



Primäre und Adjuvante Radio-Chemo-Therapie des Zervixkarzinoms

André **LIEBMANN**, Ulrich **WOLF** und Guido **HILDEBRANDT**

Universitätsklinikum Leipzig (AöR), Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie

Received 22 December 2005; accepted 03 February 2006

Abstract

Primary and Adjuvant Radio-Chemo-Therapy of Cervical Cancer

Over decades radiotherapy for cervical carcinoma of the uterus has been established as standard treatment according to tumor stage. In 1999 new evidence from 5 phase III studies became available, demonstrating a significant advantage of combined simultaneous radiochemotherapy schedules as compared to radiotherapy alone in the primary and adjuvant treatment setting. Since this time, simultaneous radiochemotherapy has developed to a new standard of care in the primary treatment of cervical carcinoma of the uterus (FIGO stages IIB-IVA) as well as adjuvant treatment if clinical or histopathological risk factors are existing.

This article will give an overview about indications, risk factors, current treatment schedules and clinical practice of radiochemotherapy.

Keywords: radiochemotherapy, cervical carcinoma of the uterus, risk factors, treatment schedules, clinical practice

Abstrakt

Die Strahlentherapie des Zervixkarzinoms hat sich in den letzten Jahrzehnten zu einer stadienadaptierten Standardbehandlung etabliert. 1999 zeigten die Ergebnisse von 5 Phase III Studien Vorteile der kombinierten Radio-Chemo-Therapie gegenüber einer alleinigen Strahlentherapie sowohl in der primären als auch adjuvanten Therapiesituation. Seither entwickelte sich die Radio-Chemo-Therapie zu einem neuen Standard in der Primärtherapie des Zervixkarzinoms im Stadium II B-IV A und der adjuvanten Situation in Abhängigkeit von Risikofaktoren.

Dieser Artikel möchte einen Überblick zu Indikationen, Risikofaktoren, Behandlungsschemata und der praktischen klinischen Durchführung einer Radio-Chemo-Therapie beim Zervixkarzinom geben.

Schlüsselwörter: radio-chemo-therapie, zervixkarzinom, risikofaktoren, behandlungsschema, klinische durchführung

Özet

Serviks Kanseri İçin Primer ve Adjuvan Radyokemoterapi

Uzun yıllardan beri radyoterapi serviks kanserinin evresine bağlı olarak tedavisi için standart tedavi yöntemi olarak kabul edilmektedir. 1999 yılında 5 adet Faz III çalışmanın sonucu, kombine eşzamanlı radyokemoterapinin tek başına radyoterapiye göre primer ve adjuvan uygulamalarda anlamlı derecede pozitif etkinliğinin olduğunu göstermiştir. Bu dönüm noktasından itibaren, eşzamanlı radyokemoterapi serviks kanserinin (FIGO evresi IIIb-IV a) primer tedavisinde standart yaklaşım olmuş, aynı zamanda klinik veya histopatolojik risk bulunması durumunda adjuvan tedavide de yerini almıştır. Bu makalede radyokemoterapinin klinik pratikte endikasyonları, risk faktörleri ve güncel tedavi protokolleri sunulmuş ve tartışılmıştır.

Anahtar sözcükler: radyokemoterapi, serviks kanseri, risk faktörleri, tedavi protokolleri

Corresponding Author: Dr. med. André Liebmann
 Universität Leipzig,
 Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie
 Stephanstr. 9a
 04103 Leipzig
 Andre.Liebmann@medizin.uni-leipzig.de
 Tel.: 0341-9718476 / 0341-9718400
 Fax: 0341-9718489

Vorbemerkungen

Die Strahlentherapie alleinig oder in Kombination mit Chemotherapie hat ihren festen Stellenwert in der primären und adjuvanten Behandlung des Zervixkarzinoms gefunden. Dabei eröffnete der technische Fortschritt mit der Einführung von Linearbeschleunigern, CT-gestützter 3D-konformierender Bestrahlungsplanung sowie modernen Afterloadingtechniken auch individuellere und subtilere Behandlungsmöglichkeiten. Verglichen mit der perkutanen Röntgen oder Kobalt- Bestrahlung und Radium-Einlagen in der klassischen gynäkologischen Strahlentherapie ergeben sich dadurch bessere Heilungschancen bei gleichzeitig geringeren Nebenwirkungen.

Im Februar 1999 veranlassten die Ergebnisse der ersten randomisierten Phase III Studien zum Einsatz einer primären oder adjuvanten Radio-Chemo-Therapie beim Zervixkarzinom das National Cancer Institute (NCI) die Ergebnisse vorfristig auf ihrer Homepage zu veröffentlichen und eine generelle Empfehlung für die Kombination aus Radiotherapie mit Chemotherapie auszusprechen. Was war geschehen? Es hatte sich gezeigt, dass die Radio-Chemo-Therapie im Vergleich zur alleinigen Strahlentherapie zu signifikant höheren Überlebensraten in der primären Therapiesituation führt.

In diesem Artikel wird aus klinischer Sicht ein Überblick über Indikationen, verschiedene risikoadaptierte Therapiemodalitäten sowie die eigentliche Durchführung einer Strahlentherapie bzw. Radio-Chemo-Therapie nach dem heutigen Stand der Technik und klinischen Forschung gegeben.

Indikationen zur Durchführung einer Radio-Chemo-Therapie

Definitiver (primärer- oder neoadjuvanter) Therapieansatz
Bei Zervixkarzinomen in limitierten Stadien (FIGO-Stadium I bis II A/B) stellt die Operation weiterhin die primäre Therapieoption dar. Bei gleicher Effektivität einer Strahlentherapie, welche durch zwei große randomisierte Studien nachgewiesen wurde (3,31), wird diese nur bei Inoperabilität in diesen Stadien eingesetzt. Eine Indikation zur primären Strahlentherapie/Radiochemotherapie stellen die lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinome FIGO-Stadium II B bis IV A dar.

Das Zervixkarzinom ist als strahlensensibel einzustufen. Dabei ist für die Vernichtung einzelner Tumorzellen (z.B. in nicht vergrößerten Lymphknoten) im Rahmen der regionären Bestrahlung der Lymphabflusswege eine Dosis von 50-55 Gy als ausreichend anzusehen. Der Primärtumor hingegen benötigt für eine tumorizide Wirkung wesentlich höhere Bestrahlungsdosen, welche im Beckenbereich aufgrund einer Überschreitung von Toleranzdosen der Normalgewebe nicht perkutan appliziert werden können. Hier wird der Einsatz einer intrakavitären Brachytherapie als zusätzliches, räumlich eng begrenztes Bestrahlungsverfahren notwendig. Damit ist es möglich, im Tumor biologische Dosisäquivalente von 80-90 Gy bei gleichzeitig größtmöglicher Schonung der umgebenden Gewebe zu erreichen.

