

Sati Akbaba  
Dr. med.

## **Prognostische Faktoren für das Überleben und die Langzeitlebensqualität von Patientinnen mit Zervixkarzinom im fortgeschrittenen Stadium nach einer definitiven Radiochemotherapie.**

Fach/Einrichtung: Radiologie  
Doktormutter: Prof. Dr. med. Katja Lindel

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit dem Einfluss einer definitiven Radiochemotherapie inklusive perkutaner Bestrahlung, Dosisaufsättigung der Parametrien sowie Brachytherapie auf Überleben, Akut- und Spättoxizität sowie Langzeitlebensqualität bei insgesamt 83 Patientinnen mit fortgeschrittenem Zervixkarzinom. Primäres Ziel war es, Prognosefaktoren für das Überleben und für die Langzeitlebensqualität zu erfassen.

Die definitive Radiochemotherapie ermöglicht Patientinnen mit Zervixkarzinom, die sich im fortgeschrittenen Stadium befinden, eine bewährte Therapie mit guten Behandlungsergebnissen. Gemäß Leitlinie wird sowohl das Zielvolumen der perkutanen Bestrahlung als auch die zu applizierende Dosis genau festgelegt. Die parametranen Dosisaufsättigung kann hierbei perkutan (simultan integriert oder sequentiell), in Form einer interstitiellen Brachytherapie oder durch andere bisher noch nicht etablierte Methoden wie der Protonentherapie erfolgen. Einen Konsensus hierüber gibt es noch nicht. Ebenso wenig ist die zur optimalen Tumorkontrolle bei gleichzeitig bestmöglicher Risikoorganschonung erforderliche Dosis auf die Parametrien erforscht. Somit wurde zusätzlich der Nutzen der in der Abteilung für Strahlentherapie der Universitätsklinik Heidelberg etablierten Methode der perkutanen parametranen Dosisaufsättigung, der simultan integrierten und sequentiellen Boost-Bestrahlung, auf Überleben analysiert und Akut-/Spättoxizitäten der Therapie sowie die Langzeitlebensqualität der Patientinnen zur Dosisoptimierung erfasst.

Als unabhängiger Prognosefaktor für das Gesamtüberleben führte die Dosisaufsättigung der Parametrien zu einem signifikanten Überlebensvorteil bei Patientinnen mit Parametrienbefall. Ob die parametranen Dosisaufsättigung simultan integriert oder sequentiell erfolgte, ergab keinen Unterschied bezüglich der Behandlungsergebnisse. Eine parametran applizierte äquivalente Dosis in 2-Gy-Fraktionen über 50 Gy verbesserte das Gesamtüberleben signifikant. Patientinnen, die eine parametran applizierte äquivalente Dosis in 2-Gy-Fraktionen über 53 Gy erhielten, verspürten deutlich mehr chronische Langzeitnebenwirkungen. Zudem konnte gezeigt werden, dass bei einer parametran applizierten äquivalenten Dosis in 2-Gy-Fraktionen über 53 Gy die Patientinnen nicht weiter von einer Dosisescalation profitierten, sodass zukünftig eine parametran Dosisdeeskalation bis zu einer maximalen parametran applizierten äquivalenten Dosis in 2-Gy-Fraktionen von 53 Gy zu empfehlen ist. Als weiterer unabhängiger Prognosefaktor für das Gesamtüberleben erwies sich die Gabe einer konkomitanten Chemotherapie mit Cisplatin. Für das rezidivfreie Überleben konnte als unabhängiger Prognosefaktor das Tumor-Stadium und für das metastasenfremie Überleben der Lymphknoten-Status ermittelt werden.

In weiteren Analysen konnte gezeigt werden, dass Akuttoxizität und chronische Nebenwirkungen miteinander korrelierten. Für eine schlechtere Lebensqualität waren vor allem akute gastrointestinale und urogenitale Toxizitäten ausschlaggebend. Zudem berichteten viele Patientinnen über ausgeprägte sexuelle/vaginale Beschwerden nach Therapie. Diese Beschwerden gilt es in Zukunft durch Anpassung der parametranen Dosis und Einleitung anderer Verfahren in die klinische Routine zu minimieren, um Patientinnen bei vergleichbar guten Therapieergebnissen eine bestmögliche Langzeitlebensqualität zu ermöglichen. Die interstitielle Brachytherapie wurde bereits vor ca. 2 Jahren in der Klinik für Strahlentherapie

der Universität Heidelberg etabliert, der klinische Nutzen blieb jedoch bislang unerforscht. Diese Erkenntnisse sollen als Grundlage für weitere prospektiv geplante Studien dienen. Ziel ist es, die perkutane parametranen Boost-Bestrahlung mit anderen Verfahren zur parametranen Dosisaufsättigung wie der interstitiellen Brachytherapie oder der Protonentherapie zu vergleichen.