das Becken hinaus zu beurteilen (AWMF, 2014 - S.71). Ebenjene Bildgebungsmodalitäten werden bezüglich des Stagings der Sonographie und dem Röntgen-Thorax bevorzugt (Scottish Intercollegiate Guidelines Network., 2008 - S.10-11). Das Positronenemissionstomographie/(PET)-CT hat derzeit in der Routinediagnostik wenig Stellenwert (Meads et al., 2013). Beim fortgeschrittenen Zervixkarzinom kann zudem eine Rekto- oder Zystoskopie angewandt werden, sowie ein Skalenus-Ultraschall zum Ausschluss von Fernmetastasen (AWMF, 2014 - S.162). Das operative Staging wird in Deutschland dem klinischen Staging bevorzugt. Vor allem zur genauen Beurteilung der lymphatischen Metastasierung im Bereich der paraaortalen Lymphknoten, des Peritoneums sowie der exakten Tumorausbreitung hat das operative Staging an Bedeutung zugenommen. (AWMF, 2014 - S.71-72)

1.2 TNM-Klassifikation und Grading

Das Zervixkarzinom wird nach klinischem FIGO-Stadium oder nach TNM-Stadium der Union for International Cancer Control (UICC) eingeteilt.

T	FIGO	Primärtumor
TX		Der Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0		Kein Nachweis eines Primärtumors
Tis		Carcinoma in situ
T1	I	Das Zervixkarzinom ist auf den Uterus begrenzt
T1a	IA	Das invasive Karzinom kann nur mikroskopisch beurteilt werden. Es findet sich eine maximale Strominfiltration von 5 mm in die Tiefe und maximal 7 mm in die Länge
T1a1	IA1	Es findet sich eine maximale Stromainfiltration von 3 mm oder weniger in die Tiefe und maximal 7 mm in die Länge
T1a2	IA2	Es findet sich eine Stromainfiltration von mehr als 3 mm, maximal 5 mm in die Tiefe und maximal 7 mm in die Länge
T1b	IB	Es findet sich eine makroskopisch sichtbare Läsion welche auf die Zervix beschränkt ist oder eine mikroskopische Läsion welche die Kriterien von T1a/IA2 überschreitet
T1b1	IB1	Es findet sich eine makroskopisch sichtbare Läsion mit einem maximalen Durchmesser von 4 cm
T1b2	IB2	Es findet sich eine makroskopisch sichtbare Läsion mit einem Durchmesser von mehr als 4 cm
T2	II	Das Zervixkarzinom überschreitet den Uterus, erreicht allerdings nicht die Beckenwand oder das untere Vaginadrittel
T2a	IIA	Es findet sich ein Tumor ohne Parametriumsinfiltration
T2a1	IIA1	Es findet sich eine klinisch sichtbare Läsion mit einem maximalen

		Durchmesser von 4 cm
T2a2	IIA2	Es findet sich eine klinisch sichtbare Läsion mit einem Durchmesser von mehr als 4 cm
T2b	IIB	Es findet sich ein Tumor mit Parametriumsinfiltration
T3	III	Der Tumor erreicht die Beckenwand und/oder das untere Vaginadrittel und/oder verursacht eine Hydronephrose oder eine Niereninsuffizienz
T3a	IIIA	Der Tumor erreicht das untere Vaginadrittel, aber nicht die Beckenwand
T3b	IIIB	Der Tumor erreicht die Beckenwand und/oder verursacht eine Hydronephrose oder eine Niereninsuffizienz
T4	IVA	Der Tumor infiltrierte die Schleimhaut der Harnblase oder des Rektums und/oder breitet sich über das Becken hinaus aus

N	Lokoregionäre Lymphknoten (parazervikal, parametran, hypogastrisch, parailiakkal, präsakral, sakral)
NX	Lokoregionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine lokoregionären Lymphknotenmetastasen
N0 (I+)	Isolierte Zumorzellen in lokoregionären Lymphknoten von einer maximalen Größe von 0,2 mm
N1	Lokoregionäre Lymphknotenmetastasen

M	FIGO	Fernmetastasen
M0		Keine Fernmetastasen
M1	IVB	Fernmetastasen (inklusive peritoneale Ausbreitung, Infiltration der paraaortalen, supraklavikulären, mediastinalen oder distalen Lymphknoten, sowie der Lunge, Leber, Hirn und des Knochens)

G	Differenzierungsgrad (grading)
GX	Differenzierungsgrad kann nicht beurteilt werden
G1	Hoher Differenzierungsgrad
G2	Mittlerer Differenzierungsgrad
G3	Niedriger Differenzierungsgrad

Pn	Perineuralscheideninfiltration
L	Lymphgefäßinfiltration
V	Blutgefäßinfiltration

Tabelle 1: Stadieneinteilung des invasiven Zervixkarzinoms (Brierley et al., 2017, Amin et al., 2017, AWMF, 2014 - S.64, 76)

1.3 Prognosefaktoren

Die wichtigsten Faktoren für die Prognose des Zervixkarzinoms sind unter anderem das Tumorstadium, die Tumorgöße, die postoperativen Resektionsränder sowie das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen (pelvin und paraaortal) (AWMF, 2014 - S.84).

Die Datenlage bezüglich des prognostischen Einflusses des histologischen Subtyps, was das Plattenepithelkarzinom und das Adenokarzinom angeht, scheint nicht klar zu sein (Singh and Arif, 2004). In manchen Studien weisen die beiden Subtypen keine prognostischen Unterschiede auf (Ayhan et al., 2004), wengleich andere Studien Unterschiede bezüglich des Überlebens beziehungsweise der Aggressivität aufzeigen (Chen et al., 2014). Letztendlich unterscheiden die beiden Tumorentitäten sich nicht relevant bezüglich ihrer Therapie (AWMF, 2014 - S.84).

1.4 Therapie

Die Therapie des Zervixkarzinoms richtet sich in vielen Ländern nach FIGO-Klassifikation, deren Diagnose sich auf rein klinische Untersuchungen stützt, darunter die Kolposkopie, Biopsie, Konisation, Zystoskopie und Rektosigmoidoskopie (NCCN, 2018 - S. MS-4). In hochentwickelten Ländern, so auch in Deutschland, werden weitere Parameter wie beispielsweise bildgebende und operative Verfahren zur Therapieentscheidung herangezogen. Die tatsächliche Therapieentscheidung sollte interdisziplinär mit Einbeziehung von Gynäkologie, Strahlentherapie, Pathologie, Radiologie, Anästhesie und Nuklearmedizin sowie partizipativ mit Einbeziehung von Patientenwünschen getroffen werden. Des Weiteren sollten zusätzliche Faktoren wie unter anderem Kinderwunsch, Schwangerschaft, Menopausenstatus und Allgemeinzustand beachtet werden. (AWMF, 2014 - S.88)

Man unterscheidet bei den primären Therapiemöglichkeiten zwischen operativer Therapie und Radiotherapie (RT)/Radiochemotherapie (RCHT) (AWMF, 2014 - S.90).

1.4.1 Primäre chirurgische Therapie

In einem frühen Stadium kann das Zervixkarzinom noch primär chirurgisch entfernt werden. Generell empfehlen die deutschen Leitlinien die primär operative Therapie für die Stadien \leq IIA ohne Fern- und Lymphknotenmetastasen (AWMF, 2014 - S.98). Auch laut dem American College of Obstetricians and Gynecologists können die Stadien IA1, IA2, IB und eventuell IIA chirurgisch therapiert werden (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2002 - S.88).

1.4.2 Adjuvante chirurgische Therapie

Die Hysterektomie nach erfolgreicher primärer Radiochemotherapie scheint keinen therapeutischen Mehrwert zu haben (Morice et al., 2012). Findet sich ein Residualtumor nach der Radiatio, scheint die Datenlage nach deutschen Leitlinien unklar zu sein (AWMF, 2014 - S.124).

1.4.3 Primäre Radio(chemo)therapie

Indikation

Die primäre oder definitive Radiochemotherapie wird ab Stadium IIB bevorzugt. Sie stellt ab Stadium III den Therapiestandard dar und wird von den deutschen Leitlinien auch im Stadium IVA als Therapie der Wahl empfohlen. (AWMF, 2014 - S.90, 100, 108)

Die amerikanischen Leitlinien empfehlen die RCHT für die Stadien IB2 bis IVA (NCCN, 2018 - S. MS9). In niedrigeren Stadien ist vor allem bei vorhandenen Lymphknotenmetastasen die primäre Bestrahlung meist die Therapie der Wahl (AWMF, 2014 - S.101-105). Aufgrund besserer Ergebnisse (Green et al., 2005, Wang et al., 2011) hat die Kombination der Strahlentherapie mit gleichzeitiger Gabe eines Chemotherapeutikums als Radiosensitizer die alleinige Radiatio abgelöst (AWMF, 2014 - S.122).

Bestrahlungstechnik

Für die perkutane Therapie (pRT) wird der Einsatz von modernen Verfahren wie die Tomotherapie oder die intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) empfohlen, um das umliegende Gewebe bestmöglichst zu schonen. Dabei wird eine fraktionierte Bestrahlung mit einer Einzeldosis von 1,8 bis 2 Gy und 5 Fraktionen pro Woche

angestrebt. Die anvisierte Dosis im Bereich der paraaortalen beziehungsweise pelvinen Lymphabflusswegen beträgt 45 bis 50 oder 50,4 Gy. Dabei kann ein simultan integrierter Boost (SIB) mit unterschiedlichen Dosen in der gleichen Sitzung oder ein sequentieller (SB) Boost, auf die initiale Bestrahlung folgend, bis zu einer Dosis von rund 60 Gy auf die Parametrien oder einzelne Lymphknoten erfolgen. (AWMF, 2014 - S.120)

Das klinische Zielvolumen sollte neben dem Primärtumor und der Zervix zusätzlich den Uterus, die Parametrien, die Ovarien, sowie Teile der Vagina (je nach Tumordinfiltration) beinhalten. Des Weiteren werden die externen, internen und kommunen iliakalen, sowie präsakralen und Obturator-Lymphknotenstationen bestrahlt, und je nach Tumorausbreitung auch die paraaortalen Lymphknoten. (Lim et al., 2011 - S. 348-55)

Empfohlen wird im Rahmen der primären RCHT zusätzlich die sich an die perkutane Bestrahlung anschließende Brachytherapie (AWMF, 2014 - S.121), welche die Gesamtdosis auf 80-90 Gy heben sollte (Viswanathan et al., 2012). Die Gesamtdauer der Strahlentherapie (also die perkutane Therapie sowie die Brachytherapie) sollte 56 Tage nicht überschreiten (Song et al., 2013).

1.4.4 Adjuvante und neoadjuvante Radio(chemo)therapie

Bei Patientinnen mit mehreren Risikofaktoren, welche postoperativ histologisch gesichert wurden, empfiehlt sich die adjuvante RCHT (AWMF, 2014 - S.123, Rogers et al., 2012). Die neoadjuvante RCHT soll aktuell nur im Rahmen von Studien angewandt werden (AWMF, 2014 - S.125).

1.4.5 Nebenwirkungen der Radio(chemo)therapie

Die Nebenwirkungen der RCHT reichen von lokoregionären Nebenwirkungen, wie lokale Entzündungen im Bereich des Beckens (radiogene Proktitis, radiogene Zystitis, radiogene Vulvovaginitis, sowie Vaginaltrockenheit/-stenose/-fibrose und sexuellen Funktionsstörungen) und Lymphödemen, zu systemischen Nebenwirkungen, sei es durch die Bestrahlung oder die Chemotherapeutika. Dazu gehören beispielsweise Emesis, Diarrhö, Enteritis, sowie Anämie und Neutropenie. Des Weiteren leiden die Patienten neben der krankheitsbedingten auch unter erheblicher therapiebedingter psychosozialer Belastung. (AWMF, 2014 - S.133-140)

1.4.6 Nachsorge

Die deutschen Leitlinien empfehlen 3-monatliche Nachsorgeuntersuchungen für die ersten drei Jahre, anschließend alle 6 Monate Untersuchungen für die nächsten zwei Jahre. Darunter gehören eine Anamnese sowie eine körperliche Untersuchung mit rektovaginaler Untersuchung und SpekulumEinstellung mit Zytologie. Des Weiteren sind weitergehende Untersuchungen wie Kolposkopie, Sonographie und HPV-Testung bei Auffälligkeiten möglich. (AWMF, 2014 - S.158)

1.4.7 Chemotherapie

Simultane Chemotherapie

Die medikamentöse Therapie im Rahmen der Radiochemotherapie (konkomitante Chemotherapie) wird standardmäßig mittels Monogabe von Cisplatin in einer Dosis von jeweils 40 mg/m^2 Körperoberfläche in mindestens 5 Dosen (an den Tagen 1, 8, 15, 22, und 29 der Bestrahlung) appliziert. Alternativ können in der ersten und fünften Woche jeweils an den Tagen 1 bis 5 eine Dosis von 20 mg/m^2

Körperoberfläche gegeben werden. Besteht eine Kontraindikation gegen Cisplatin, kann auf Carboplatin ausgewichen werden. Eine Empfehlung für Kombinationstherapien ist nicht gegeben. (AWMF, 2014 - S.121, 129)

Adjuvante und neoadjuvante Chemotherapie

Nach der kombinierten RCHT ist eine Empfehlung für eine adjuvante Chemotherapie aktuell nicht durch ausreichend Studien belegbar (AWMF, 2014 - S.124), wenngleich es Studien gibt die einen Überlebensvorteil zeigen (Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-Analysis Collaboration, 2008). Auch die neoadjuvante Chemotherapie soll nach dem Konsens der deutschen Leitlinien nur im Rahmen von Studien angewandt werden (AWMF, 2014 - S.125).

1.4.8 Vorgehen bei Rezidiven

Kommt es nach der Primärtherapie zu einem Tumorrezidiv, ist die Therapie abhängig von der individuellen Krankheitssituation. Nach erneutem Staging und Ausschluss von Fernmetastasen kann je nach Ausdehnung und Lokalisation des Rezidivs das gesamte Therapiespektrum von operativer Therapie oder Chemoradiotherapie mit Cisplatin bis zur alleinigen medikamentösen Therapie in Frage kommen. (AWMF, 2014 - S.131, 166)

1.4.9 Vorgehen bei Metastasierung

Bei einer metastasierter Erkrankung wird unterschieden zwischen isolierten Metastasen, paraaortalen Lymphknotenmetastasen und disseminierter Organmetastasierung. Bei lokaler Metastasierung und isolierten paraaortalen Lymphknotenmetastasen kann eventuell ein operatives oder strahlentherapeutisches

Eingreifen gewählt werden, beispielsweise in Kombination mit Chemotherapie. Eine weitere Option sind lokal destruierende Verfahren. (AWMF, 2014 - S.176)

Bei disseminierter Metastasierung wird auf palliative medikamentöse Therapie zurückgegriffen; in diesem Fall kann beispielsweise die Kombinationstherapie aus Cisplatin und Topotecan angewendet werden, welche in einer Studie ein verbessertes progressionsfreies Überleben, ein verbessertes Gesamtüberleben und eine erhöhte Ansprechrate aufzeigte (Long et al., 2005) (AWMF, 2014 - S.178). Die Überlebenschancen des Zervixkarzinoms ist in der metastasierten Situation niedriger als bei anderen Karzinomen. Dies ist durch die niedrigeren Ansprechraten auf die Chemotherapie zu begründen (AWMF, 2014 - S.132).

2. Fragestellung

Verschiedene Studien haben sich mit der Volumenabnahme unter externer Radiatio, sowie dem Einfluss des Tumolvolumens vor und nach perkutaner Bestrahlung beschäftigt.