Wie bereits einleitend beschrieben veranlassten 1999 die Ergebnisse der ersten randomisierten Phase III Studien zum Einsatz einer Radio-Chemo-Therapie das National Cancer

Tabelle 1. Randomisierte Studien und Metaanalysen zur Radio-Chemo-Therapie verglichen mit alleiniger Radiotherapie (primärer und adjuvanter Therapieansatz)

Autor	Pat. (n)	FIGO-Stadium	Therapie Radio-Chemo-	Kontrolle	relatives Sterbe-risiko	Overall survival (3/4 Jahre)	
						RCT	RT
Keys et al. (1999)	369	IB2	RT + CDDP	RT	0.54 p=0.008	83%	74%
Rose et al. (1999)	526	IIB - IVA	RT + CDDP	RT + HU	0.61 p=0.004	66%	48%
Morris et al. (1999)	386	IB2 - IVA	RT + CDDP + 5-FU	RT	0.52 p=0.004	73%	58%
Whitney et al. (1999)	368	IIB - IVA	RT + CDDP + 5-FU	RT + HU	0.72 p=0.018	61%	50%
Peters et al. (2000)	243	IA2 - IIA	RT + CDDP + 5-FU	RT	0.50 p=0.007	81%	71%
Green et al. (2001) Metaanalyse	3656	IB - IVA	RT + ChT	RT	0.71 p<0.0001	52%	40%
Lukka et al. (2002) Metaanalyse	2141	IB - IVA	RT + ChT	RT	0.74		

RT: Radiotherapie; CDDP: Cisplatin; 5-FU: 5-Fluorouracil; HU: Hydroxyurea



Tabelle 2	
Therapieansatz	wünschenswerte Befunde
adjuvant	<ul style="list-style-type: none"> • Histologie • histopathologische Untersuchung (OP-Präparat) • OP-Bericht • bildgebende Untersuchungen zum Staging
primär	<ul style="list-style-type: none"> • Histologie • OP-Bericht • bildgebende Untersuchungen zum Staging: <ul style="list-style-type: none"> – MRT Becken – CT Abdomen – Thorax-Diagnostik (R-Thorax, CT-Thorax) – Vaginalsonographie – Rektoskopie – Zystoskopie – gegebenenfalls Positronenemissionstomographie

Institute (NCI) eine generelle Empfehlung für die Kombination aus Radiotherapie mit Chemotherapie auszusprechen (37). In den Studien zeigten sich signifikant höhere Überlebensraten im Vergleich zur alleinigen Strahlentherapie (28,36, 39-41,50, Tabelle 1), welche vor allem auf eine Senkung der Lokalrezidivrate aber auch der Fernmetastasierungsrate zurückzuführen waren. Diesbezüglich ist die Anwendung einer alleinigen Strahlentherapie nur noch bei Kontraindikationen gegen eine parallele Chemotherapie als indiziert anzusehen.

Eine Zusammenstellung relevanter randomisierter Studien und Metaanalysen zur Radio-Chemo-Therapie beim Zervixkarzinom ist in Tabelle 2 dargestellt. In der größten Metaanalyse von Green et al. (18) werden neben 12 Platinbasierten randomisierten Studien zur Radio-Chemo-Therapie ebenfalls sieben Studien ohne die Verwendung von Cisplatin betrachtet. Besonderes Augenmerk verlangen die von Keys et al. (28) veröffentlichten Ergebnisse einer GOG-Studie, in der sich ein signifikanter Unterschied der Dreijahresüberlebenszeit mit 83 Prozent in der Radio-Chemo-Therapie Gruppe versus 74 Prozent in der Gruppe mit alleiniger Radiotherapie zeigte. Das verwendete Regime beinhaltete eine Cisplatin Monotherapie mit der Applikation von 40 Milligramm pro Quadratmeter Körperoberfläche einmal pro Woche. Die Kombination von 5-Fluorouracil/ Cisplatin zeigt vergleichsweise keine Überlegenheit, wobei die applizierten Cisplatin Dosen in den verwendeten Schemata geringer waren als bei einer Monotherapie (11,33,42). Die parallel durchgeführte Chemotherapie scheint dabei insbesondere einen lokalen Effekt im Sinne einer Radio-sensibilisierung hervorzurufen.

Die kombinierte Radiochemotherapie mit Cisplatin stellt im primären Therapieansatz bei kurativer Intention gegenwärtig die Therapie der Wahl des lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinoms dar. Bei Kontraindikationen gegen Cisplatin (vor allem aufgrund der Nephrotoxizität) ist alternativ auch die

Applikation von Mitomycin C (15 mg/m² i.v., Woche 1 und 6), welches insbesondere Aktivität bei hypoxischen Tumoren zeigt, möglich (40).

Im Vergleich zur alleinigen Strahlentherapie führt die Radio-Chemo-Therapie insbesondere hämatologisch und gastrointestinal zu einer erhöhten Akuttoxizität. Keys et al. berichteten über 21% hämatologische und 14% gastroenterologische Akutreaktionen des Grades 3 und 4 unter Verwendung der oben aufgeführten Radiochemotherapie im Vergleich zu 2% respektive 5% im Kontrollarm mit alleiniger Strahlentherapie. Dennoch zeigte sich in einer Metaanalyse keine statistisch signifikante Differenz hinsichtlich der Spättoxizitäten beider Modalitäten (27).

Ein insbesondere hinsichtlich des Toxizitätsprofils vieler sprechender alternativer zytostatischer Ansatz in der kombinierten Behandlung ergibt sich mit der Applikation von Vinorelbin (Navelbine®). Dieses Zytostatikum zeigte als neoadjuvante Chemotherapie Ansprechraten bis 45% (30) und eine moderate Wirksamkeit bei rezidierten oder lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinom von 48% kompletten und partiellen Remissionen im Rahmen einer Radiochemotherapie (17). Als alleinige Chemotherapie wurde immerhin noch eine Responderate von 18% (32,35) bzw. 20% stable disease erreicht (32).

Ein weiterer gewichtiger Punkt ist die Beachtung der Tumorphypoxie bzw. der Oxygenierung des zu behandelnden Tumors. Während ein niedriger Hämoglobin-Wert nur wenig Einfluss auf die Oxygenierung von Normalgewebe besitzt, hat man in den letzten Jahren gelernt, diesen nicht nur als signum mali ominis zu sehen, sondern seine Bedeutung für das Therapieansprechen zu beachten. Eine prätherapeutische Anämie korreliert mit einer ungünstigeren Prognose bezüglich des Überlebens bei Tumorpatientinnen (26,34). Kapp et al. zeigten in einer Studie mit 181 Zervixkarzinom-Patientinnen der FIGO-Stadien IB-IV, dass neben initialer Tumorgröße und Lymphknotenstatus der initiale Hämoglobin-Level ein wesentlicher prognostischer Faktor ist. Patientinnen mit initialen Hb-Leveln 11 g/dl erreichten ein krankheitsspezifisches Überleben von 27% versus 73% bei einem Hb >11 g/dl (Stad. II: 24% versus 75%, p=0.0002; Stad. III B: 15% versus 61%, p=0.001).

Aus strahlenbiologischer Sicht sind in einem hypoxischen Gewebemilieu 2–3 fach höhere Strahlendosen notwendig, um isoeffektiv zu gut oxygenierten Bedingungen zu sein. Besonders hinzuweisen ist in diesem Zusammenhang auf eine 2002 erschienene Publikation von Pearcey et al., in welcher kein signifikanter Vorteil für eine kombinierte Radio-Chemo-Therapie im Vergleich zur alleinigen Radiotherapie gesehen wurde (38). Diese führte umgehend zu zahlreichen Diskussionen. Wie die Autoren selbst jedoch schon einräumten, wurde dieses Ergebnis den schlechten Hämoglobinwerten unter Therapie zugeschrieben. So ist der negative Einfluss eines niedrigen Hb-Wertes und damit schlechteren Oxygenierung auf die Prognose der Patientinnen bekannt (47). Untersuchungen von Burri et al. (2) an 78 Patientinnen bestätigten ebenfalls einen Zusammenhang zwischen der

Überexpression von HIF-1 α als hypoxischer Marker und einem schlechteren progressionsfreien Überleben ($p=0.04$) und Gesamtüberleben ($p=0.01$). *In vitro*-Versuche zeigten zusätzlich eine Einschränkung des zytotoxischen Effektes von Cisplatin bei HeLa-Zellen unter hypoxischen Bedingungen (1).

Ähnliche Ergebnisse berichteten Dunst et al. aus einer prospektiven Studie mit 87 Zervixkarzinom-Patientinnen (FIGO-Stadium IIB-IVA) und einer definitiven kombinierten kombinierten perkutanen Strahlentherapie/intracavitären HDR-Brachytherapie. Es zeigte sich eine signifikante Erhöhung der Lokalrezidivrate bei niedrigeren Hb-Werten unter Therapie. Diese betrug 6% bei einem Hb-Wert >13 g/dl, 15% bei Hb 11-13 g/dl und bereits 67% bei einem Hb-Wert kleiner als 11 g/dl. Assoziiert war dies mit 3-Jahresüberlebensraten von 79%, 64% bzw. 32% (12).

Schlussfolgernd aus dieser und anderen Studien ist die Anämiekorrektur ein wichtiger Bestandteil einer suffizienten Therapie. Anzustreben ist dabei ein Hb-Wert >11 g/dl. Unklar ist jedoch bisher der bestmögliche Weg der Anämiekorrektur. Dabei steht die Transfusion einer Erythropoietingabe gegenüber (13). Insbesondere letztere birgt jedoch bei bisher ungeklärtem Einfluss auf vitale Tumorzellen ein gewisses Risikopotential. Schipper et al. sahen in einer prospektiven Placebo kontrollierten Doppelblindstudie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Karzinomen mit erniedrigten Hämoglobinwerten nach primärer definitiver oder adjuvanter Strahlentherapie eine Verschlechterung der lokalen Tumorkontrolle nach 2 Jahren mit 36% im Kontrollarm versus 23% bei Erythropoietingabe ($p=0.05$) bei initial hoher Tumormasse (43).

Das derzeit aus unserer Sicht am Besten unterlegte und zu favorisierende primäre Behandlungsschema sieht analog Keys et al. (28) eine perkutane Strahlentherapie kombiniert mit der einmal wöchentlichen Applikation von Cisplatin 40 mg/m² Körperoberfläche (insgesamt 6 Zyklen) vor. Dabei kommt der intrakavitären Brachytherapie besondere Bedeutung zu, da eine hinreichend hohe Dosis im zentralen Becken essentielle Voraussetzung für eine langfristige Tumorkontrolle ist.

Nicht zu unterschätzen ist ebenfalls der Einfluss der Gesamtbehandlungszeit. Wie bereits von anderen Tumorentitäten wie z.B. Kopf-Hals-Tumoren bekannt, ist auch für das Zervixkarzinom ein Einfluss der Behandlungszeit belegt. Chatani et al. zeigten in einer retrospektiven Analyse von 216 Patientinnen mit einem Zervixkarzinom im FIGO-Stadium IIB und III, welche mit einer kombinierten perkutanen Strahlentherapie/intracavitären HDR-Brachytherapie behandelt wurden, den signifikanten Einfluss der Gesamtbehandlungszeit auf die lokale Kontrolle. Dabei war diese der wichtigste Prognosefaktor mit 5-Jahres-Rezidivraten von 9% bei 35-42 Tagen, 19% bei 43-49 Tagen und 42% bei 50-62 Tagen Gesamtbehandlungszeit (4).

Versuche einer Akzelerierung der Bestrahlungsserie und damit weiteren Verkürzung der Behandlungszeit scheiterten jedoch an der erhöhten Toxizität (15, 45).

Adjuvanter Therapieansatz

Eine Verbesserung der lokalen Kontrolle durch Strahlentherapie in der adjuvanten Situation gilt als belegt (6,8-10, 25,29). Dabei konnte ein positiver Einfluss einer alleinigen postoperativen Strahlentherapie nach Wertheim-Operation auf das Gesamtüberleben bisher nicht nachgewiesen werden (8,9,25,29).

Eingesetzt wurde sie in Vergangenheit zur Verbesserung der lokalen Kontrolle bei vorliegenden Risikofaktoren wie großer Tumor (kritischer Tumordurchmesser 4 cm), $>1/3$ Stromainvasion der Zervix, positive pelvine Lymphknoten, parametran Infiltration, Lymphangiosis, hohes Grading (G3), R1- oder R2-Situationen. Da das Rezidivrisiko eben nicht allein von der Tumormasse, sondern entscheidend auch von der Invasivität und Aggressivität eines Karzinoms abhängt, empfiehlt die radio-onkologische Fachgesellschaft den Einsatz einer adjuvanten Therapie nach radikaler Operation, wenn solche Risikofaktoren vorliegen (8,9). Unbestritten ist vor allem die negative prognostische Bedeutung des Lymphknotenbefalls. Der histologische Nachweis pelviner Lymphknotenmetastasen reduziert die 5-Jahres-Überlebensrate um etwa 30% (5,7,11,16), wobei die Wahrscheinlichkeit der Lymphknotenmetastasierung mit der Tumormasse korreliert. Bereits ein befallener Lymphknoten hat eine Verkürzung der Lebenserwartung zur Folge, welche mit der Anzahl der betroffenen Lymphknoten weiter negativ beeinflusst wird. Die Zahl der befallenen pelvinen Lymphknoten ist als ein Indikator für das Auftreten von pelvinen Rezidiven und Fernmetastasen anzusehen (23). Besonders unter dem Aspekt des Ausschlusses einer bereits systemischen Dissemination erscheint auch ein prätherapeutisches PET (Positronenemissionstomographie) sinnvoll (46).