Das initiale Tumolvolumen vor pRT scheint sowohl das progressionsfreie Überleben (Wagenaar et al., 2001), als auch das OS (overall survival) (Narayan et al., 2006) zu beeinflussen. Miller et al. fanden eine inverse Korrelation zwischen dem initialen Primärtumolvolumen im PET und dem progressionsfreiem Überleben sowie der Gesamtüberlebensrate, mit einem Cut-Off-Wert von 60 cm³, ohne dass der Lymphknotenstatus mit dem initialem Volumen korrelierte (Miller and Grigsby, 2002). Soutter et al. fanden, dass das prätherapeutische Tumolvolumen mit dem krankheitsfreiem Überleben (disease-free survival, DFS) assoziiert ist (Soutter et al., 2004). Auch Kim et al. fanden dass ein prätherapeutisches Tumolvolumen von über 30 ml mit einem schlechteren Gesamtüberleben einher geht (Kim et al., 2007).

Eine vermehrte Regression des Primärtumolvolumens unter Bestrahlung geht ebenso mit einer besseren Prognose einher. Mayr et al. fanden einen signifikanten Zusammenhang zwischen der volumetrischen Regression des Tumolvolumens bei einer Strahlendosis von 40-50 Gy und dem zweijährigem krankheitsfreiem Überleben sowie der Rate an lokalen Rezidiven, je nach relativem Resttumolvolumen von $\geq 20\%$ oder $< 20\%$ (bei Tumoren mit einem initialen Volumen zwischen 40 und 100 cm³) (Mayr et al., 1996). In einer weiter Studie wurden vor allem ein Residualvolumen von $\geq 20\%$ bei 40 bis 50 Gy oder $\geq 10\%$ nach der Radiatio mit einem stark erhöhten Risiko für Lokalrezidive oder dem Tod assoziiert (Mayr et al., 2010). Auch Huang et al. zeigten dass die Tumolvolumenregression ein geeigneter Parameter zur Einschätzung der Prognose darstellt (Huang et al., 2010). Wang et al. kamen zu dem Ergebnis, dass das prätherapeutische Tumolvolumen und die Tumolvolumenregression starke prädiktive Parameter bezüglich des lokalen

Rezidivrisikos und der krankheitsbedingten Sterbefälle (dying of disease, DOD) sind (Wang et al., 2010). Datta et al. kamen in einer Studie mit 77 Patientinnen zu der Schlussfolgerung, dass die Volumenregression nach alleiniger RT ein prognostischer Faktor für das lokoregionale krankheitsfreie Überleben, sowie die lokale Kontrolle sei (Datta et al., 2004).

Dabei scheint das Tumolvolumen sogar eventuell ein genauerer prognostischer Faktor zu sein als das Stadium nach FIGO. Narayan et al. fanden keinen Zusammenhang zwischen dem Gesamtüberleben und dem FIGO Stadium, allerdings nur nach der Bereinigung der Störfaktoren (Tumolvolumen und Infiltration des Corpus uteri). (Narayan et al., 2006)

Das Restvolumen nach Bestrahlung scheint in allen klinischen Stadien die Prognose zu beeinflussen. Arimoto et al. fanden unterschiedliche Raten an lokaler Kontrolle nach einem Jahr und unterschiedliche 3-Jahres-Überlebensraten je nach Tumolvolumen im CT nach pRT, mit einem Cut-Off-Wert von 48 cm³. (Arimoto et al., 1984)

Des Weiteren fanden sie in einer anderen Studie unterschiedliche Raten an lokaler Kontrolle nach 3 Jahren und unterschiedliche 5-Jahres-Überlebensraten je nach Tumolvolumen nach Bestrahlung, diesmal mit einem Cut-Off-Wert von 38 cm³. Ein niedrigeres Tumolvolumen nach externer Radiatio ging dabei mit einer besseren Prognose einher. (Arimoto, 1993)

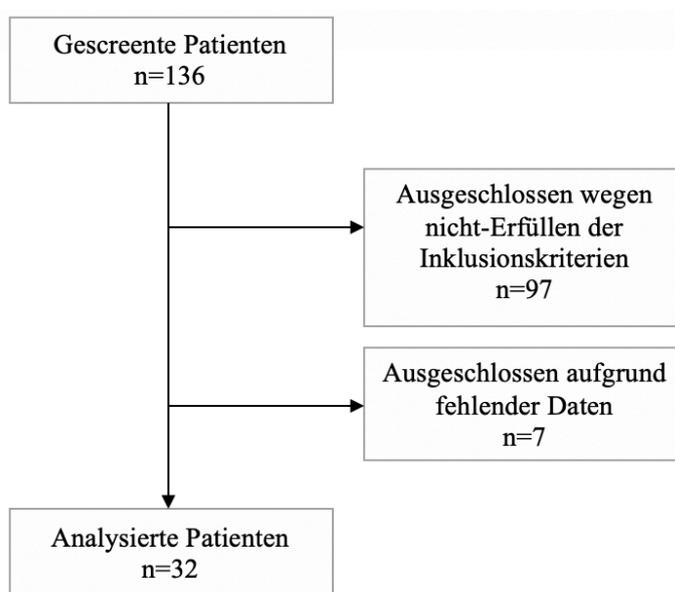
Die Datenlage bezüglich des Einflusses des Lymphknotenstatus auf die Radiosensitivität des Tumors scheint spärlich. Waagenar et al. fanden eine Korrelation zwischen Lymphknotenstatus und initialem Tumordiameter (Wagenaar et al., 2001), während Miller und Grigsby et al. keinen Zusammenhang zwischen dem initialem Tumolvolumen und der lymphatischen Metastasierung fanden (Miller and Grigsby, 2002). Allerdings scheint der Lymphknotenstatus Einfluss auf das Gesamtüberleben (Miller and Grigsby, 2002, Kim et al., 2007) und das progressionsfreie Überleben zu nehmen (Lee et al., 2010, Miller and Grigsby, 2002).

In der hier vorgestellten Studie soll der Zusammenhang zwischen verschiedenen Parametern der Tumorerkrankung und der relativen Regression unter Bestrahlung untersucht werden, namentlich gehören hierzu die TNM-Stadien nach UICC (7th edition), das Tumorigradung, sowie das Ausbleiben der simultanen Chemotherapie. Dies würde einen prognostischen Rückschluss auf die einzelnen Parameter ermöglichen, was wiederum ein Anpassen der Bestrahlung beziehungsweise der gesamten Therapie in die eine oder andere Richtung ermöglichen würde.

3. Methoden

3.1 Auswahl und Gewinnung der Patientendaten

Für diese retrospektive Studie wurden insgesamt 32 Patientinnen ausgewählt, die im Zeitraum von 2010 bis 2016 am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München eine primäre Radio(chemo)therapie des Zervixkarzinoms erhalten haben. Patientinnen bei denen kein zweites, im Rahmen der perkutanen Bestrahlung angefertigtes, MRT verfügbar war, wurden nicht in die Studie eingeschlossen.



Die Datenakquise erfolgte durch das Aufsuchen der physischen Patientenakten sowie der digitalisierten Arztbriefe und Bestrahlungsdaten. Zu den erfassten Daten gehören Alter, die Tumorstadien nach UICC (T-, N-, M-), das Tumorgrading, die Bestrahlungsdaten der perkutanen Radiatio (Einzeldosis, Gesamtbeckendosis, Boostdaten), die Bestrahlungsdaten der Brachytherapie (Einzeldosen, Gesamtdosis), das Datum des ersten und des zweiten MRT, die Beckendosis und Primärtumordosis zum Zeitpunkt des zweiten MRT, sowie Informationen zur gewählten Chemotherapie. Anschließend wurden bei jeder Patientin im T2-gewichteten MRT, jeweils vor der perkutanen Radiatio und zu einem zweiten Zeitpunkt im Rahmen der Radiatio, der Primärtumor konturiert und das Primärtumorvolumen (PT-GTV/Primärtumor-Gross Tumor Volume) erfasst. Das T2-gewichtete MRT ist die von der European Society of Urogenital Radiology empfohlene Methode der Wahl zur Detektion und Abmessung des invasiven Zervixkarzinoms (Balleyguier et al., 2011).

3.2 Patientenkollektiv

Das mittlere Alter des Patientenkollektivs beträgt 60 Jahre, mit einer Standardabweichung von 12 Jahren.

Die Verteilung der Tumorstadien nach UICC sowie des Gradings wird in Tabelle 2 aufgezeigt.

Für die Studie liegt ein positives Votum der Ethikkommission der TU München vor.

T-Stadium	T1	T2	T3	T4
Patientinnen	4	15	8	5
N-Stadium	N0	N1		
Patientinnen	6	26		
M-Stadium	M0	M1		
Patientinnen	25	7		
Grading	G1	G2	G3	
Patientinnen	1	13	18	

Tabelle 2: Stadien und Grading der Patientinnen

Von den sieben Patientinnen mit M1-Stadium waren sechs von paraaortalen Lymphknotenmetastasen befallen. Eine Patientin mit M1 zeigte hepatische Metastasen.

27 Patientinnen erhielten eine simultane Chemotherapie (konkomittante Radiochemotherapie), davon 20 Cisplatin, 6 Vinorelbin und 1 Carboplatin. 5 Patientinnen erhielten, aus medizinischen Gründen oder aufgrund der Ablehnung seitens der Patientinnen, keine Chemotherapie.

Die Patientinnen erhielten entweder eine alleinige pRT, oder eine pRT mit anschließender Brachytherapie.

Die Gründe für das Ausbleiben der Brachytherapie waren unter anderem die Ablehnung durch die Patientin, die Undurchlässigkeit des Zervixkanals (zB. durch tumorbedingte Stenosierung) oder medizinische Kontraindikationen.

Die mediane Einzeldosis der pRT betrug 1,8 Gy (Spannweite 1,7-1,8 Gy) bis zu einer gesamten medianen Beckendosis von 50,4 Gy (Spannweite 45-54 Gy).

16 Patientinnen erhielten eine Dosisaufsättigung im Bereich der Lymphknoten.

Die Dosisaufsättigung erfolgte entweder simultan zur pelvinen Bestrahlung als simultan integrierter Boost (SIB) oder nach Ende der Beckenbestrahlung als sequentieller Boost (SB). Der SIB erfolgte mit einer medianen Einzeldosis von 2,0 Gy (Spannweite 1,8 – 2,2 Gy) bis zu einer medianen Gesamtdosis von 56,0 Gy (Spannweite 54,0 – 61,8 Gy).

Der SB erfolgte mit einer medianen Einzeldosis von 1,8 Gy (Spannweite 1,8 – 2,0 Gy) bis zu einer medianen Gesamtdosis von 56,4 Gy (Spannweite 50,4 – 60,0 Gy).

24 Patientinnen erhielten eine Dosisaufsättigung im Bereich des Primärtumors.

Die Dosisaufsättigung erfolgte als SIB mit einer medianen Einzeldosis von 2,0 Gy (Spannweite 1,8 – 2,1 Gy) bis zu einer medianen Gesamtdosis von 56,0 Gy (Spannweite 50,6 – 58,8 Gy) oder als SB mit einer medianen Einzeldosis von 1,8 Gy (Spannweite 1,8 – 2,0 Gy) bis zu einer medianen Gesamtdosis von 56,1 Gy (Spannweite 50,4 – 70,0 Gy).

22 Patientinnen erhielten im Anschluss eine Brachytherapie. Die mediane Einzeldosis beträgt 7,0 Gy (Spannweite 5,0 – 7,0 Gy) bis zu einer medianen Gesamtdosis von 21,25 Gy (Spannweite 14,00 – 28,00 Gy) (Eine Patientin erhielt die Brachytherapie außer Hauses mit einer Einzeldosis von 16 Gy).

Die mediane Beckendosis zum Zeitpunkt des zweiten MRTs betrug 37,8 Gy (Spannweite 28,8 – 50,4 Gy). Die mediane Dosis am Primärtumor betrug 39,6 Gy (Spannweite 28,8 – 56,0 Gy)

3.3 Statistische Methoden

Jeder Patientin wurde eine Identifizierungsnummer zugewiesen und die Daten pseudonymisiert. Eine Liste zur Patientenidentifizierung wurde am Studienort hinterlegt. Die erfassten Daten wurden tabellarisch aufgelistet und mittels Microsoft Office Excel (Microsoft, Redmond, WA, USA) und SPSS Statistics 25 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) ausgewertet. Dabei wurde das PT-GTV des ersten MRT mit dem des zweiten MRT verglichen, und eine absolute sowie relative Volumenabnahme dokumentiert. Anschließend wurden die Volumenabnahmen je nach Unterkategorie statistisch miteinander verglichen. Zur Untersuchung der Volumenreduktion nach T-Stadium wurde der analysis of variance (ANOVA)-Test, und als post-hoc-Test der least significant difference (LSD)-Test angewandt. Zum Vergleich der Tumorregression nach Lymphknotenmetastasen, Fernmetastasen und Grading wurde der t-Test für unverbundene Stichproben verwendet.

Als statistisch signifikant erachtet wurden Ergebnisse mit einem p-Wert von ≤ 0.05 .

Sofern nicht anders angegeben, handelt es sich bei den Ergebnissen um Mittelwerte mit Angabe der Standardabweichung.

4. Ergebnisse

Die mittlere Tumorumfangregression für alle Tumoren beträgt $61,4 \pm 28,9 \%$.

In Tabelle 3 sind die Tumorumfänge zu den unterschiedlichen Zeitpunkten, sowie deren Regression nach Staging-Unterkategorie aufgeschlüsselt.

	PT-GTV (cm ³) vor pRT	PT-GTV (cm ³) zum zweiten MRT	Mittlere absolute PT- GTV- Reduktion (cm ³)	Mittlere relative PT- GTV- Reduktion (%)
T1	29,0 ± 21,8	5,2 ± 7,3	23,8 ± 16,1	88,2 ± 13,4
T2	53,0 ± 58,0	10,6 ± 12,0	42,4 ± 59,0	67,6 ± 28,7
T3	60,9 ± 31,1	26,8 ± 16,6	34,1 ± 25,1	50,8 ± 23,6
T4	93,6 ± 44,0	63,2 ± 48,8	30,3 ± 21,1	38,7 ± 27,2
N1	54,1 ± 47,7	14,3 ± 15,0	39,8 ± 46,2	68,9 ± 25,7
N0	76,6 ± 52,2	56,2 ± 47,4	20,4 ± 19,2	29,0 ± 17,7
M1	72,6 ± 77,4	15,5 ± 11,1	57,2 ± 84,7	56,6 ± 34,3
M0	54,3 ± 38,3	24,1 ± 31,8	30,2 ± 20,5	62,8 ± 27,8
G1	44,6	4,5	40,1	89,9
G2	63,6 ± 45,7	34,8 ± 38,8	28,8 ± 23,7	56,5 ± 29,5
G3	55,3 ± 52,8	14,1 ± 15,0	41,2 ± 53,8	63,4 ± 29,0
Gesamt	58,3 ± 48,6	22,2 ± 28,6	36,1 ± 42,9	61,4 ± 28,9

Tabelle 3: mittlere Volumina und mittlere Volumenregressionen nach TNM-Stadium und Grading

4.1 T-Stadium

Das mittlere PT-GTV vor pRT nimmt mit fortgeschrittenem T-Stadium zu.

Im One-way ANOVA findet sich allerdings keine statistisch signifikante Differenz zwischen den PT-GTV der verschiedenen T-Stadien zum Zeitpunkt des ersten MRT ($p=0.236$). Die mittleren Differenzen zwischen den einzelnen T-Stadien betragen $23,98 \pm 26,68 \text{ cm}^3$ für die Stadien T1 und T2 ($p=0.377$), $31,88 \pm 29,04 \text{ cm}^3$ für die Stadien T1 und T3 ($p=0.282$), $64,54 \pm 31,81 \text{ cm}^3$ für die Stadien T1 und T4 ($p=0.052$), $7,90 \pm 20,76 \text{ cm}^3$ für die Stadien T2 und T3 ($p=0.706$), $40,56 \pm 24,49 \text{ cm}^3$ für die Stadien T2 und T4 ($p=0.109$) und $32,66 \pm 27,03 \text{ cm}^3$ für die Stadien T3 und T4 ($p=0.237$). In Abbildung 1 wird das PT-GTV vor der perkutanen Bestrahlung für die verschiedenen T-Stadien bildlich dargestellt.