In jüngster Zeit berichteten verschiedene Autoren, dass eine postoperative Radio-Chemo-Therapie bei vorliegenden Risikofaktoren einer alleinigen Strahlentherapie deutlich überlegen ist. Dies betrifft sowohl eine signifikante Verbesserung der lokalen Kontrolle als auch des Gesamtüberlebens ähnlich dem therapeutischen Vorteil wie er in der primären Strahlentherapie gesehen wurde (11,18, 19-21,24,28,33,39,48).

Für die adjuvante Radio-Chemo-Therapie liegen derzeit die suffizientesten Daten zur Kombination 5-Fluorouracil/Cisplatin vor, welche insbesondere beim Vorliegen eines adenoiden Karzinoms eine Überlebensverlängerung zeigte (11). So berichteten Hänsgen et al. nach dem Einsatz einer adjuvanten Radio-Chemo-Therapie mit 5-Fluorouracil und Cisplatin bei Patientinnen nach Wertheim-OP von Zervixkarzinomen im Stadium FIGO IB-IIIB und vorliegenden Risikofaktoren (untersucht: Lymphknotenbefall, Lymphangiosis/Hämangiosis oder Grading 3) Überlebensraten von 88% bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 48 Monaten. Hinsichtlich der therapieassoziierten Toxizitäten der adjuvanten Behandlung wurden dabei im Wesentlichen Grad 1 und 2-Reaktionen und nur wenige Grad 3-Enteritiden und Grad 3-Leukopenien beobachtet (24). Über vergleichbare Ergebnisse berichten ebenfalls andere Autoren (36,39), wobei vor allem die hämatologischen Toxizitäten im Vordergrund stehen.

Besondere Bedeutung kommt dabei möglicherweise der applizierten Cisplatin-Gesamtdosis zu. Peters et al. konnten mit einem Kombinationsschema bestehend aus 5-Fluorouracil (1.000 mg pro Quadratmeter Körperoberfläche) und Cisplatin (70 Milligramm pro Quadratmeter Körperoberfläche) alle drei Wochen nur einen Überlebensvorteil zeigen, wenn die zwei geplanten Erhaltungstherapiezyklen ebenfalls appliziert wurden (39).

Das aus unserer Sicht entsprechend der Datenlage zu favorisierende adjuvante Behandlungsregime beinhaltet eine kombinierte Radio-Chemo-Therapie bestehend aus 5-Fluorouracil und Cisplatin. Wir applizieren dieses adaptiert an Hänsgen et al. unter Berücksichtigung einer höheren Kumulativdosis von Cisplatin im Vergleich zu Peters et al. (39) mit 5-Fluorouracil 600 mg/m² KOF Tag 1-5 als 120 Stunden Dauerinfusion und Cisplatin 20 mg/m² Tag 1-5 als 1-Stunden-Infusion in der ersten und fünften vollen Bestrahlungswoche (24). Auch unsere Erfahrungen bestätigen eine relativ gute Toleranz des verwendeten Schemas.

Procedere

Indikationsstellung

Grundlage für die Indikationsstellung und anschließenden Bestrahlungsplanung ist eine möglichst genaue Kenntnis der Tumorausbreitung sowie dessen klinischer und histologischer Aggressivität. Insbesondere im primären Therapieansatz ist die Ausschöpfung aller diagnostischen Möglichkeiten notwendig, da hier weder ein intraoperatives Staging noch die histopathologische Tumorklassifikation zu Rate gezogen werden können. Im wesentlichen entsprechen die notwendigen diagnostischen Maßnahmen denen, die der Gynäkologe zur OP-Vorbereitung benötigt.

Die gynäkologische Untersuchung mit entsprechender Dokumentation steht im Mittelpunkt. Weitere aus radioonkologischer Sicht im primären Therapieansatz zu fordernde Befunde sind:

- Histologie
- MRT Becken
- CT Abdomen
- CT Thorax
- vaginale Sonographie
- Zystoskopie
- Rektoskopie

Eine diagnostische Lymphographie ist als obsolet anzusehen. Bei unklaren Stagingbefunden sollte eine ergänzende Positronenemissionstomographie erwogen werden.

Für den adjuvanten Therapieansatz ist das Vorliegen folgender Befunde essentiell:

- Histopathologie des OP-Präparates
- OP-Bericht
- CT Abdomen
- CT Thorax

Der Strahlentherapeut kann sich anhand dieser vorliegenden Befunde ein Bild von der Ausbreitung des vorliegenden Krankheitsbildes machen und die Indikation zur adjuvanten oder primären (definitiven) Strahlentherapie stellen.

Nach Rückkopplung mit dem primär behandelnden Arzt wird anschließend die Bestrahlungsplanung eingeleitet.

Bestrahlungsplanung

Das Ziel der Bestrahlungsplanung ist eine optimale räumliche Dosisverteilung im Becken zu erreichen, um einerseits (potentiell) tumortragende Regionen mit einer ausreichenden tumoriziden Dosis zu belasten, andererseits gesundes Gewebe bestmöglich zu schonen (Minimierung oder Vermeidung von Früh- oder Spätnebenwirkungen).

Erreicht wird dies durch den Einsatz einer CT-gestützten 3D-konformierenden Bestrahlungsplanung. Hierbei werden durch den Strahlentherapeuten in den einzelnen Transversalschnitten eines eigens dafür angefertigten CT des Beckens die ROI's (regions of interest) konturiert, welche einerseits das Target (zu bestrahlendes Zielvolumen) und andererseits zu schützende (möglichst minimal zu belastende) Risikoorgane beinhalten.

Die Definition des Targets beinhaltet im primären Therapieansatz den Tumor einschließlich der potentiellen Ausbreitung zur Beckenwand und nach dorsal, das obere Scheidendrittel, den Uterus, den Blasenboden und -hinterwand sowie die regionären Lymphknoten bis in Höhe der Aortenbifurkation. Typischerweise erfolgt die Patientenlagerung in Rückenlage. Beispielhaft sind in Abbildung 1 die Lagebeziehungen einerseits des Zielvolumens (rot) und der Risikoorgane (Harnblase: gelb, Rektum: braun, Femurköpfe: grün) dreidimensional dargestellt.

Die Notwendigkeit einer prophylaktischen Mitbestrahlung der paraaortalen LK wird aufgrund der Daten der abgeschlossenen RTOG-Studie hinterfragt und gilt derzeit nur bei Lymphknotenbefall oberhalb der Kommunisgabel als indiziert (14,36).