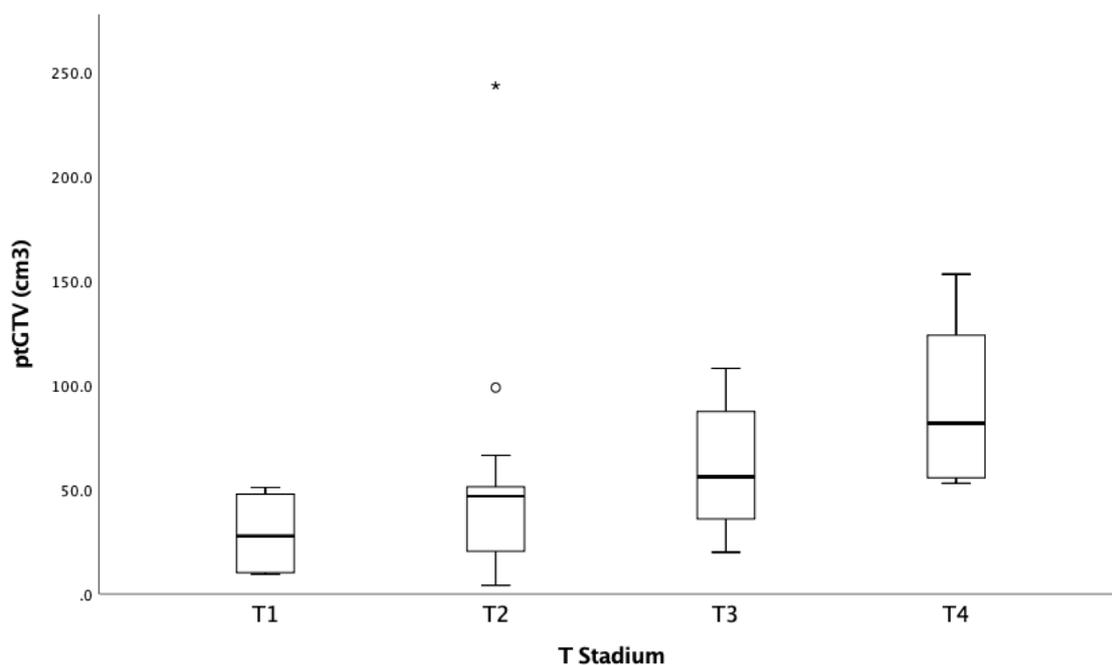


Abbildung 1: Tumolvolumina nach T-Stadium vor pRT. Die untere Begrenzung der Box repräsentiert die 25ste Perzentile, die obere Begrenzung die 75ste Perzentile. Die Mittellinie in der Box repräsentiert den Median. Die Antennen repräsentieren das 1.5-fache des Interquartilsabstandes. Der Hohlkreis repräsentiert Ausreißer. Der Asteriskus repräsentiert Ausreißer mit mehr als 3fachem Interquartilsabstand.

Die mittlere relative PT-GTV-Abnahme sinkt mit fortgeschrittenem T-Stadium.

Die 4 T-Stadien unterscheiden sich dabei untereinander signifikant im ANOVA-Test ($p=0.031$). Im post-hoc LSD-Test zeigt sich eine mittlere Differenz zwischen T1 und T2 von $20,58 \pm 14,64$ % ohne statistische Signifikanz ($p=0.171$). Zwischen T1 und T3 beziehungsweise T4 beträgt die mittlere Differenz $37,41 \pm 15,94$ % beziehungsweise $49,49 \pm 17,46$ % und ist statistisch signifikant ($p=0.026$ bzw. 0.008).

Zwischen T2 und T3 beträgt die mittlere Differenz $16,83 \pm 11,39$ % mit einem p-Wert von 0.151 . Statistisch wiederum signifikant ist die mittlere Differenz von $28,90 \pm 13,44$ % zwischen T2 und T4 ($p=0.040$). Für die Stadien T3 und T4 zeigt sich eine mittlere Differenz von $12,08 \pm 14,83$ % mit einem p-Wert von 0.422 . In Abbildung 2 werden die relativen Volumendifferenzen je nach T-Stadium als Boxplots dargestellt.

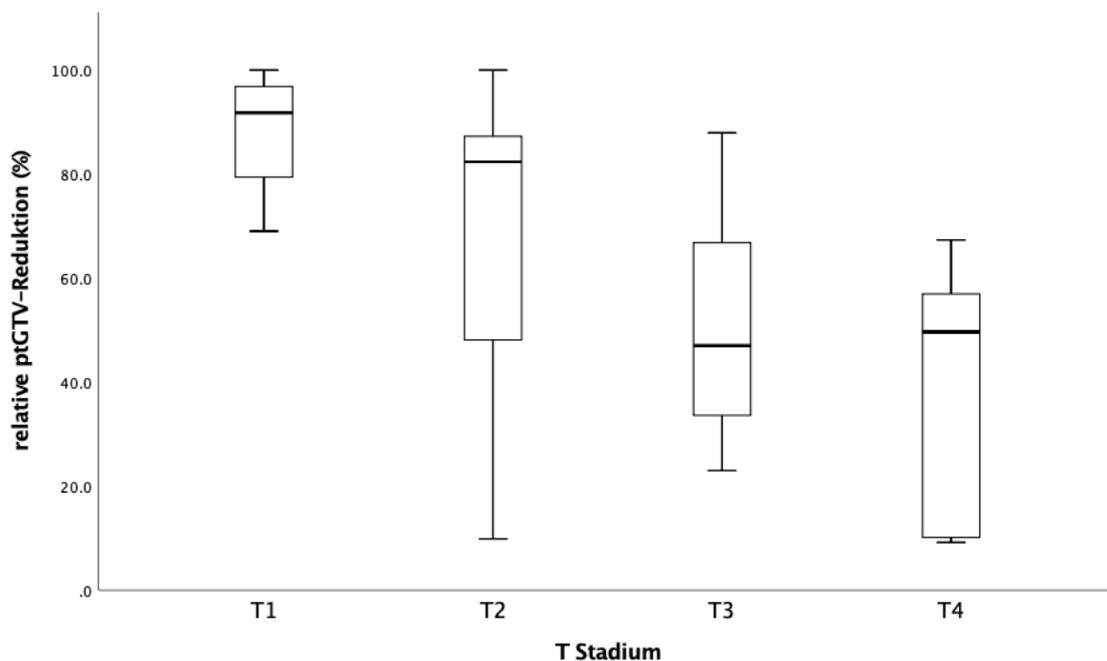


Abbildung 2: Boxplot der relativen Verringerung des PT-GTV nach T-Stadium. Die untere Begrenzung der Box repräsentiert die 25ste Perzentile, die obere Begrenzung die 75ste Perzentile. Die Mittellinie in der Box repräsentiert den Median. Die Antennen repräsentieren das 1.5-fache des Interquartilsabstandes.

4.2 N-Stadium

Das PT-GTV vor pRT der N1-Tumoren betrug $54,1 \pm 47,7 \text{ cm}^3$, jenes der N0-Tumoren $76,6 \pm 52,2 \text{ cm}^3$, mit einer nicht statistisch signifikanten mittleren Differenz von $22,5 \pm 23,3 \text{ cm}^3$ ($p=0.365$). In Abbildung 3 sind die Tumolvolumina nach N-Stadium dargestellt.

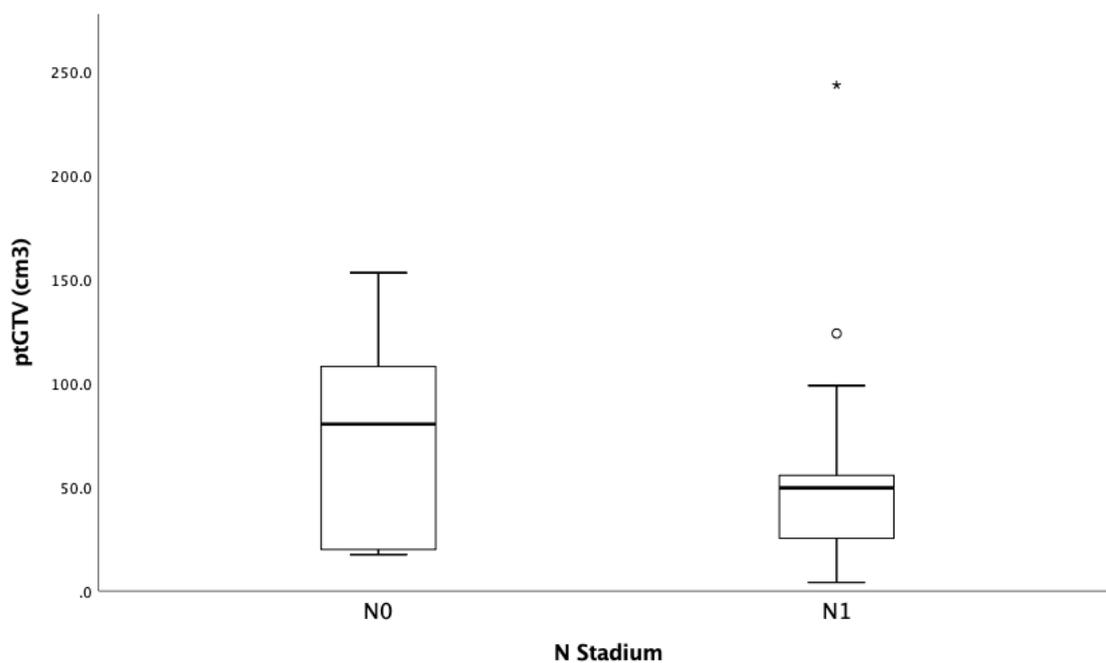


Abbildung 3: Tumolvolumina nach N-Stadium vor pRT. Die untere Begrenzung der Box repräsentiert die 25ste Perzentile, die obere Begrenzung die 75ste Perzentile. Die Mittellinie in der Box repräsentiert den Median. Die Antennen repräsentieren das 1.5-fache des Interquartilsabstandes. Der Hohlkreis repräsentiert Ausreißer. Der Asteriskus repräsentiert Ausreißer mit mehr als 3fachem Interquartilsabstand.

Im Vergleich zu N0-Tumoren zeigen die N1-Tumoren eine höhere mittlere PT-GTV-Verringerung nach pRT ($68,9 \pm 25,7$ % vs. $29,0 \pm 17,7$ %), mit einer statistisch signifikanten Differenz von $40,0 \pm 8,8$ % ($p=0.001$). In Abbildung 4 sind die relativen PT-GTV-Differenzen als Boxplots je nach N-Stadium dargestellt.

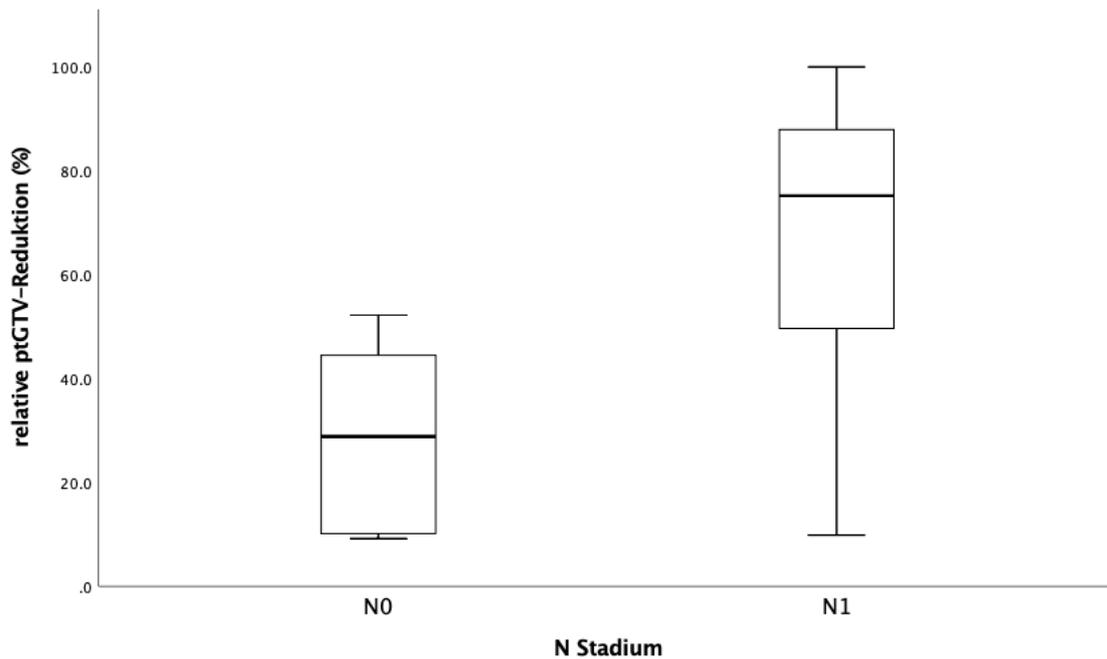


Abbildung 4: Boxplot der relativen Verringerung des PT-GTV nach N-Stadium. Die untere Begrenzung der Box repräsentiert die 25ste Perzentile, die obere Begrenzung die 75ste Perzentile. Die Mittellinie in der Box repräsentiert den Median. Die Antennen repräsentieren das 1.5-fache des Interquartilsabstandes.

4.3 M-Stadium

Das mittlere Primärtumorvolumen vor pRT der M1-Tumoren beträgt $72,6 \pm 77,4 \text{ cm}^3$, jenes der M0-Tumoren beträgt $54,3 \pm 38,3 \text{ cm}^3$. Es findet sich eine nicht statistisch signifikante mittlere Differenz von $18,3 \pm 30,2 \text{ cm}^3$ ($p=0.564$).

Die graphische Darstellung erfolgt in Abbildung 5.

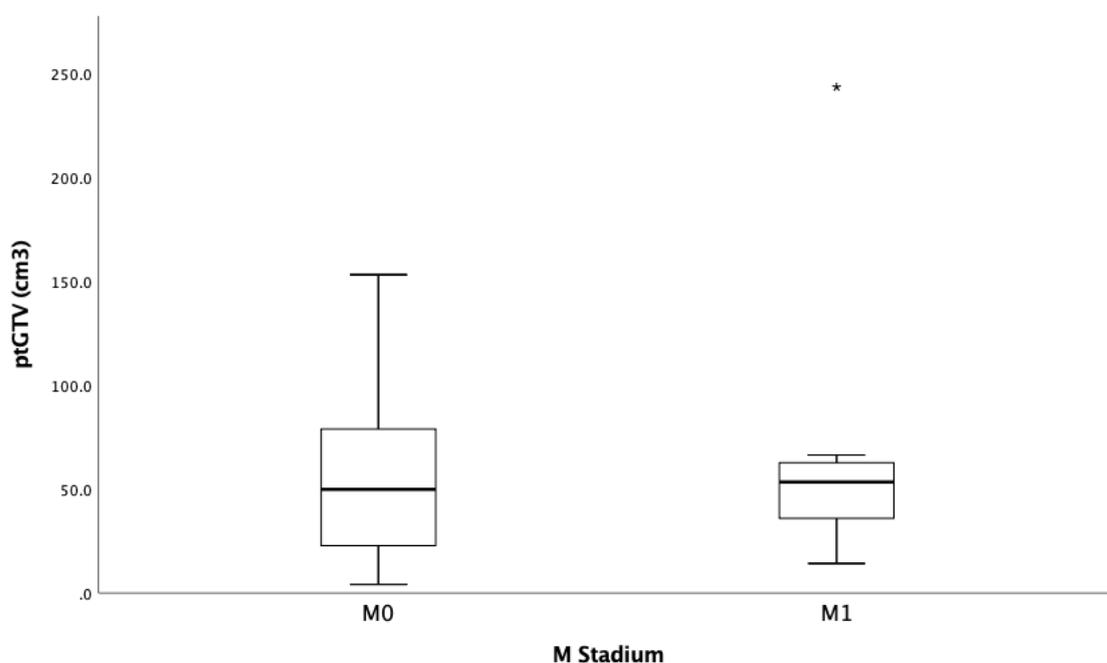


Abbildung 5: Tumorvolumina nach M-Stadium vor pRT . Die untere Begrenzung der Box repräsentiert die 25ste Perzentile, die obere Begrenzung die 75ste Perzentile. Die Mittellinie in der Box repräsentiert den Median. Die Antennen repräsentieren das 1.5-fache des Interquartilsabstandes. Der Asteriskus repräsentiert Ausreißer mit mehr als 3fachem Interquartilsabstand.