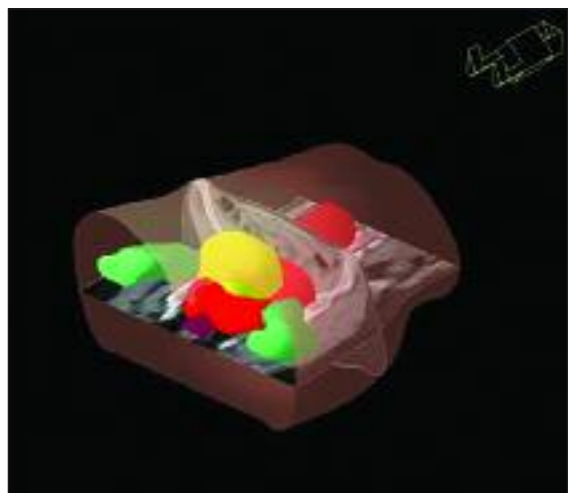


Abbildung 1. dreidimensionale Darstellung der Lagebeziehungen zwischen Zielvolumen (rot) und der Risikoorgane (Harnblase: gelb, Rektum: braun, Femurköpfe: grün) in der primären Therapieposition (Rückenlage)



Abbildung 2. dreidimensionale Darstellung der Lagebeziehungen zwischen Zielvolumen (rot) und der Risikoorgane (Harnblase: gelb, Rektum: braun, Femurköpfe: grün) in der adjuvanten Therapiesituation (Bauchlage)

In der adjuvanten (postoperativen) Situation wird das Tumorbett, die Uterusloge und der proximale Scheidenstumpf neben dem oben beschriebenen lokoregionären Lymphabfluss erfasst. Hier erfolgt die Lagerung in Bauchlage auf einer speziellen Lagerungshilfe („Lochbrett“), welches einen abdominalen Ausschnitt besitzt, um eine möglichst geringe Mitbelastung des durch die Schwerkraft nach ventral aus dem Becken herausluxierten Dünndarmes zu erreichen.

Risikoorgane im Beckenbereich, welche soweit möglich eine Toleranzdosis nicht überschreiten sollen, sind die Blase, das Rektum und die beiden Femurköpfe sowie ebenfalls das Rückenmark bei einer gegebenenfalls erforderlichen Mitbestrahlung der paraaortalen Lymphknoten. Die Abbildung 2 zeigt dreidimensional die Lagebeziehungen für diese Bestrahlungssituation.

Nach Definition dieser Strukturen werden für die einzelnen Bereiche angestrebte Dosiswerte festgelegt, anhand derer bei der physikalischen Bestrahlungsplanung eine diese berücksichtigende individuelle Feldkonfiguration errechnet wird. Üblicherweise resultiert daraus eine isozentrische

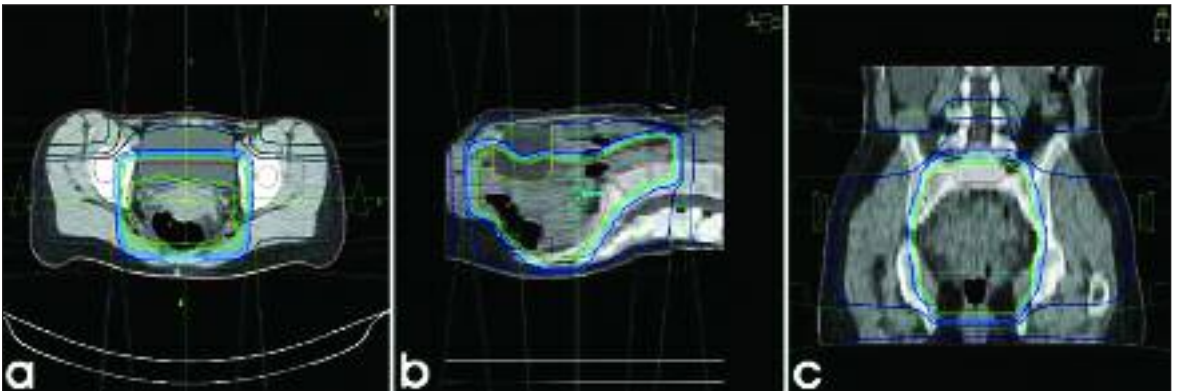


Abbildung 3. Isodosenverlauf einer isozentrischen Mehrfeldertechnik (CT-gestützte 3D-konformierende Bestrahlungsplanung) im primären Therapieansatz (Rückenlage). a) transversal; b) sagittal; c) coronar

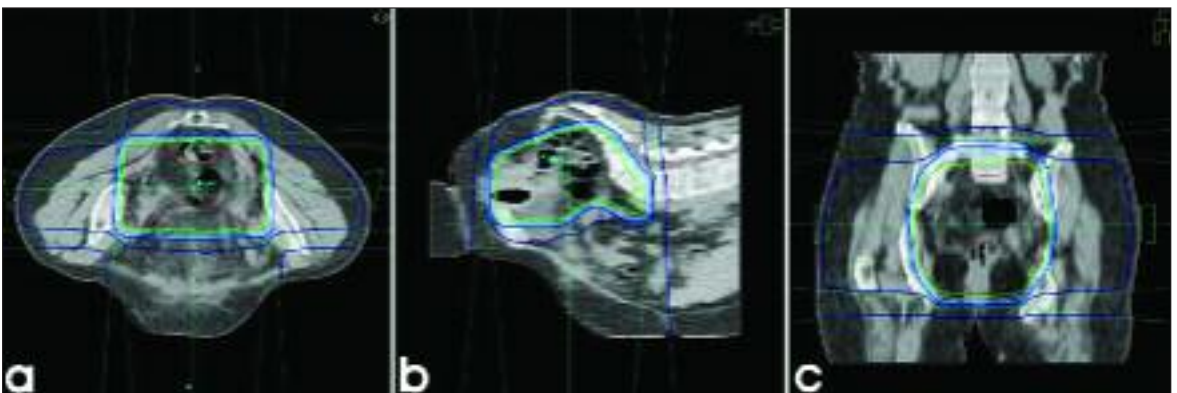


Abbildung 4. Isodosenverlauf mittels CT-gestützte 3D-konformierender Bestrahlungsplanung im adjuvanten Therapieansatz (Bauchlage). a) transversal; b) sagittal; c) coronar