Die sieben M1-Tumoren schrumpften um $56,6 \pm 34,3$ %, die M0-Tumoren um $62,8 \pm 27,8$ %. Die mittlere Differenz beträgt $6,2 \pm 14,1$ %, ohne statistische Signifikanz ($p=0.673$). In Abbildung 6 wird die relative PT-GTV-Reduktion je M-Stadium dargestellt.

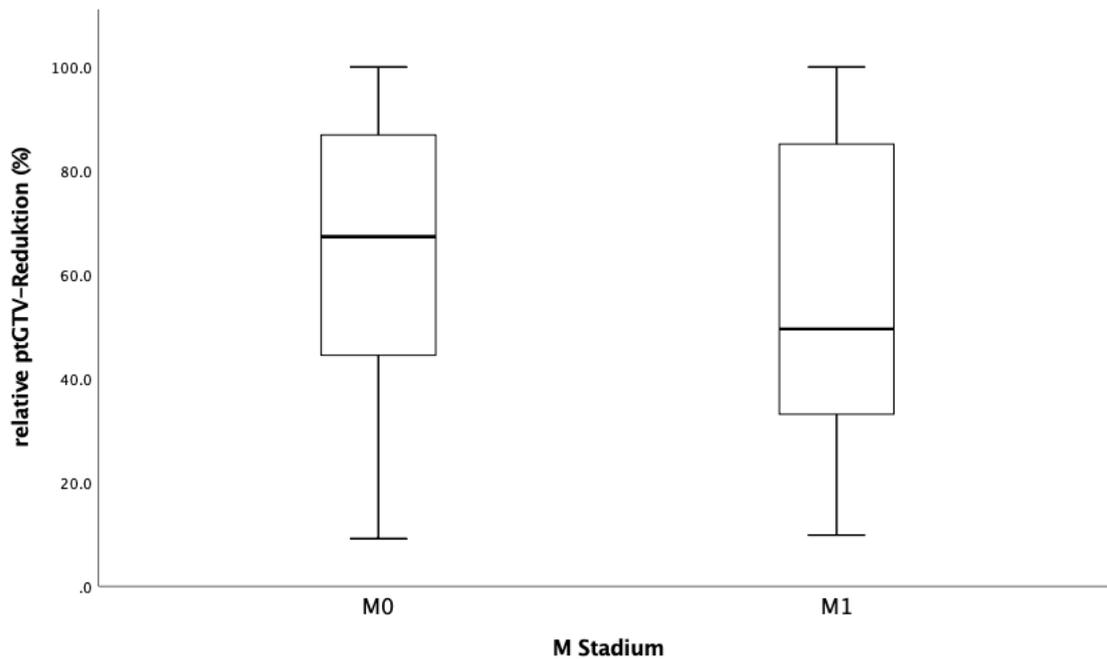


Abbildung 6: Boxplot der relativen Verringerung des PT-GTV nach M-Stadium. Die untere Begrenzung der Box repräsentiert die 25ste Perzentile, die obere Begrenzung die 75ste Perzentile. Die Mittellinie in der Box repräsentiert den Median. Die Antennen repräsentieren das 1.5-fache des Interquartilsabstandes.

4.4 Grading

Das PT-GTV des G1-Tumors betrug $44,6 \text{ cm}^3$. Für G2- und G3-Tumoren ergab sich jeweils ein mittlerer Wert von $63,6 \pm 45,7 \text{ cm}^3$ beziehungsweise $55,3 \pm 52,8 \text{ cm}^3$, mit einer mittleren Differenz von $8,3 \text{ cm}^3$, ohne statistische Signifikanz ($p=0.644$). In Abbildung 7 erfolgt die bildliche Darstellung dieser Werte als Boxplots.

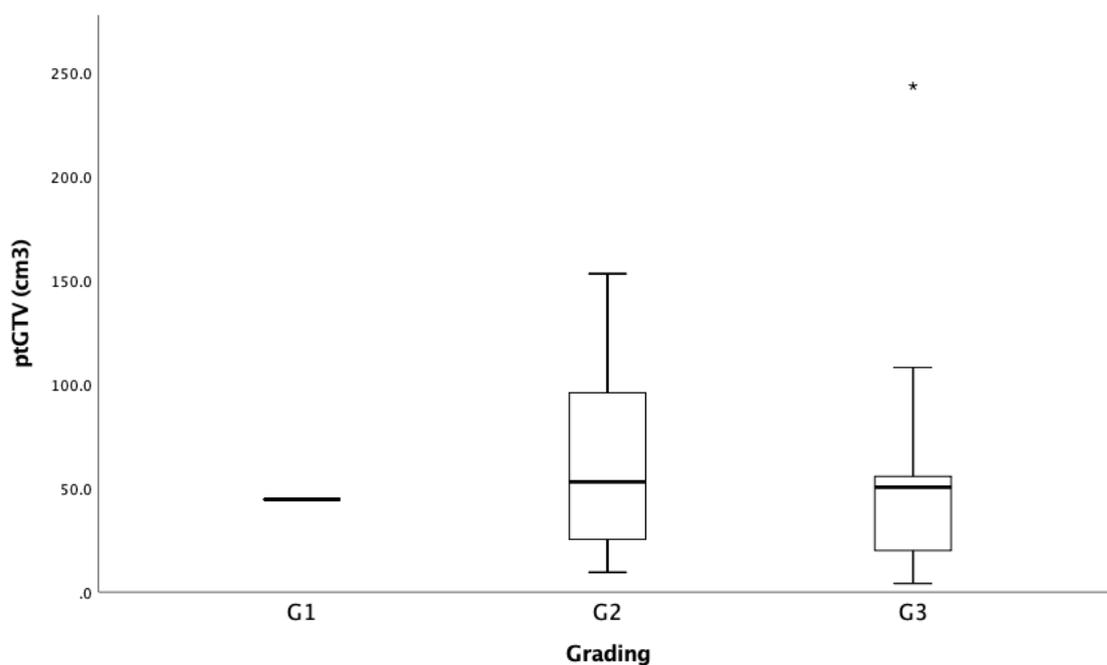


Abbildung 7: Tumorzvolumina nach Grading vor pRT. Die untere Begrenzung der Box repräsentiert die 25ste Perzentile, die obere Begrenzung die 75ste Perzentile. Die Mittellinie in der Box repräsentiert den Median. Die Antennen repräsentieren das 1.5-fache des Interquartilsabstandes. Der Asteriskus repräsentiert Ausreißer mit mehr als 3fachem Interquartilsabstand.

G2-Tumoren schrumpften um $56,5 \pm 29,5$ %, G3-Tumoren um $63,4 \pm 29,0$ %. Die mittlere Differenz beträgt $6,8 \pm 10,6$ %, ohne statistische Signifikanz ($p=0.526$).

Der einzige G1-Tumor schrumpfte um 89,9 %. Die graphische Darstellung dieser Ergebnisse erfolgt in Abbildung 8.

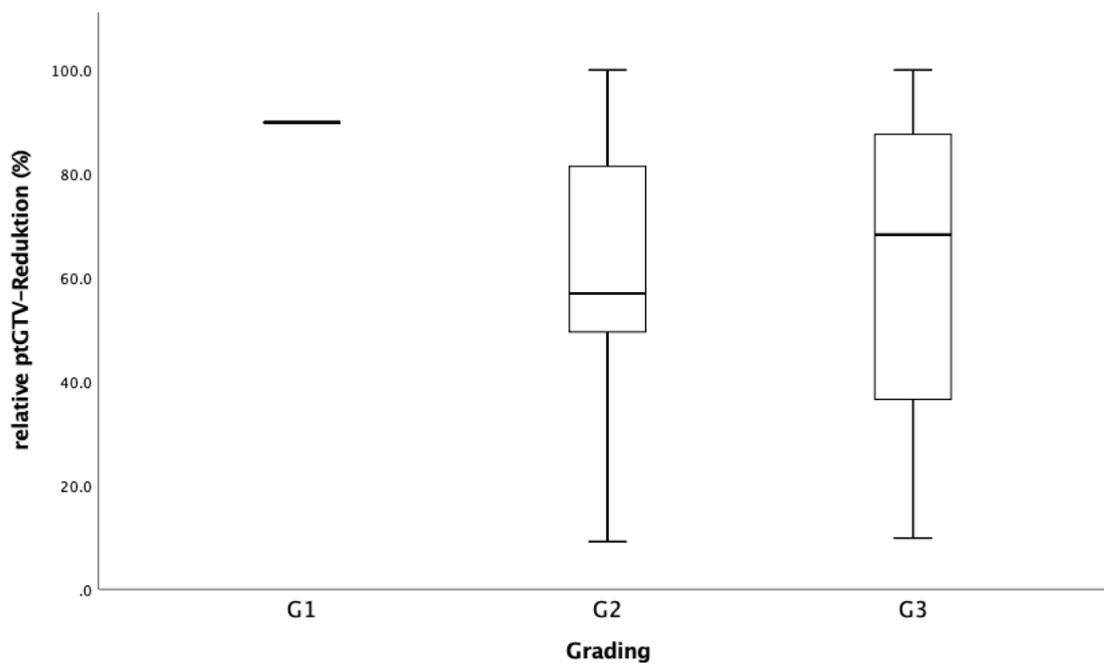


Abbildung 8: Boxplot der relativen Verringerung des PT-GTV nach Grading. Die untere Begrenzung der Box repräsentiert die 25ste Perzentile, die obere Begrenzung die 75ste Perzentile. Die Mittellinie in der Box repräsentiert den Median. Die Antennen repräsentieren das 1,5-fache des Interquartilsabstandes.

4.5 Chemotherapie

Die initialen Volumina betragen $91,6 \pm 43,3 \text{ cm}^3$ für jene Tumoren welche mit alleiniger RT behandelt wurden und $52,1 \pm 47,6 \text{ cm}^3$ für Tumoren welche mittels RCHT behandelt wurden. Die mittlere Differenz zwischen den beiden Gruppen betrug $39,5 \pm 21,4 \text{ cm}^3$, ohne statistische Signifikanz ($p=0.115$). Die graphische Darstellung der PT-GTV mit und ohne Chemotherapie vor Bestrahlung erfolgt in Abbildung 9.

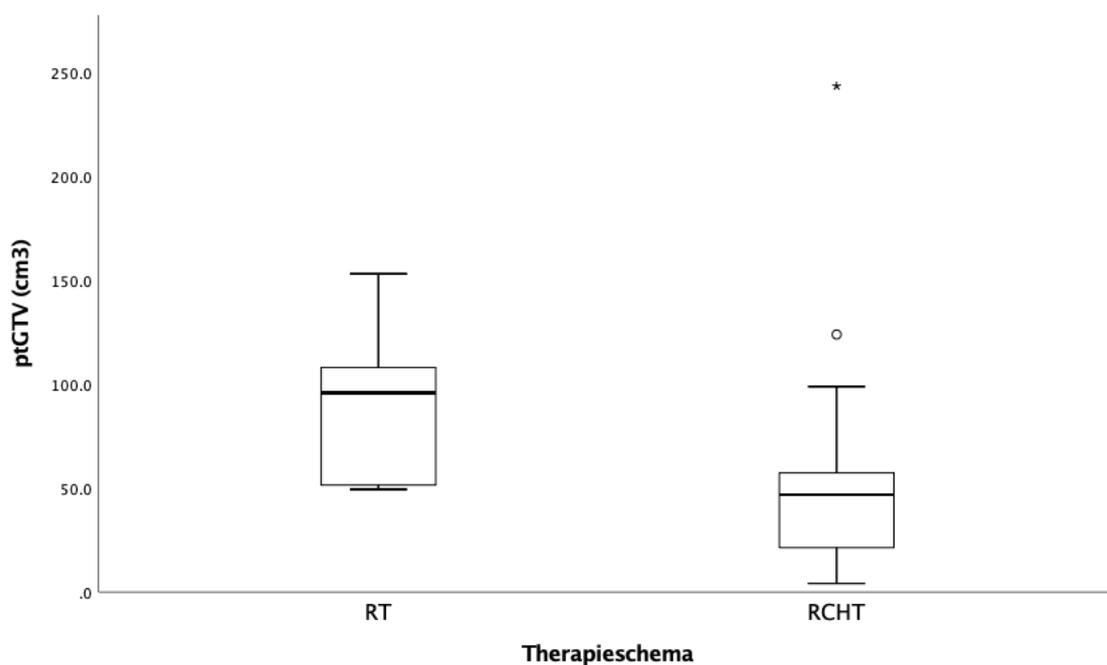


Abbildung 9: Tumolvolumina nach Therapieschema vor pRT. Die untere Begrenzung der Box repräsentiert die 25ste Perzentile, die obere Begrenzung die 75ste Perzentile. Die Mittellinie in der Box repräsentiert den Median. Die Antennen repräsentieren das 1.5-fache des Interquartilsabstandes. Der Hohlkreis repräsentiert Ausreißer. Der Asteriskus repräsentiert Ausreißer mit mehr als 3-fachem Interquartilsabstand.

Tumoren, welche mit alleiniger Strahlentherapie behandelt wurden, schrumpften um $49,1 \pm 33,8 \%$, solche mit RCHT um $63,7 \pm 28,0 \%$, mit einer nicht statistisch signifikanten Differenz von $14,6 \pm 16,1 \%$ ($p=0.405$). In Abbildung 10 ist die Primärtumorvolumenreduktion nach Therapieschema bildlich dargestellt.

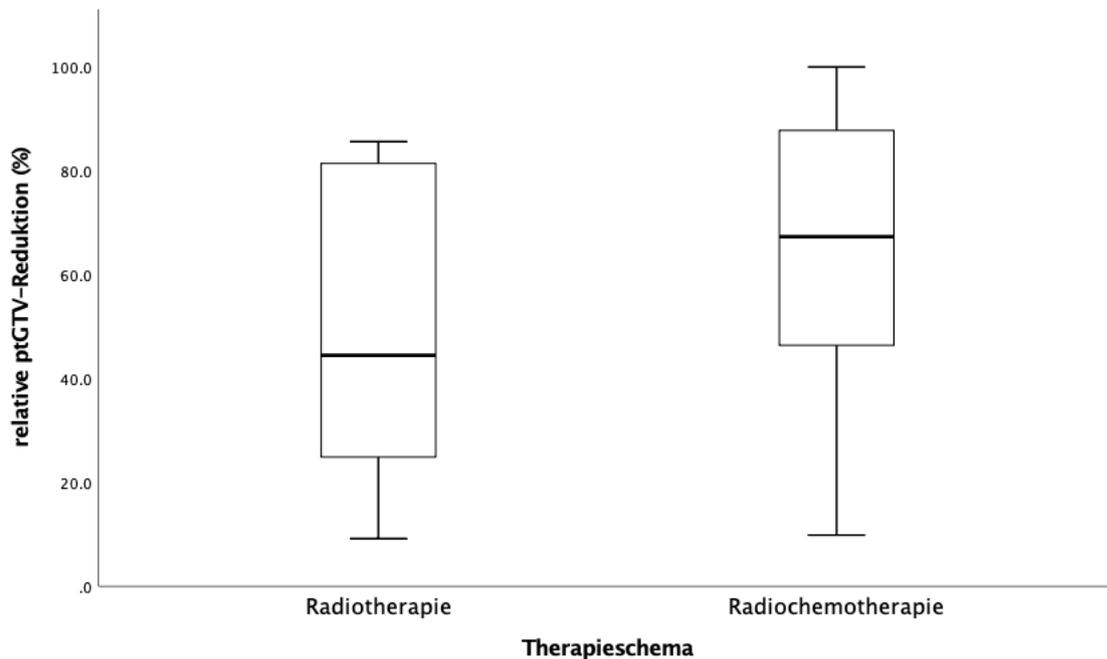


Abbildung 10: Boxplot der relativen Verringerung des PT-GTV nach Therapieschema. Die untere Begrenzung der Box repräsentiert die 25ste Perzentile, die obere Begrenzung die 75ste Perzentile. Die Mittellinie in der Box repräsentiert den Median. Die Antennen repräsentieren das 1.5-fache des Interquartilsabstandes

5. Diskussion

Die hier vorgestellte Studie kommt zu dem Ergebnis, dass die Volumenregression des Primärtumors nach externer Strahlentherapie statistisch signifikant mit dem initialen Tumorstadium sowie dem Lymphknotenstatus assoziiert ist. Dabei schrumpfen Tumore in den niedrigeren T-Stadien mehr als in den höheren, und Tumoren mit positiven lokoregionären Lymphknotenmetastasen schrumpfen mehr als solche ohne.

5.1 Primärtumorvolumenregression

Das mittlere prätherapeutische Primärtumorvolumen betrug in unserer Studie 58,3 cm³ (Spannweite 4,1 – 243,6 cm³), mit einer mittleren relativen Volumenregression zum Zeitpunkt der zweiten Bildgebung von 61,4 % (Spannweite 9,2 – 100 %) bei einer medianen Beckendosis von 37,8 Gray (Spannweite 28,8 – 50,4 Gray). Zu dem Zeitpunkt lag das mittlere Primärtumorvolumen bei 22,2 ± 28,6 cm³ (Spannweite 0 – 139,2 cm³). Im Folgenden werden einige Studien zum Vergleich herangezogen.

In einer Studie von Van de Bunt et al. mit 14 Patientinnen wurde die Tumorregression im Laufe der Bestrahlung gemessen. Dafür wurde das Primärtumorvolumen vor der perkutanen Bestrahlung und bei einer Dosis von 30 Gy im MRT gemessen. 7 Patientinnen erhielten eine konkomittante Chemotherapie. Es fand sich dabei ein initiales Tumolvolumen von 71 cm³ bei einer Spannweite von 1 - 188 cm³ (die Patientin mit einem initialen Tumolvolumen von 1 cm³ hatte eine neoadjuvante Chemotherapie erhalten). Das mittlere PT-GTV bei 30 Gy betrug 39 cm³ (Spannweite 0 – 111 cm³) und die mittlere Volumenregression betrug 46 % (Spannweite 6,1 – 100 %). (van de Bunt et al., 2006)

Nam et al. maßen retrospektiv das Tumolvolumen von 81 Patientinnen in 3 MRTs. 38 Patientinnen erhielten dabei eine RCHT mit 5-Fluorouracil und Cisplatin, 43 Patientinnen eine alleinige RT. Das erste MRT fand vor der pRT statt, das zweite MRT in der vierten Woche und das dritte MRT einen Monat nach Beendigung der

Radiotherapie. Es fand sich dabei ein mittleres prä-RT-Tumorvolumen von 45 cm^3 (95%CI (Konfidenzintervall) $33 - 57 \text{ cm}^3$) bei Patientinnen mit alleiniger RT beziehungsweise 65 cm^3 (95%CI: $50 - 81 \text{ cm}^3$) bei Patientinnen mit kombinierter RCHT. Die Differenz zwischen den beiden Gruppen ist statistisch signifikant. Hingegen kam es bei einer mittleren Regressionsrate von 69% (95%CI: $62 - 76 \%$) in der RT-Gruppe und 79% (95%CI: $73 - 85 \%$) in der RCHT-Gruppe bei einer Strahlendosis von $36 - 45 \text{ Gray}$ zu einer nicht signifikanten Differenz zwischen den beiden Gruppen. Einen Monat nach der Radiotherapie (inklusive Brachytherapie) waren die Tumoren der RCHT-Gruppe jedoch signifikant kleiner als jene der RT-Gruppe. Außerdem betrug die radiologische Remissionsrate zu jenem Zeitpunkt $92,1 \%$ für die RCHT-Gruppe und $51,2 \%$ für die RT-Gruppe. Die 5-Jahres-Überlebensraten und das krankheitsfreie Überleben waren in der RCHT-Gruppe länger. Dabei unterschieden sich die 5-Jahres-Überlebensraten signifikant je nach einer Regressionsrate von $>75 \%$ (100%) und $<75 \%$ ($72,4 \%$) bei der RT-Gruppe, allerdings nicht bei der RCHT-Gruppe. Allerdings wurden die Patientinnen nicht den zwei Therapieschemata randomisiert zugeordnet. Nam et al. erwägten insofern, ob die Brachytherapie bei Patientinnen mit einer Regressionsrate von $<75 \%$ eskaliert werden soll. (Nam et al., 2007)

Wang et al. untersuchten bei 80 Patientinnen mit Zervixkarzinomen in den Stadien IB2 bis IVA die Volumina in vier MRTs, jeweils vor pRT (V1), nach 2 - 2,5 Wochen (bei einer Dosis von $20 - 25 \text{ Gy}$) (V2), nach 4-5 Wochen (bei einer Dosis von $45 - 50 \text{ Gy}$) (V3) und nach 1-2 Monaten nach pRT (V4). Dabei kam es bei einem prätherapeutischen Tumorvolumen von $80,5 \text{ cm}^3$ (Spannweite $3,4 - 700 \text{ cm}^3$) zu einer Regressionsrate von 56% im zweiten, 18% im dritten und 5% im letzten MRT. Das mittlere Tumorvolumen das bei $45-50 \text{ Gray}$ während der pRT gemessen wurde betrug hier 17 cm^3 (Spannweite $0 - 192 \text{ cm}^3$).

Das initiale Tumorvolumen in Kombination mit der Regressionsrate im dritten MRT zeigte hier die stärkste Voraussagekraft für ein Tumorrezidiv. Tumoren welche initial grösser waren als 40 cm^3 und ein V3/V1-Verhältnis von $>20 \%$ zeigten, hatten eine hohe Wahrscheinlichkeit, trotz Standardtherapie rückfällig zu werden, und könnten zu einem frühestmöglichen Zeitpunkt zu einer Therapieeskalation animieren.

Die Voraussagekraft des Tumorumfangs und der Regressionsrate war höher für Tumoren ohne Lymphknotenmetastasen. (Wang et al., 2010)

In einer Studie von Ohara et al. wurden 12 Patientinnen mit primärer Radiotherapie behandelt. Dabei wurden MRTs vor der pRT, nach 3-4 Wochen, sowie nach 6-7 Wochen angefertigt und anschließend die Tumorschrumpfung als Kurve dargestellt.

Es ergab sich bei einem medianen Tumorumfang vor pRT von $95,5 \text{ cm}^3$ (Spannweite $2,3 - 301,6 \text{ cm}^3$) ein medianes Tumorumfang nach 6-7 Wochen von $0,41 \text{ cm}^3$ (Spannweite $0,01 - 21,95 \text{ cm}^3$), was einem Resttumorumfang von $4,5 \%$ entsprach (Spannweite $0 - 17,8 \%$). Die Steigung der Kurven zum zweiten und dritten MRT waren relativ ähnlich; somit zeigte sich also eine konstante Schrumpfrate. Daraus abgeleitet konnten die verschiedenen Tumoren zum Zeitpunkt von 3 - 4 Wochen nach Beginn der pRT bereits in Hoch- und Niedrigrisikotumoren bezüglich der Strahlenempfindlichkeit eingestuft werden. Wenig strahlensensible Tumoren könnten somit früher mit einem zusätzlichen Chemotherapeutikum als Radiosensitizer oder intensivierter Brachytherapie behandelt werden. (Ohara et al., 2006)

Herrera et al. hingegen maßen retrospektiv das CTV-SIB (clinical target volume-simultaneously integrated boost) von 10 Patientinnen im CT vor und nach Radiotherapie um die SIB-Technik zu prüfen. Die Patientinnen hatten eine pRT ohne SIB bis zu einer Dosis von $50,4 \text{ Gy}$ und eine Brachytherapie erhalten. Dabei wurde vor der pRT ein Tumorumfang von $237,38 \text{ cm}^3$ (Spannweite $69,3 - 518 \text{ cm}^3$) und ein posttherapeutisches Volumen von $112,55 \text{ cm}^3$ (Spannweite $26,8 - 199,2 \text{ cm}^3$) gemessen. Die Regressionsrate schwankte zwischen 31 und 70% . (Herrera et al., 2013)

In einer Studie von Beadle et al. wurden 16 Patientinnen mit Zervixkarzinomen in den Stadien IB2 bis IIIA eingeschlossen. Alle Patientinnen erhielten ein CT vor, während und nach der pRT. Es fand sich dabei ein prä-pRT-Zervixvolumen von $97,0 \text{ cm}^3$ (Spannweite $37,0 - 302,9 \text{ cm}^3$) und ein posttherapeutisches Volumen von $31,9 \text{ cm}^3$ (Spannweite $11,8 - 83,3 \text{ cm}^3$). Die relative Volumenregression betrug $62,3 \%$ (Spannweite $30,4 - 87,3 \%$) bei einer Dosis von $43,2 - 45 \text{ Gray}$. Dabei fand sich keine

signifikante Relation zwischen dem initialen Volumen und der Regressionsrate. (Beadle et al., 2009)

Mayr et al. untersuchten in einer prospektiven Studie die MRT-Datensätze von 34 Patientinnen, welche mit primärer RT behandelt wurden. Dabei wurden 4 MRTs angefertigt, jeweils vor der RT, bei einer Dosis von 20 - 24 Gy, bei einer Dosis von 40 - 50 Gy und 1 - 2 Monate nach der Brachytherapie. Es fand sich ein mittleres prätherapeutisches Volumen von 117,1 cm³ (Spannweite 3,4 - 699,7 cm³), wobei ein höheres prä-RT-Volumen mit einer vermehrten Rate an lokalen Rezidiven einherging. Alle Tumoren mit einem Initialvolumen von unter 40 cm³ zeigten keine Lokalrezidive. Außerdem wurde eine Korrelation zwischen der Regressionsrate und dem klinischen Outcome notiert. Generell sprachen vor allem größere Tumoren (>100 cm³) schlechter auf die RT an als kleinere Tumoren (>40 cm³). Dabei stellten Mayr et al. fest, dass die optimale Dosis zur Beurteilung der Regression bezüglich des Outcomes 40 - 50 Gray (4 - 5 Wochen nach Beginn der pRT) seien. Auch dies ermöglicht wiederum eine frühere Therapieeskalation als bei der Beurteilung nach der Bestrahlung. Es kam vor allem bei jenen Tumoren zu Lokalrezidiven, welche ein Residualvolumen von $\geq 20\%$ bei dieser Dosis aufzeigten. Unter diesen Tumoren kam es bei einem Initialvolumen von ≥ 40 cm³ zu einer 100-prozentigen Rezidivrate, bei jenen unter 40 cm³ hingegen zu einer 0-prozentigen Rezidivrate. Bei Tumoren >100 cm³ und unter 40 cm³ scheint jedoch das initiale Volumen das Outcome stärker zu beeinflussen als die Regression. Erwähnenswert ist auch, dass sich kein relevanter Unterschied bezüglich der Fernmetastasierung zwischen schnell und langsam schrumpfenden Tumoren fand. Wurde das Regressionsverhalten anhand der FIGO-Stadien beurteilt, so fand sich kein Zusammenhang außer beim Stadium IB. Allerdings wird von den Autoren diesbezüglich auf die niedrige Probandenanzahl hingewiesen. (Mayr et al., 1996)

In einer Studie von Schmid et al. wurden retrospektiv die Datensätze von 175 Patientinnen, welche mit pRT mit oder ohne Chemotherapie behandelt wurden, analysiert. Alle Patientinnen erhielten ein MRT vor der pRT und zum Zeitpunkt der ersten Brachytherapie. Es wurde ein prä-RT-Volumen von 44,4 cm³ (Spannweite 2,6 - 396 cm³) und ein Residualvolumen von 8,2 cm³ (Spannweite 0,3 - 111 cm³)

gemessen. Die mediane Tumorregression betrug 78,5 %. Die Daten wurden anschließend mit klinischen Parametern verglichen. Dabei fand sich, wie auch in den bereits oben vorgestellten Studien, kein signifikanter Einfluss der Chemotherapie auf die Tumorregression. Das GTV vor Therapie bei Tumoren ohne Chemotherapie betrug 36,4 cm³, bei Tumoren mit konkomittanter RCHT 48,6 cm³. Nach der perkutanen Therapie betrug das GTV bei Tumoren ohne Chemotherapie 9,7 cm³, bei jenen mit Chemotherapie 8,1 cm³. Die Tumolvolumenregression betrug 71,7 % für erstere Gruppe und 79,7 % für letztere Gruppe. Weiterhin fanden sie keine signifikante Differenzen in der Regression zwischen den verschiedenen Grading-Stadien, wenngleich G3-Tumoren besser ansprachen. (Schmid et al., 2013)

In unserer Studie findet sich auch keine signifikante Differenz zwischen den prätherapeutischen Volumina je nachdem ob Radiotherapie alleine oder konkomittante Radiochemotherapie angewendet wurde. Wie bereits beschrieben, schrumpften dabei Tumoren, welche ohne gleichzeitige Chemotherapie behandelt wurden, um $49,1 \pm 33,8$ %, solche mit RCHT um $63,7 \pm 28,0$ %, mit einer nicht statistisch signifikanten Differenz von $14,6 \pm 16,1$ % ($p=0.405$).

Angesichts unserer Studie und jenen von Schmid et al. und Nam et al. scheint sich durch die Chemotherapie also keine signifikante Verstärkung des Volumenrückgangs während der Therapie zu ergeben. Das Volumen ist jedoch einige Wochen nach Bestrahlung kleiner und die Überlebensraten höher.

Außerdem fanden wir, wenngleich die mediane Schrumpfung der G3-Tumoren leicht grösser war als die der G2-Tumoren, keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der Tumolvolumenregression und dem Grading des Tumors. Aufgrund der Heterogenität von unterschiedlichen angewandten Grading-Systemen besteht kein Konsens bezüglich des Einflusses des Gradings auf die Prognose (Singh and Arif, 2004).

Bei prätherapeutischen Tumolvolumina von rund 45 cm³ bis 237,38 cm³ in den oben genannten Studien, scheinen die in dieser Studie gemessenen Werte plausibel.

Gleiches gilt für die gemessenen Volumina zu einem späteren Zeitpunkt. Dort finden wir in den oben genannten Studien Werte von 0,41 cm³ bis 112 cm³. Das trifft auch zu für die in dieser Studie gefundene mittlere Tumorregression von 61,4 %. Ein direkter Vergleich ist aufgrund schwankender Strahlendosiswerte zum Zeitpunkt der zweiten Bildgebung schwierig (30 – 50 Gray, beziehungsweise 6 – 7 Wochen nach Brachytherapie).