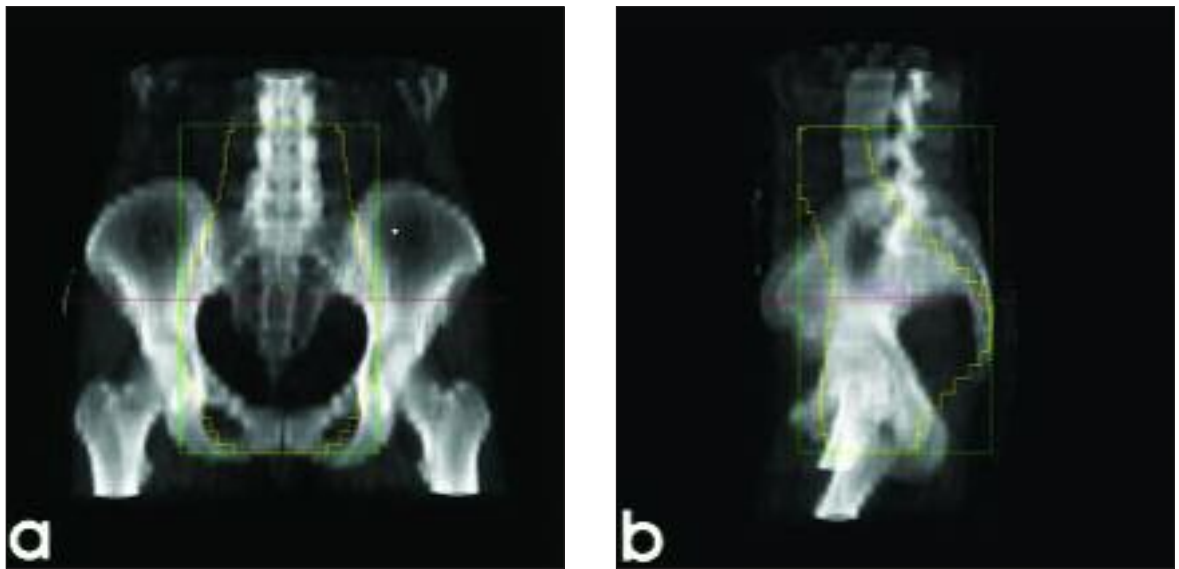


Abbildung 5. Digitale radiographische Rekonstruktionen der Bestrahlungsfelder mit MLC-Ausformung. a) 0 Grad Einstrahlwinkel; b) 90 Grad Einstrahlwinkel

Mehrfeldertechnik, welche i.d.R. 4 Einstrahlrichtungen („Becken-Box-Technik“ mit zusätzlichen Dosishomogenisierungsfeldern) beinhaltet. Die dafür typischen Isodosenverläufe sind in Abbildung 3 a-c anhand je eines Transversal-, Coronar- und Sagittalschnittes für die Primärtherapie dargestellt. Dabei liegt die Patientin in Rückenlage. Selbiges zeigt Abbildung 4 a-c für den adjuvanten Therapieansatz. Hierbei ist wie bereits beschrieben die Bauchlage anzustreben.

Ziel der Bestrahlungsplanung ist das möglichst vollständige Umschließen des Planungszielvolumens (rote Linie) durch die 95%-Isodose (grüne Linie) durch die individuell angepasste 3D-konformierende Bestrahlungstechnik.

Die standardmäßig rechteckigen Bestrahlungsfelder werden durch eigens angefertigte Bleiabsorber oder „Multileaf“-Kollimatoren (MLC) individuell ausgeformt. Dadurch gelingt es, das bestrahlte Volumen dreidimensional an das Planungszielvolumen anzupassen und Risikoorgane zu schonen.

Generell wurde durch den Einsatz der dreidimensionalen Bestrahlungsplanung das bestrahlte Volumen um den Faktor 2 verkleinert und damit die Häufigkeit und Ausmaß von Nebenwirkungen erheblich reduziert. Abbildung 5 a - b zeigt digitale Rekonstruktionen von MLC - ausgeformten Feldern in Projektion auf das Skelett-system (Abb. 5 a: 0°-Einstrahlwinkel, Abb. 5 b: 90°-Einstrahlwinkel).

Neueste Ansätze beziehen ein besonderes perkutanes Bestrahlungsverfahren – die intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) – mit ein. Bei ihr gelingt es durch zusätzliche Segmentierung der Bestrahlungsfelder in Areale

unterschiedlicher Intensitäten das Bestrahlungsvolumen noch besser dreidimensional an das eigentliche Zielvolumen anzupassen und gegebenenfalls sogar weitere Unterscheidungen der zu applizierenden Dosis in einzelnen Teilbereichen (z.B. höhere Dosen in der Primärtumorregion oder im Bereich von R1-/R2- Situationen) gleichsam miteinzuarbeiten. Kritiker dieser Methode sehen jedoch neben der besseren Schonung von Normalgeweben vor Hochdosisbereichen eine allgemein höhere Belastung der Beckengewebe mit niedrigeren Bestrahlungsdosen.

Weiterer Aspekt der Bestrahlungsplanung ist neben der örtlichen auch die zeitliche Dosisverteilung (Fraktionierung). Im Allgemeinen hat sich hier die konventionelle Fraktionierung mit einer 5 mal wöchentlichen Applikation mit Einzeldosen von 1,8 bis 2,0 Gy, insbesondere in Hinblick auf eine simultane Radio-Chemo-Therapie, als günstig erwiesen. Für alternative, insbesondere partiell hyperfraktionierte, Fraktionierungsschemata konnten keine signifikanten Verbesserungen nachgewiesen werden (49).

Besondere Bedeutung kommt im primären Therapieansatz der Planung und Durchführung der intrakavitären Brachytherapie zu. Sie ist obligater Bestandteil der Behandlung, sofern keine Kontraindikationen wie Fisteln, Blasen- oder Darminfiltration bestehen, da sie die Applikation sehr hoher Strahlendosen im Tumor ermöglicht. Die Planung der intrakavitären Therapie richtet sich im primären Therapieansatz vor allem nach der Sondierbarkeit des Zervikalkanals, welche Voraussetzung für eine Applikatoreinlage ist. Verwendet wird eine Ring-Stift-Kombination oder gegebenenfalls ein Stift zur optimalen räumlichen Dosisverteilung (Abbildung 6 Applikatoren und räumliche Dosisverteilung). In der