Unter der Radiotherapie kann es zu ausgeprägten Lageveränderungen von Primärtumor und Risikoorganen kommen. Diese Veränderungen variieren interindividuell. Lim et al. untersuchten die Lage- und Formvariation von Zervixkarzinomen und Risikoorganen unter Bestrahlung in einer prospektiven Studie mit 20 Patientinnen. Dafür wurden wöchentliche MRT-Untersuchungen angefertigt. Um die Organbewegungen zu minimieren wurden die Patientinnen angeregt eine Stunde vor der Untersuchung eine standardisierte Menge an Wasser zu trinken sowie 12-24 Stunden im Voraus ein Laxativum zu sich zu nehmen. Trotzdem kam es zu beträchtlichen Variationen bei sowohl den Organvolumina (maximale Veränderung des Blasen Volumens: 7 – 450 %, maximale Veränderung des rektalen Volumens: 39 – 380 %), als auch der Lage der Risikoorgane und des Tumors. Bei einer Patientin kam es durch die Tumorregression zu einer ausgeprägten Lageveränderung des Uterus. Aus diesen Gründen werden adaptive bildgestützte Verfahren empfohlen um die Abdeckung des Tumors durch die Bestrahlung zu verbessern und die Dosis der Risikoorgane zu senken. (Lim et al., 2009)

Jadon et al. führten hingegen eine systematische Literaturrecherche aus, bei der sie 39 Studien analysierten um die Lageveränderungen zu beurteilen. Dabei stellten sie fest, dass die Lageveränderungen des Uterus grösser sind als jene der Zervix, und vor allem durch die Blasenfüllung beeinflusst wird, während jene der Zervix vor allem von der Füllung des Rektum abhängig ist. Die individuellen Lageveränderungen der Organe variierten zwischen 5 und 40 mm. Auch hier wird die Anwendung von adaptiven bildgebenden Verfahren (IGRT) als Lösungsvorschlag eingebracht. (Jadon et al., 2014)

Aufgrund von schlechten Prognosen im Rezidivfall nach abgeschlossener RT/RCHT empfehlen auch Wang et al. die frühzeitige Eskalation der Therapie bei schlecht ansprechenden Tumoren (Wang et al., 2010).

Möglicherweise könnten die Ergebnisse unserer Studie dazu anregen, Patientinnen mit eventuell besser ansprechenden Tumoren im Vorfeld zu selektieren, beispielsweise indem Tumoren mit Lymphknotenmetastasen und kleineren Volumina engmaschiger mittels bildgebender Verfahren kontrolliert werden. Bei einer vermehrten Tumorschrumpfung könnte man eventuell das Bestrahlungsfeld anpassen, um die Dosis am Primärtumor aufrecht zu erhalten und um unnötige Strahlenbelastung der umliegenden Organe zu verringern. Dies wäre beispielshalber durch die bildgestützte Radiotherapie möglich (image guided radiotherapy, IGRT), im Rahmen dessen man bei kleineren Tumoren die Bildgebungsfrequenz erhöht.

5.2 Primärtumorvolumenregression und Lymphknotenmetastasen

Die Datenlage bezüglich des Zusammenhanges zwischen radiotherapeutisch induzierter Volumenregression und dem Lymphknotenstatus scheint spärlich.

In der bereits oben angeführten Studie von Schmid et al. fand sich kein Zusammenhang zwischen positiven Lymphknotenmetastasen und der Tumorvolumenregression. Dabei kam es bei Tumoren ohne Lymphknotenmetastasen zu einer Regression von 74,2 %, bei Tumoren mit Lymphknotenmetastasen zu einer Regression von 80,3 %. Allerdings umfasste die Gruppe mit Lymphknotenmetastasen pelvine sowie paraaortale Lymphknotenmetastasen. Das prätherapeutische Volumen von N0-Tumoren betrug 38,9 cm³, von jenen mit lymphatischer Metastasierung 51,2 cm³, ohne statistisch signifikante Differenz. Nach Bestrahlung betrug das Volumen für N0-Tumoren 8,1 cm³, für die anderen Tumoren 8,2 cm³. (Schmid et al., 2013)

Interessanterweise kamen wir in unserer Studie zu dem Ergebnis, dass Tumoren mit positiven lokoregionären Lymphknotenmetastasen statistisch signifikant stärker schrumpfen als jene Tumoren ohne. Dies scheint nicht durch unterschiedliche prätherapeutische Tumorvolumina bedingt zu sein. Unsere N1-Tumoren haben vor der

Bestrahlung ein mittleres Volumen von $54,1 \pm 47,7 \text{ cm}^3$, die N0-Tumoren $76,6 \pm 52,2 \text{ cm}^3$, ohne statistisch signifikante Differenz. Somit könnte es einen Zusammenhang zwischen der Radiosensitivität des Tumors und seiner lymphatischen Metastasierung geben. Eine mögliche Ursache könnten genetische Veränderungen des Erbguts von Tumorzellen darstellen, welche beide Faktoren beeinflussen.

Im Folgenden werden einige solche mögliche Faktoren exploriert.

Beispielsweise führt die Unterdrückung von Survivin, ein die Apoptose inhibierendes Protein, beim Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinom zu einer erhöhten Radiosensitivität (Wang et al., 2018b), während es bei Zervixkarzinomen durch die Survivin-Suppression zu einer reduzierten Metastasierung in lokoregionäre Lymphknoten kommt (Kogo et al., 2015).

Wang et al. führten in einem Tierversuch eine Tumorzelllinie in die Subkutis von 24 Labormäusen ein. Nach ausreichendem Tumorwachstum wurden die Mäuse entweder mit einer Fettemulsion, Honokiol alleine, RT alleine, oder in Kombination behandelt. Honokiol inhibierte die Expression von Survivin. Die Mäuse welche mit der Kombination aus RT und Honokiol behandelt wurden, zeigten eine signifikant verstärkte Schrumpfung des Tumolvolumens gegenüber den anderen Gruppen.

Außerdem untersuchten Wang et al. in der gleichen Studie 100 Gewebeproben von Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren immunhistochemisch auf die Expression von Survivin und glichen die Ergebnisse mit klinischen Parametern ab. Dabei fiel auf, dass die Proben mit vermehrter Survivin-Expression zu Patienten mit zervikalen Lymphknotenmetastasen gehörten. Des Weiteren ging eine erhöhte Survivin-Expression mit schlechteren Überlebensraten einher. (Wang et al., 2018b)

Kogo et al. hingegen untersuchten die Anzahl an Lymphknotenmetastasen mittels Biolumineszenz in Mäusen mit orthotopen Zervixkarzinomtransplantaten. 8 Mäuse wurden mit Kochsalzlösung behandelt, 8 Mäuse mit YM155 (ein weiterer Inhibitor des Survivins). Die Behandlung mit YM155 senkte dabei die Anzahl an Lymphknotenmetastasen signifikant gegenüber der Kontrollgruppe. Die

biolumineszenten Metastasen wurden anschließend histologisch bestätigt. (Kogo et al., 2015)

Auch Cao et al. fanden einen Zusammenhang zwischen der Expression von Survivin und lymphatischer Metastasierung. Dafür wurden 107 Gewebeproben von Zervixkarzinompatientinnen untersucht, davon waren 26 von Lymphknotenmetastasen betroffen. Mittels Western Blot, Immunhistochemie und PCR wurde anschließend unter anderem das Survivin dargestellt, und mit klinischen Verlaufsparemtern korreliert. Cao et al. kamen zu dem Ergebnis, dass die Expression von Survivin mit der lymphatischen Metastasierung korreliert. (Cao et al., 2014)

Beim kolorektalen Karzinom findet sich eine inverse Relation zwischen der Expression von Survivin und der Apoptoserate durch Radiotherapie. Rödel et al. inhibierten Survivin in-vitro mittels interferierender Ribonukleinsäuren in radioresistenten und intermediär-radioresistenten Tumorzellen. Wurden die Zellen anschließend bestrahlt, kam es zu einer erhöhten Apoptoserate und einer verstärkten Kaspaseaktivität. Weiterhin wurden von 59 Patienten vor der Radiotherapie Tumorbiopsien entnommen und immunhistochemisch auf die Survivin-Expression hin untersucht. Dabei war die 5-Jahres-Rezidivrate signifikant höher bei jenen Patienten deren Tumoren vermehrt Survivin exprimierten. (Rodel et al., 2005)

Zannoni et al. fanden, dass die Expression von Survivin ein Prädiktor für ein schlechteres Ansprechen auf Radiotherapie ist, sowie für das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen. Für diese Studie wurden die bei Diagnose entnommenen Gewebeproben von 71 Patientinnen immunhistochemisch untersucht und mit den klinischen Daten verglichen. Dabei zeigten Frauen mit Lymphknotenmetastasen eine signifikant verstärkte zytoplasmatische Survivin-Konzentration. Weiterhin kam es bei vermehrter Expression von Survivin verstärkt zu Residualtumoren nach RT, wobei sich sogar eine lineare Konzentration zwischen der Survivin-Konzentration und dem maximalen Residualtumordiameter fand. (Zannoni et al., 2014)

Ein weiteres Protein, welches eine Rolle bezüglich unserer Fragestellung einnehmen könnte, ist das DNA-Reparaturprotein XRCC4. Hori et al. fanden heraus, dass die erhöhte Expression von XRCC4 bei Patienten mit Speiseröhrenkarzinom zu

erniedrigten 5-Jahres-Überlebensraten nach Radiotherapie führt. Dafür wurden bei 92 Patienten Tumorbiopsien vor der Strahlentherapie entnommen und immunhistochemisch auf Reparaturproteine untersucht. In der multivariaten Analyse konnte ein starkes XRCC4-Signal als unabhängiger Prognosefaktor für ein schlechtes Gesamtüberleben identifiziert werden. (Hori et al., 2017).

Die erhöhte Expression von Superoxid Dismutase 2 (SOD2) erniedrigt die Resistenz gegenüber Strahlung in Tumorzellen beim kolorektalem Karzinom. Dafür wurden in einer Studie von Zhang et al. Zellkulturen mit einem SOD2-überexprimierenden Lentivirus-Vektor transfiziert. Die SOD2-Expression wurde durch Bestrahlung aktiviert (mittels einem strahlensensiblen Promotor) und die Zellteilungsrate mittels einem Cell Counting Kit untersucht. Gegenüber den Kontrollgruppen zeigten Tumorzellen mit erhöhter SOD2-Expression unter Radiotherapie den größten Rückgang der Teilungsrate. Anschließend wurde das Experiment in-vivo mittels Injektion der Lentiviren in Mäuse wiederholt. Auch hier wurde das Tumorwachstum im Vergleich zu den Kontrollgruppen effektiv gehemmt. (Zhang et al., 2017)

SOD2 und XRCC4 sind beide Bestandteil einer molekularen Signatur, welche von Huang et al. benutzt wurde, um die Wahrscheinlichkeit von Lymphknotenmetastasen bei Zervixkarzinompatientinnen vorherzusagen. In deren Studie wurden Tumorproben von 88 Patientinnen entnommen und verschiedene Genexpressionen mittels reverser Transkriptase-PCR untersucht. Eine Testgruppe mit 44 Proben wurde anhand ihrer unterschiedlichen Expressionsmuster, je nachdem ob die Tumoren Lymphknotenmetastasen aufzeigten oder nicht, analysiert. Die unterschiedlich exprimierten Gene wurden anschließend benutzt, um bei einer zweiten Gruppe mit 44 Proben die Wahrscheinlichkeit von Lymphknotenmetastasen zu berechnen und mit den klinischen Daten abzugleichen. Die Expression von SOD2 war in N1-Tumoren erniedrigt, die Expression von XRCC4 erhöht. (Huang et al., 2011)

In Zervixkarzinomzellen führt die verstärkte Expression der microRNA miR-218 zu erhöhter Strahlensensitivität (Yuan et al., 2014), während das Herunterregulieren von miR-218 mit paraaortalen und pelvinen Lymphknotenmetastasen vergesellschaftet ist (Kogo et al., 2015).

Yuan et al. transfizierten dafür Zellkulturen mit miR-218-Ribonukleinsäure, um sie anschließend mit einer Dosis von 2 Gy zu bestrahlen. Daraufhin wurde die Apoptoserate mittels einem Apoptose Kit bestimmt. Gegenüber einer Negativkontrolle war die Apoptoserate der transfizierten Zellen erhöht. Der gleiche Effekt konnte in einem Xenograft mit Mäusen mit erhöhter miR-218-Expression in vivo nachgewiesen werden. Dort reduzierte die Kombination aus RT und miR-218 das Tumorwachstum, die Expression von Ki-67 (einem Proliferationsprotein) und erhöhte die Konzentration an gespaltener Kaspase 3 (indikativ für apoptotische Vorgänge). (Yuan et al., 2014)

In der bereits oben erwähnten Studie von Kogo et al. wurden auch Gewebeproben von Zervixkarzinompatientinnen entnommen und anhand ihrer Expression von miR-218 in eine Hoch- und Niedrigexpressionsgruppe eingeteilt. Im Vergleich zu den klinischen Daten der Patientinnen fiel auf, dass die Niedrigexpressionsgruppe eine signifikant erhöhte Rate an pelvinen und paraaortalen Lymphknotenmetastasen aufzeigte.

Die beschriebenen Effekte von miR-218 erscheinen insofern nicht erstaunlich angesichts der Auswirkungen von Survivin, da Survivin ein bedeutendes Zielmolekül von miR-218 ist und durch ebenjenes herunterreguliert wird. (Kogo et al., 2015)

Andere genetische Faktoren, welche das Ansprechen des Zervixkarzinoms auf die Strahlentherapie beeinflussen, wurden von Mukherjee et al. untersucht, um unterschiedliche Ansprechraten bei ähnlichen histopathologischen Parametern zu erklären. Dafür wurden 78 Fälle retrospektiv untersucht. Alle Patientinnen hatten eine RT erhalten und wurden anschließend operativ behandelt. Die histologischen Präparate der Residualtumoren wurden immunhistochemisch auf ihre Proteinexpression von p53 (mutiert), bcl-2, p21 und bax hin untersucht und mit den Proben ohne Residualtumoranteil verglichen. Während bei den radioresistenten Tumoren 15 % positiv auf bcl-2 und p21 getestet wurden, und 34 % auf mutiertes p53, fand sich bei den anderen Proben eine Rate von 0 %.

75 % der strahlensensiblen Proben wurden positiv auf bax getestet, während 81 % der strahlenresistenten Tumoren ein negatives Ergebnis zeigten. Sie kamen zu dem

Ergebnis, dass die Proteine bcl-2, p21, p53 und bax die Radiosensitivität beeinflussen könnten. (Mukherjee et al., 2001)

Beim kolorektalen Karzinom scheint bax die Infiltration in Lymphgefäße zu beeinflussen (Pryczynicz et al., 2014), während bcl-2 bei den Lymphknotenmetastasen des Plattenepithelzellkarzinoms des Mundraumes (Tarquinio et al., 2012) und des Urothelkarzinoms (Kiss et al., 2015) vermehrt exprimiert ist.

Pryczynicz et al. untersuchten immunhistochemisch die Expression von bax in Gewebeentnahmen von kolorektalen Karzinomen und verglichen sie mit den klinischen Daten der Patienten. Dabei kam es zu einer signifikanten Korrelation zwischen der Expression von bax und der Metastasierung in Lymphgefäße. (Pryczynicz et al., 2014)

Tarquinio et al. untersuchten die Expression von bcl-2 in Gewebeproben von Mundraumkarzinomen mittels reverser Transkriptase-PCR. Im Abgleich mit den klinischen Patientendaten fiel auf, dass bcl-2 in den lymphatisch metastasierten Tumoren heraufreguliert war. (Tarquinio et al., 2012)

In der Studie von Kiss et al. hingegen wurde die Expression von bcl-2 immunhistochemisch in Zellkulturen von 207 Urothelkarzinomen untersucht (Kiss et al., 2015).

Auch zwischen p21 und der vermehrten Tendenz zur Metastasierung in Lymphknoten scheint es beim Plattenepithelkarzinom der Zervix einen Zusammenhang zu geben. Hayashi et al. untersuchten die Gewebeproben von 52 Patientinnen immunhistochemisch auf p21. Patientinnen mit Lymphknotenmetastasen zeigten hierbei ein signifikant stärkeres Signal als solche ohne. (Hayashi et al., 1991)

Interessanterweise scheinen HPV-negative Adenokarzinome der Zervix eine erhöhte Tendenz zur Metastasierung in die Lymphknoten zu zeigen und unterscheiden sich von HPV-positiven Karzinomen hinsichtlich ihrer Expression von p53. Dafür untersuchten Omori et al. mittels Immunhistochemie die Expression von p53 bei Gewebeproben von 14 HPV-negativen Patientinnen und 30 HPV-positiven

Patientinnen mit Adenokarzinomen. Es fand sich dabei ein Unterschied von 57 % vs. 20 % zwischen den zwei Gruppen. (Omori et al., 2015)

Zhang et al. fanden, dass die Expression von p53 auch ein die Lymphknotenmetastasierung von Plattenepithelkarzinomen beeinflussender Faktor ist. Sie analysierten die Gewebeproben von 253 Patientinnen, wovon 98 von Lymphknotenmetastasen betroffen waren. Die Untersuchung der Expression von p53 erfolgte mittels Immunhistochemie und zeigte Expressionsraten von 70,4 % in N1-Tumoren vs. 34,7 % in N0-Tumoren. (Zhang et al., 2016)

Wang et al. hingegen fanden keine Korrelation von p53 und der Rate an Lymphknotenmetastasen bei Zervixkarzinompatientinnen in einer Studie von 2018.

Dafür wurden 78 Patientinnen sonographisch auf Lymphknotenmetastasen untersucht und die Expression von p53 immunhistochemisch bestimmt. Dabei fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Faktoren. (Wang et al., 2018a)

Oben genannte Studien zeigen, dass die Metastasierung von Tumorzellen in Lymphknoten sowie die Strahlenempfindlichkeit von Tumorzellen von gleichen genetischen Faktoren beeinflusst werden können, wenngleich auch häufig in oppositäre Richtungen. Die hier aufgeführten Studien können somit das Ergebnis unserer Studie nicht unterstreichen, sondern nur die Hypothese eines gemeinsamen Einflusses verschiedener Proteine verdeutlichen. Dies scheint die multifaktorielle Genese der lymphatischen Metastasierung und Strahlensensibilität zu unterstreichen und das Bedürfnis nach weiteren Untersuchungen bezüglich dieses Zusammenhanges zu betonen.

6. Limitationen der Studie

Durch den retrospektiven Charakter der Studie sowie die niedrige Patientenzahl sind die hier aufgeführten Schlussfolgerungen bedingt aussagekräftig. Eine weitere Limitation der Studie ist durch die schwankenden Strahlendosen zum Zeitpunkt des zweiten MRT bedingt. Außerdem stammen alle Patientendaten aus demselben

Institut, was zu einer ortsbedingten Verzerrung durch ein eventuell homogenes Patientenkollektiv oder lokale Risikofaktoren (HPV, Ernährungsfaktoren, Umweltfaktoren) führen kann.

7. Schlussfolgerung

Es findet sich in unserer Studie ein Zusammenhang zwischen der Regression des Primärtumorvolumens während der perkutanen Strahlentherapie des Zervixkarzinoms und dem T-Stadium sowie dem N-Stadium nach UICC-Klassifikation. Höhere T-Stadien schrumpfen weniger als niedrige T-Stadien, und Tumoren mit Lymphknotenmetastasen schrumpfen mehr als solche ohne. Angesichts der Analyse von ähnlichen Studien scheinen unsere Resultate bezüglich der Schrumpfung des Primärtumors plausibel. Der Erfolg der Radiotherapie scheint unter anderem von dem initialen Volumen und der Regression abhängig zu sein. Dabei scheinen die Erfolgsaussichten bereits nach 3 - 5 Wochen durch das Schrumpfungsverhalten abschätzbar. Verschiedene Studien empfehlen bei Patientinnen mit einer schwachen Regression rechtzeitig eine Eskalation der Radiotherapie, beispielsweise durch eine intensiviertere Brachytherapie, oder durch die Gabe eines zusätzlichen Chemotherapeutikums. Um jedoch das Regressionsverhalten frühzeitig beurteilen zu können, sind bildgebende Verfahren notwendig, beispielsweise kann so der Übergang zur IGRT empfohlen werden. Alternativ können, falls die Anwendung von IGRT nicht bei allen Patienten möglich oder erwünscht ist, Patientinnen mit hohem Risiko für eine niedrige Regression im Vorfeld selektiert werden um eine engmaschigere Bildgebung anzuwenden. Laut unserer Studie wären dies Patientinnen ohne Lymphknotenmetastasen und mit höheren T-Stadien. Die Gabe von Chemotherapie scheint das Regressionsverhalten der Tumore während der Therapie nicht maßgeblich zu beeinflussen, wenngleich sie das Überleben signifikant verbessern. Das Grading des Tumors hat bisher auch keinen Einfluss auf die Tumorschrumpfung gezeigt.

Auf der anderen Seite birgt eine hohe Regressionsrate ein höheres Risiko für starke Lageveränderungen, sowohl des Primärtumors als auch der umgebenden Organe.

Insofern wäre dies also auch eine Indikation für eine häufigere Bildgebung, um die Bestrahlungsplanung bei solchen Tumoren öfters anzupassen und somit die Strahlenbelastung des Tumors aufrechtzuerhalten und jene der Risikoorgane möglichst zu senken. Die Anwendung von adaptiven bildgebenden Verfahren im Rahmen der Strahlentherapie scheint also Vorteile für sowohl schnell als auch langsam schrumpfende Tumore zu bergen. Die verstärkte Regressionsrate für Tumoren mit Lymphknotenmetastasen könnte durch verschiedene Faktoren auf molekularer Ebene bedingt sein. Wir haben verschiedene Proteine gefunden, welche sowohl das Schrumpfungsverhalten als auch die Metastasierung beeinflussen, wenngleich häufig in oppositäre Richtung. Insofern bedarf diesbezüglich die multifaktorielle Genese der lymphatischen Metastasierung und des Regressionsverhaltens weiterhin Abklärung.

8. Zusammenfassung

Das Ziel dieser Studie ist der Vergleich der Tumorstadien nach TNM-Stadien und dem Grading nach der Union for international cancer control (UICC) (7th edition) und der relativen Volumenregression des Primärtumors durch die perkutane Strahlentherapie beim primär radiotherapeutisch behandelten Zervixkarzinom.

Dafür wurden die klinischen Daten sowie die Bildgebungsdaten von 32 Patientinnen, welche zwischen 2010 und 2016 am Klinikum rechts der Isar therapiert wurden, retrospektiv erfasst, und anschließend mit der relativen Tumolvolumenabnahme durch die Bestrahlung verglichen. Das mittlere Alter der Patientinnen betrug 60 ± 12 Jahre. Die UICC-Stadien sind je Anzahl an Patientinnen wie folgt verteilt: T1 = 4, T2 = 15, T3 = 8, T4 = 5, N1 = 26, N0 = 6, M0 = 25, M1 = 7. Die verschiedenen Gradingstufen sind wie folgt verteilt: G1 = 1, G2 = 13, G3 = 18.

Bei jeder Patientin wurde jeweils vor und während der perkutanen Bestrahlung eine Magnetresonanztomographie (MRT) angefertigt. Die mediane Strahlendosis zum Zeitpunkt des zweiten MRT betrug 37,8 Gray (Spannweite 28,8 – 50,4 Gray). Anschließend wurde das primäre Tumolvolumen (PT-GTV) in beiden MRT konturiert und gemessen. Mittels analysis of variance (ANOVA) und dem t-Test für unverbundene Stichproben wurde die Regression des PT-GTV je nach TNM-Stadium, Grading, und Therapieregime (Radiotherapie/RT oder Radiochemotherapie/RCHT) verglichen.

Die mittlere relative Tumolvolumenreduktion betrug $61,4 \% \pm 28,9 \%$. T1-Tumoren schrumpften um $88,2 \pm 13,4 \%$. T2-Tumoren schrumpften um $67,6 \pm 28,7 \%$. T3-Tumoren schrumpften um $50,8 \pm 23,6 \%$. T4-Tumoren schrumpften um $38,7 \pm 27,2 \%$. Die Differenz der Volumenabnahme zwischen den T-Stadien sinkt mit aufsteigendem T-Stadium. Die Differenzen zwischen den Stadien T1 und T3, T1 und T4, sowie T2 und T4 sind statistisch signifikant ($p=0.026$; $p=0.008$; $p=0.040$).

Tumoren mit Lymphknotenmetastasen (N1) schrumpften um $68,9 \pm 25,7 \%$, solche ohne Lymphknotenmetastasen (N0) schrumpften um $29,0 \pm 17,7 \%$. Initial betrug N1-Tumoren $54,1 \pm 47,7 \text{ cm}^3$ und N0-Tumoren $76,6 \pm 52,2 \text{ cm}^3$, ohne statistisch signifikante Differenz. Die Differenz der Volumenregression beträgt $40,0 \pm 8,8 \%$ ($p=0.001$). Dies könnte durch zusammenhängende Faktoren auf genetischer Ebene verursacht sein, welche sowohl Lymphknotenmetastasierung als auch die Tumorradiosensitivität beeinflussen. Bezüglich der Fernmetastasierung, des Gradings, sowie des Therapieregimes war keine statistisch signifikante Differenz der Tumorregression feststellbar.

Es lässt sich also ein Zusammenhang zwischen der Volumenregression des Primärtumors durch pRT und dem T-Stadium sowie dem Lymphknotenstatus herstellen. Höhere T-Stadien schrumpften weniger als niedrigere T-Stadien, und N1-Tumoren reagierten vermehrt auf die Bestrahlung als N0-Tumoren.

9. Danksagung

Für die Inspiration und Unterstützung bei meiner Promotion möchte ich mich von ganzem Herzen bei PD Dr. med. M.-N. Duma und Univ.-Prof. Dr. med. S. E. Combs bedanken. Des Weiteren möchte ich Dr. medic C. B. Weidenbacher und Dr. rer. nat. M. Oechsner meinen Dank aussprechen. Darüber hinaus gilt mein Dank all jenen, die mich während der Promotion in jeglicher Hinsicht unterstützt haben.

10. Literaturverzeichnis

- AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS & GYNECOLOGISTS 2002.
ACOG practice bulletin. Diagnosis and treatment of cervical carcinomas.
Number 35, May 2002. American College of Obstetricians and Gynecologists.
Int J Gynaecol Obstet, 78, 79-91.
- AMIN, M. B., AMERICAN JOINT COMMITTEE ON CANCER. & AMERICAN
CANCER SOCIETY. 2017. *AJCC cancer staging manual*, Chicago IL,
American Joint Committee on Cancer, Springer.
- ARIMOTO, T. 1993. Significance of computed tomography-measured volume in the
prognosis of cervical carcinoma. *Cancer*, 72, 2383-8.
- ARIMOTO, T., MIZOE, J., KAMADA, T., TSUJII, H., SHIRATO, H.,
MATSUOKA, Y. & IRIE, G. 1984. CT-aided volumetry and prognosis in
cervical carcinoma. *Radiat Med*, 2, 197-204.
- AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen
Fachgesellschaften e.V.). 2014. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche
Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik,
Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom, Langversion, 1.0,
2014, AWMF-Registernummer: 032/033OL, [http://leitlinienprogramm-
onkologie.de/Leitlinien.7.0.html](http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html), [Stand: 11.03.2019].
- AYHAN, A., AL, R. A., BAYKAL, C., DEMIRTAS, E., YUCE, K. & AYHAN, A.
2004. A comparison of prognoses of FIGO stage IB adenocarcinoma and
squamous cell carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*, 14, 279-85.
- BALLEYGUIER, C., SALA, E., DA CUNHA, T., BERGMAN, A., BRKLJACIC, B.,
DANZA, F., FORSTNER, R., HAMM, B., KUBIK-HUCH, R., LOPEZ, C.,
MANFREDI, R., MCHUGO, J., OLEAGA, L., TOGASHI, K. & KINKEL, K.
2011. Staging of uterine cervical cancer with MRI: guidelines of the European
Society of Urogenital Radiology. *Eur Radiol*, 21, 1102-10.
- BEADLE, B. M., JHINGRAN, A., SALEHPOUR, M., SAM, M., IYER, R. B. &
EIFEL, P. J. 2009. Cervix regression and motion during the course of external

- beam chemoradiation for cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 73, 235-41.
- BIPAT, S., GLAS, A. S., VAN DER VELDEN, J., ZWINDERMAN, A. H., BOSSUYT, P. M. & STOKER, J. 2003. Computed tomography and magnetic resonance imaging in staging of uterine cervical carcinoma: a systematic review. *Gynecol Oncol*, 91, 59-66.
- BRAY, F., CARSTENSEN, B., MOLLER, H., ZAPPA, M., ZAKELJ, M. P., LAWRENCE, G., HAKAMA, M. & WEIDERPASS, E. 2005. Incidence trends of adenocarcinoma of the cervix in 13 European countries. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 14, 2191-9.
- BRIERLEY, J., GOSPODAROWICZ, M. K. & WITTEKIND, C. 2017. *TNM classification of malignant tumours*, Chichester, West Sussex, UK ; Hoboken, NJ, John Wiley & Sons, Inc.
- CAO, X. Q., LU, H. S., ZHANG, L., CHEN, L. L. & GAN, M. F. 2014. MEKK3 and survivin expression in cervical cancer: association with clinicopathological factors and prognosis. *Asian Pac J Cancer Prev*, 15, 5271-6.
- CASTELLSAGUE, X., BOSCH, F. X. & MUNOZ, N. 2002. Environmental co-factors in HPV carcinogenesis. *Virus Res*, 89, 191-9.
- CHEMORADIOTHERAPY FOR CERVICAL CANCER META-ANALYSIS COLLABORATION. 2008. Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 18 randomized trials. *J Clin Oncol*, 26, 5802-12.
- CHEN, J. L., HUANG, C. Y., HUANG, Y. S., CHEN, R. J., WANG, C. W., CHEN, Y. H., CHENG, J. C., CHENG, A. L. & KUO, S. H. 2014. Differential clinical characteristics, treatment response and prognosis of locally advanced adenocarcinoma/adenosquamous carcinoma and squamous cell carcinoma of cervix treated with definitive radiotherapy. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 93, 661-8.
- DATTA, N. R., RAJKUMAR, A. & BASU, R. 2004. Tumor regression dynamics with external radiotherapy in cancer cervix and its implications. *Indian J Cancer*, 41, 18-24.