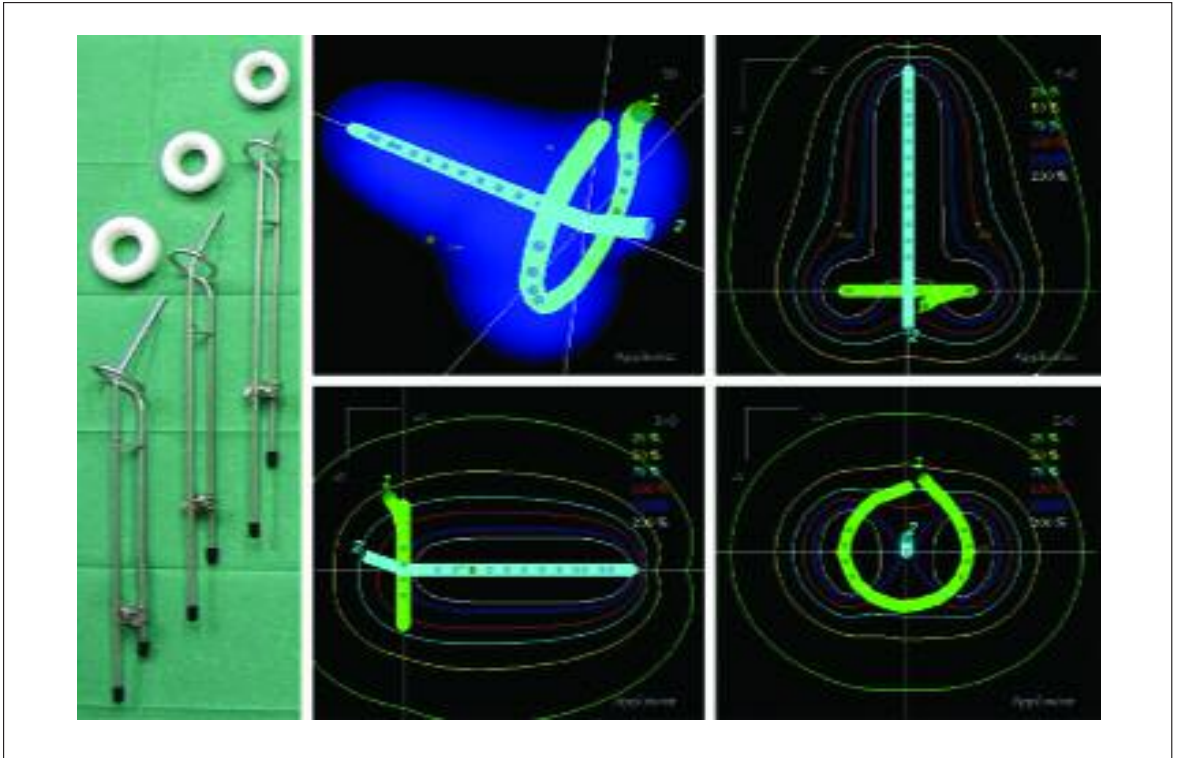


Abbildung 6. Ring-Stift-Applikatoren in verschiedenen Größen zur intrakavitären Brachytherapie (links) sowie deren Isodosenverläufe (rechts)

Regel werden 4-6 Fraktionen mit Einzeldosen von 5.0-7.5 Gy (1-2 x wöchentlich) dosiert auf den Punkt A im HDR-Verfahren (high dose rate) appliziert. Eine noch in Evaluierung stehende Möglichkeit der weiteren individuellen Anpassung der Dosisverteilung ist die MRT-gestützte Planung der Brachytherapie (22). Der hohe technische Aufwand wird durch eine weitere Minimierung von möglichen Unterdosierungen

in Tumortragenden Arealen oder Überdosierungen in Risikoorganen gerechtfertigt.

Hinsichtlich der zeitlichen Sequenz bevorzugen wir den zunächst alleinigen Beginn mit der perkutanen Bestrahlung. Oftmals ist dies ohnehin nötig, da die vom Tumor deformierte Zervix eine intrakavitäre Applikatoreinlage unmöglich macht. Im Regelfall erfolgt die HDR-

Woche 1	Woche 2	Woche 3	Woche 4	Woche 5	Woche 6
		↓	↓	↓	↓
↓ ↓ ↓ ↓ ↓	↓ ↓ ↓ ↓ ↓	↓ ↓ ↓ ↓ ↓	↓ ↓ ↓ ↓ ↓	↓ ↓ ↓ ↓ ↓	↓ ↓ ↓
Cisplatin 40 mg/m ² 1 x / Woche	Cisplatin 40 mg/m ² 1 x / Woche	Cisplatin 40 mg/m ² 1 x / Woche	Cisplatin 40 mg/m ² 1 x / Woche	Cisplatin 40 mg/m ² 1 x / Woche	Cisplatin 40 mg/m ² 1 x / Woche

Abbildung 7. Zeitlicher Ablauf der primären Radio-Chemo-Therapie:

- Behandlungszeitraum 5½ -6½ Wochen
- parallele Chemotherapie mit Cisplatin einmal wöchentlich
- Bestrahlung normalfraktioniert bis zu einer GD von 50.4 Gy (↓) + 4 x Afterloading Einzeldosis 7.5 Gy (↓) bzw. gegebenenfalls perkutaner Boostbestrahlung



Woche 1	Woche 2	Woche 3	Woche 4	Woche 5	Woche 6
↓ ↓ ↓ ↓ ↓	↓ ↓ ↓ ↓ ↓	↓ ↓ ↓ ↓ ↓	↓ ↓ ↓ ↓ ↓	↓ ↓ ↓ ↓ ↓	↓ ↓ ↓
Cisplatin 20 mg/m ² Tag 1-5				Cisplatin 20 mg/m ² Tag 1-5	
5-FU 600 mg/m ² Tag 1-5				5-FU 600 mg/m ² Tag 1-5	

Abbildung 8. Zeitlicher Ablauf der adjuvanten Radio-Chemo-Therapie:

- Behandlungszeitraum 5 1/2 Wochen
- parallele Chemotherapie mit Cisplatin/5-Fluorouracil in der 1. und 5. Bestrahlungswoche
- Bestrahlung normalfraktioniert bis zu einer GD von 50.4 Gy (↓)

Brachytherapie ab dem 2. Drittel der Perkutanbestrahlung oder nach Erreichen einer suffizienten Sondierbarkeit, gegebenenfalls sogar im Intervall. Kontraindiziert ist diese Therapieform in lokal weit fortgeschrittenen Stadien (FIGO IV A) mit bestehenden Infiltrationen der Harnblase oder des Rektums, da in diesen Fällen die Gefahr von rektal- oder zystovaginalen Fisteln nicht zu unterschätzen ist.

In diesen Fällen aber auch bei einer im Verlauf der Therapie nicht erreichten Sondierbarkeit des Zervikalkanals muss auf die intracavitäre Dosisaufsättigung durch eine Brachytherapie in Afterloading-Technik verzichtet werden. Hier setzt man die perkutane Radiatio als kleinräumige befundbezogene Dosisaufsättigung (Boost) bis zum Erreichen einer summativen Gesamtdosis von ca. 60 Gy fort. Höhere Dosen können aufgrund einer dann zu erwartenden unverhältnismäßig hohen Toxizität in den standardmäßigen Techniken nicht erreicht werden. Ein möglicher Ansatzpunkt besteht auch hier in der Verwendung der Intensitätsmodulierten Bestrahlungstechnik (IMRT).

Durchführung der Radio-Chemo-Therapie

Vor Einleitung der parallelen Chemotherapie erfolgen an unserem Zentrum standardisiert Vorbereitungsuntersuchungen, welche vor allem die potentielle Nephro- und Oto-Toxizität einer Platin-basierten Chemotherapie berücksichtigen. Dazu gehören:

- Sonographie Abdomen
- Kreatinin-clearance (gegebenenfalls seitengetrent)
- Audiometrie
- Laborparameter (Blutbild, Elektrolyte, Retentionsparameter und Leberwerte)
- EKG

Sollten sich Kontraindikationen gegen Cisplatin ergeben wird die mögliche Applikation von Mitomycin C unter besonderer Berücksichtigung der potentiellen Kardiotoxizität geprüft.