- FERLAY, J., SOERJOMATARAM, I., DIKSHIT, R., ESER, S., MATHERS, C., REBELO, M., PARKIN, D. M., FORMAN, D. & BRAY, F. 2015. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*, 136, E359-86.
- FRANCO, E. L., COUTLEE, F. & FERENCZY, A. 2009. Integrating human papillomavirus vaccination in cervical cancer control programmes. *Public Health Genomics*, 12, 352-61.
- GRADISSIMO, A. & BURK, R. D. 2017. Molecular tests potentially improving HPV screening and genotyping for cervical cancer prevention. *Expert Rev Mol Diagn*, 17, 379-391.
- GREEN, J., KIRWAN, J., TIERNEY, J., VALE, C., SYMONDS, P., FRESCO, L., WILLIAMS, C. & COLLINGWOOD, M. 2005. Concomitant chemotherapy and radiation therapy for cancer of the uterine cervix. *Cochrane Database Syst Rev*, CD002225.
- HAYASHI, Y., HACHISUGA, T., IWASAKA, T., FUKUDA, K., OKUMA, Y., YOKOYAMA, M. & SUGIMORI, H. 1991. Expression of ras oncogene product and EGF receptor in cervical squamous cell carcinomas and its relationship to lymph node involvement. *Gynecol Oncol*, 40, 147-51.
- HERRERA, F. G., CALLAWAY, S., DELIKGOZ-SOYKUT, E., COSKUN, M., PORTA, L., MEUWLY, J. Y., SOARES-RODRIGUES, J., HEYM, L., MOECKLI, R. & OZSAHIN, M. 2013. Retrospective feasibility study of simultaneous integrated boost in cervical cancer using Tomotherapy: the impact of organ motion and tumor regression. *Radiat Oncol*, 8, 5.
- HORI, M., SOMEYA, M., MATSUMOTO, Y., NAKATA, K., KITAGAWA, M., HASEGAWA, T., TSUCHIYA, T., FUKUSHIMA, Y., GOCHO, T., SATO, Y., OHNUMA, H., KATO, J., SUGITA, S., HASEGAWA, T. & SAKATA, K. I. 2017. Influence of XRCC4 expression in esophageal cancer cells on the response to radiotherapy. *Med Mol Morphol*, 50, 25-33.
- HUANG, L., ZHENG, M., ZHOU, Q. M., ZHANG, M. Y., JIA, W. H., YUN, J. P. & WANG, H. Y. 2011. Identification of a gene-expression signature for

- predicting lymph node metastasis in patients with early stage cervical carcinoma. *Cancer*, 117, 3363-73.
- HUANG, Z., MAYR, N. A., YUH, W. T., LO, S. S., MONTEBELLO, J. F., GRECULA, J. C., LU, L., LI, K., ZHANG, H., GUPTA, N. & WANG, J. Z. 2010. Predicting outcomes in cervical cancer: a kinetic model of tumor regression during radiation therapy. *Cancer Res*, 70, 463-70.
- IARC WORKING GROUP ON THE EVALUATION OF CARCINOGENIC RISK TO HUMANS. 2012. Biological agents. Volume 100 B. A review of human carcinogens. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*, 100, 1-441.
- JADON, R., PEMBROKE, C. A., HANNA, C. L., PALANIAPPAN, N., EVANS, M., CLEVES, A. E. & STAFFURTH, J. 2014. A systematic review of organ motion and image-guided strategies in external beam radiotherapy for cervical cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 26, 185-96.
- KIM, H., KIM, W., LEE, M., SONG, E. & LOH, J. J. 2007. Tumor volume and uterine body invasion assessed by MRI for prediction of outcome in cervical carcinoma treated with concurrent chemotherapy and radiotherapy. *Jpn J Clin Oncol*, 37, 858-66.
- KISS, B., SKUGINNA, V., FLEISCHMANN, A., BELL, R. H., COLLINS, C., THALMANN, G. N. & SEILER, R. 2015. Bcl-2 predicts response to neoadjuvant chemotherapy and is overexpressed in lymph node metastases of urothelial cancer of the bladder. *Urol Oncol*, 33, 166 e1-8.
- KOGO, R., HOW, C., CHAUDARY, N., BRUCE, J., SHI, W., HILL, R. P., ZAHEDI, P., YIP, K. W. & LIU, F. F. 2015. The microRNA-218~Survivin axis regulates migration, invasion, and lymph node metastasis in cervical cancer. *Oncotarget*, 6, 1090-100.
- LEE, D. W., KIM, Y. T., KIM, J. H., KIM, S., KIM, S. W., NAM, E. J. & KIM, J. W. 2010. Clinical significance of tumor volume and lymph node involvement assessed by MRI in stage IIB cervical cancer patients treated with concurrent chemoradiation therapy. *J Gynecol Oncol*, 21, 18-23.
- LIM, K., KELLY, V., STEWART, J., XIE, J., CHO, Y. B., MOSELEY, J., BROCK, K., FYLES, A., LUNDIN, A., REHBINDER, H. & MILOSEVIC, M. 2009.

Pelvic radiotherapy for cancer of the cervix: is what you plan actually what you deliver? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 74, 304-12.

- LIM, K., SMALL, W., JR., PORTELANCE, L., CREUTZBERG, C., JURGENLIEMK-SCHULZ, I. M., MUNDT, A., MELL, L. K., MAYR, N., VISWANATHAN, A., JHINGRAN, A., ERICKSON, B., DE LOS SANTOS, J., GAFFNEY, D., YASHAR, C., BERIWAL, S., WOLFSON, A., TAYLOR, A., BOSCH, W., EL NAQA, I., FYLES, A. & GYN, I. C. 2011. Consensus guidelines for delineation of clinical target volume for intensity-modulated pelvic radiotherapy for the definitive treatment of cervix cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 79, 348-55.
- LONG, H. J., 3RD, BUNDY, B. N., GRENDYS, E. C., JR., BENDA, J. A., MCMEEKIN, D. S., SOROSKY, J., MILLER, D. S., EATON, L. A., FIORICA, J. V. & GYNECOLOGIC ONCOLOGY GROUP, S. 2005. Randomized phase III trial of cisplatin with or without topotecan in carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*, 23, 4626-33.
- MAYR, N. A., MAGNOTTA, V. A., EHRHARDT, J. C., WHEELER, J. A., SOROSKY, J. I., WEN, B. C., DAVIS, C. S., PELSANG, R. E., ANDERSON, B., DOORNBOS, J. F., HUSSEY, D. H. & YUH, W. T. 1996. Usefulness of tumor volumetry by magnetic resonance imaging in assessing response to radiation therapy in carcinoma of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 35, 915-24.
- MAYR, N. A., WANG, J. Z., LO, S. S., ZHANG, D., GRECUA, J. C., LU, L., MONTEBELLO, J. F., FOWLER, J. M. & YUH, W. T. 2010. Translating response during therapy into ultimate treatment outcome: a personalized 4-dimensional MRI tumor volumetric regression approach in cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 76, 719-27.
- MEADS, C., AUGUSTE, P., DAVENPORT, C., MALYSIAK, S., SUNDAR, S., KOWALSKA, M., ZAPALSKA, A., GUEST, P., THANGARATINAM, S., MARTIN-HIRSCH, P., BOROWIACK, E., BARTON, P., ROBERTS, T. & KHAN, K. 2013. Positron emission tomography/computerised tomography

- imaging in detecting and managing recurrent cervical cancer: systematic review of evidence, elicitation of subjective probabilities and economic modelling. *Health Technol Assess*, 17, 1-323.
- MILLER, T. R. & GRIGSBY, P. W. 2002. Measurement of tumor volume by PET to evaluate prognosis in patients with advanced cervical cancer treated by radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 53, 353-9.
- MORENO, V., BOSCH, F. X., MUNOZ, N., MEIJER, C. J., SHAH, K. V., WALBOOMERS, J. M., HERRERO, R., FRANCESCHI, S. & INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. MULTICENTRIC CERVICAL CANCER STUDY, G. 2002. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *Lancet*, 359, 1085-92.
- MORICE, P., ROUANET, P., REY, A., ROMESTAING, P., HOUVENAEGHEL, G., BOULANGER, J. C., LEVEQUE, J., COWEN, D., MATHEVET, P., MALHAIRE, J. P., MAGNIN, G., FONDRINIER, E., BERILLE, J. & HAIE-MEDER, C. 2012. Results of the GYNECO 02 study, an FNCLCC phase III trial comparing hysterectomy with no hysterectomy in patients with a (clinical and radiological) complete response after chemoradiation therapy for stage IB2 or II cervical cancer. *Oncologist*, 17, 64-71.
- MUKHERJEE, G., FREEMAN, A., MOORE, R., KUMARASWAMY, DEVI, K. U., MORRIS, L. S., COLEMAN, N., DILWORTH, S., PRABHAKARAN, P. S. & STANLEY, M. A. 2001. Biologic factors and response to radiotherapy in carcinoma of the cervix. *Int J Gynecol Cancer*, 11, 187-93.
- NAM, H., PARK, W., HUH, S. J., BAE, D. S., KIM, B. G., LEE, J. H., LEE, J. W., LIM, D. H., HAN, Y., PARK, H. C. & AHN, Y. C. 2007. The prognostic significance of tumor volume regression during radiotherapy and concurrent chemoradiotherapy for cervical cancer using MRI. *Gynecol Oncol*, 107, 320-5.
- NARAYAN, K., FISHER, R. & BERNSHAW, D. 2006. Significance of tumor volume and corpus uteri invasion in cervical cancer patients treated by radiotherapy. *Int J Gynecol Cancer*, 16, 623-30.

- NCCN (National Comprehensive Cancer Network). 2018. *Cervical Cancer (Version 3.2019)* [Online]. Available: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf [Accessed 11.03.2019].
- OHARA, K., OKI, A., TANAKA, Y. O., ONISHI, K., FUKUMITSU, N., HASHIMOTO, T., SATOH, T., TSUNODA, H., HATA, M., SUGAHARA, S., TOKUUYE, K., AKINE, Y. & YOSHIKAWA, H. 2006. Early determination of uterine cervical squamous cell carcinoma radioresponse identifies high- and low-response tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 64, 1179-82.
- OMORI, M., HASHI, A., KONDO, T., KATOH, R. & HIRATA, S. 2015. Dysregulation of CDK inhibitors and p53 in HPV-negative endocervical adenocarcinoma. *Int J Gynecol Pathol*, 34, 196-203.
- PRYCZYNICZ, A., GRYKO, M., NIEWIAROWSKA, K., CEPOWICZ, D., USTYMOWICZ, M., KEMONA, A. & GUZINSKA-USTYMOWICZ, K. 2014. Bax protein may influence the invasion of colorectal cancer. *World J Gastroenterol*, 20, 1305-10.
- RKI 2013. Krebs in Deutschland 2009/2010. 9. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2013.
- RKI 2017. Krebs in Deutschland für 2013/2014. 11. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2017.
- RODEL, F., HOFFMANN, J., DISTEL, L., HERRMANN, M., NOISTERNIG, T., PAPADOPOULOS, T., SAUER, R. & RODEL, C. 2005. Survivin as a radioresistance factor, and prognostic and therapeutic target for radiotherapy in rectal cancer. *Cancer Res*, 65, 4881-7.
- ROGERS, L., SIU, S. S., LUESLEY, D., BRYANT, A. & DICKINSON, H. O. 2012. Radiotherapy and chemoradiation after surgery for early cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, CD007583.

- SCHIFFMAN, M., WENTZENSEN, N., WACHOLDER, S., KINNEY, W., GAGE, J. C. & CASTLE, P. E. 2011. Human papillomavirus testing in the prevention of cervical cancer. *J Natl Cancer Inst*, 103, 368-83.
- SCHMID, M. P., MANSMANN, B., FEDERICO, M., DIMOPOULOUS, J. C., GEORG, P., FIDAROVA, E., DORR, W. & POTTER, R. 2013. Residual tumour volumes and grey zones after external beam radiotherapy (with or without chemotherapy) in cervical cancer patients. A low-field MRI study. *Strahlenther Onkol*, 189, 238-44.
- SCOTTISH INTERCOLLEGIATE GUIDELINES NETWORK. 2008. *Management of cervical cancer : a national clinical guideline*, Edinburgh, Scottish Intercollegiate Guidelines Network.
- SINGH, N. & ARIF, S. 2004. Histopathologic parameters of prognosis in cervical cancer--a review. *Int J Gynecol Cancer*, 14, 741-50.
- SONG, S., RUDRA, S., HASSELLE, M. D., DORN, P. L., MELL, L. K., MUNDT, A. J., YAMADA, S. D., LEE, N. K. & HASAN, Y. 2013. The effect of treatment time in locally advanced cervical cancer in the era of concurrent chemoradiotherapy. *Cancer*, 119, 325-31.
- SOUTTER, W. P., HANOCH, J., D'ARCY, T., DINA, R., MCINDOE, G. A. & DESOUZA, N. M. 2004. Pretreatment tumour volume measurement on high-resolution magnetic resonance imaging as a predictor of survival in cervical cancer. *BJOG*, 111, 741-7.
- STEWART, B. W., WILD, C., INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER & WORLD HEALTH ORGANIZATION 2014. *World cancer report 2014*, Lyon, France ; Geneva, Switzerland, International Agency for Research on Cancer, WHO Press.
- TARQUINIO, S. B., ZHANG, Z., NEIVA, K. G., POLVERINI, P. J. & NOR, J. E. 2012. Endothelial cell Bcl-2 and lymph node metastasis in patients with oral squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med*, 41, 124-30.
- VAN DE BUNT, L., VAN DER HEIDE, U. A., KETELAARS, M., DE KORT, G. A. & JURGENLIEMK-SCHULZ, I. M. 2006. Conventional, conformal, and intensity-modulated radiation therapy treatment planning of external beam

- radiotherapy for cervical cancer: The impact of tumor regression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 64, 189-96.
- VISWANATHAN, A. N., THOMADSEN, B., AMERICAN BRACHYTHERAPY SOCIETY CERVICAL CANCER RECOMMENDATIONS, C. & AMERICAN BRACHYTHERAPY, S. 2012. American Brachytherapy Society consensus guidelines for locally advanced carcinoma of the cervix. Part I: general principles. *Brachytherapy*, 11, 33-46.
- WAGENAAR, H. C., TRIMBOS, J. B., POSTEMA, S., ANASTASOPOULOU, A., VAN DER GEEST, R. J., REIBER, J. H., KENTER, G. G., PETERS, A. A. & PATTYNAMA, P. M. 2001. Tumor diameter and volume assessed by magnetic resonance imaging in the prediction of outcome for invasive cervical cancer. *Gynecol Oncol*, 82, 474-82.
- WANG, J. Z., MAYR, N. A., ZHANG, D., LI, K., GRECUA, J. C., MONTEBELLO, J. F., LO, S. S. & YUH, W. T. 2010. Sequential magnetic resonance imaging of cervical cancer: the predictive value of absolute tumor volume and regression ratio measured before, during, and after radiation therapy. *Cancer*, 116, 5093-101.
- WANG, N., GUAN, Q. L., WANG, K., ZHOU, X., GAO, C., YANG, H. T. & NI, T. G. 2011. Radiochemotherapy versus radiotherapy in locally advanced cervical cancer: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*, 283, 103-8.
- WANG, P., SUN, W., WANG, L., GAO, J., ZHANG, J. & HE, P. 2018a. Correlations of p53 expression with transvaginal color Doppler ultrasound findings of cervical cancer after radiotherapy. *J BUON*, 23, 769-775.
- WANG, X., BEITLER, J. J., HUANG, W., CHEN, G., QIAN, G., MAGLIOCCA, K., PATEL, M. R., CHEN, A. Y., ZHANG, J., NANNAPANENI, S., KIM, S., CHEN, Z., DENG, X., SABA, N. F., CHEN, Z. G., ARBISER, J. L. & SHIN, D. M. 2018b. Honokiol Radiosensitizes Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck by Downregulation of Survivin. *Clin Cancer Res*, 24, 858-869.
- WRIGHT, T. C., JR., COX, J. T., MASSAD, L. S., TWIGGS, L. B., WILKINSON, E. J. & CONFERENCE, A. S.-S. C. 2002. 2001 Consensus Guidelines for the

- management of women with cervical cytological abnormalities. *JAMA*, 287, 2120-9.
- YUAN, W., XIAOYUN, H., HAIFENG, Q., JING, L., WEIXU, H., RUOFAN, D., JINJIN, Y. & ZONGJI, S. 2014. MicroRNA-218 enhances the radiosensitivity of human cervical cancer via promoting radiation induced apoptosis. *Int J Med Sci*, 11, 691-6.
- ZANNONI, G. F., PETRILLO, M., VELLONE, V. G., MARTINELLI, E., CHIARELLO, G., FERRANDINA, G. & SCAMBIA, G. 2014. Survivin protein as predictor of pathologic response in patients with locally advanced cervical cancer treated with chemoradiation followed by radical surgery. *Hum Pathol*, 45, 1872-8.
- ZHANG, H. M., CHEN, S. Q. & YAO, S. Z. 2016. Expression and clinical implications of enhancer of Zeste homolog 2 and p53 protein in squamous cell carcinoma and precancerous lesions in the cervix. *Genet Mol Res*, 15.
- ZHANG, Z., LANG, J., CAO, Z., LI, R., WANG, X. & WANG, W. 2017. Radiation-induced SOD2 overexpression sensitizes colorectal cancer to radiation while protecting normal tissue. *Oncotarget*, 8, 7791-7800.