Nach Beendigung der Bestrahlungsplanung und Ausschluss eventueller Kontraindikationen gegen eine parallele Zytostatikaapplikation kann die Radio-Chemo-Therapie begonnen werden. Dies setzt in der Regel eine Hospitalisierung der Patientinnen für die Dauer der Chemotherapie voraus.

Im primären Therapieansatz ist analog Keys et al. eine Cisplatin-Monotherapie mit der Applikation von 40 mg/m² Körperoberfläche einmal wöchentlich als 1-Stunden-Infusion Therapie der ersten Wahl (28). Diese ist idealerweise insgesamt 6 mal während des Bestrahlungskurses (Tag 1,8,15,22,29 und 36) zu planen. Begleitend erhalten die Patientinnen vor allem antiemetisch wirksame Supportiva sowie aufgrund der potentiellen Nephrotoxizität ein umfassendes Infusions-programm zur forcierten Diurese. Zur besseren Übersicht ist in Abbildung 7 ein Flussschema der primären Radio-Chemo-Therapie dargestellt.



Abbildung 9. Einstellung eines rechts lateralen Bestrahlungsfeldes (270 Grad) am Linearbeschleuniger. Dieses wird durch ein Lichtfeld simuliert

Tabelle 3.		
FIGO-Stadium	primäre Therapieoption	Bemerkung
I B II A (II B)	Operation	adjuvante Radio-Chemo-Therapie bei vorliegenden Risikofaktoren: – Tumor >4 cm – >1/3 Stromainvasion – Gefäßinvasion – Lymphangiosis – Lymphknotenbefall
(II B) III A III B IV A	primäre Radio-Chemo-Therapie	gegebenenfalls neoadjuvanter Therapieansatz

Der adjuvante Therapieansatz sieht ein Kombinationsschema bestehend aus 5-Fluorouracil 600 mg/m² KOF als Dauerinfusion über 120 Stunden (Tag1-5) und Cisplatin 20 mg/m² als 1-Stunden-Infusion vor (24, 39). Dieser Zyklus wird in der 1. und 5. vollen Bestrahlungswoche (Tag 1-5 und Tag 29 bis 33) appliziert (Abbildung 8). Supportivtherapie und forcierte Diurese entsprechen denen der primären Radio-Chemo-Therapie.

Die Radiatio selbst erfolgt konventionell fraktioniert mit einer täglichen Einzeldosis von 1,8 Gy fünf mal wöchentlich bis zu einer summativen Gesamtdosis von 50,4 Gy. Daraus ergeben sich 28 Fraktionen (= Einzelsitzungen) und somit eine Therapiedauer von insgesamt ca. 5 1/2 Wochen (Abbildung 7 und 8).

Üblicherweise wird sie an einem Linearbeschleuniger mit Photonenenergien zwischen 6 und 10 MV durchgeführt. Eine „Bestrahlungssitzung“ dauert inklusive aller Positionierungs- und Richtzeiten etwa 10 bis 15 Minuten. Beispielhaft sei in Abbildung 9 die Einstellung eines rechts lateralen (270°C) Bestrahlungsfeldes dargestellt.

Geplante Dosisaufsättigungen durch die intrakavitäre Brachytherapie (Afterloading) erfolgen parallel mit der perkutanen Radiatio ab dem zweiten Drittel des Radio-Chemo-Therapie-Kurses und bedeuten somit keine Verlängerung der Gesamtbehandlungszeit. Je nach Notwendigkeit eines perkutanen Boost (bei nicht durchführbarer oder kontraindizierter intrakavitärer Brachytherapie) variiert hier die Gesamtbehandlungszeit zwischen 5 1/2 und 6 1/2 Wochen.

Erwartete Nebenwirkungen der Radio-Chemo-Therapie sind vor allem eine milde bis mäßige Darmreaktion (Absetzen von breiigen-flüssigen Stühlen) sowie eventuell eine Blasenreaktion (dysurische Beschwerden und Druckgefühl). Diese sind mit einer symptomatischen Behandlung gut zu couplieren. Das Auftreten einer Hautreaktion ist mit der heutigen (3D-konformierenden) Bestrahlungstechnik selten geworden. Hervorzuheben ist nochmals die zumeist asymp-

tomatische Blutbildeinschränkung, welche regelmäßige Blutbildkontrollen und gegebenenfalls eine Anämiekorrektur notwendig macht.

Therapiekontrolle und Nachsorge

Nach Abschluss der Radio-Chemo-Therapie werden die Patientinnen in eine regelmäßige Nachsorge entlassen, welche einerseits zur Ergebniskontrolle notwendig ist, andererseits besonderes Augenmerk auf die Prophylaxe und rechtzeitige Behandlung von bestrahlungsbedingten Nebenwirkungen legt. Die erste strahlentherapeutische Nachsorgekontrolle erfolgt etwa 6-8 Wochen nach Therapieabschluß und dient gezielt der Kontrolle des Abklingens eventueller radiogener Akutreaktionen. Zu diesem Zeitpunkt wird zur Evaluierung des Therapieansprechens ein posttherapeutisches Kontroll-Schnittbildverfahren (in der Regel eine Magnetresonanztomografie des Beckens) eingeleitet, welches aufgrund des zum Teil verzögert zu erwartenden Zellunterganges im Intervall von 3 bis 6 Monaten nach Therapieabschluss stattfinden sollte. Weitere Kontrolluntersuchungen erfolgen in regelmäßigen Abständen bzw. bei Auffälligkeiten in der klinischen Untersuchung. Besondere Aufmerksamkeit gilt hier der rechtzeitigen Entdeckung von eventuellen Rezidiven. Dies vor allem, da zentrale Lokalrezidive, teilweise noch kurativ operativ angegangen werden können. Insbesondere unter diesem Aspekt ist eine enge Kooperation zwischen den beiden Fachrichtungen Gynäkologie und Strahlentherapie sehr wertvoll und wünschenswert.

Zusammenfassung

Die Strahlentherapie des Zervixkarzinoms ist ein anerkanntes Therapieverfahren sowohl in der primären als auch adjuvanten Situation. Die Entscheidung über die für die jeweilige Patientin adäquate Therapiemodalität sollte interdisziplinär unter Einbeziehung der gynäkologischen Onkologie, der Strahlentherapie, der Anästhesiologie und der Pathologie erfolgen. Berücksichtigung finden dabei Allgemeinzustand und Lebenssituation der Patientin sowie das Stadium der Erkrankung und vorhandene Risikofaktoren.

Während in den limitierten Stadien I b und IIa (IIb) die radikale Operation angestrebt wird, ist in den höheren Stadien eine primäre Bestrahlung, welche mit einer Platinbasierten Chemotherapie kombiniert werden sollte, Therapie der Wahl.

In der postoperativen Situation ist bei vorliegenden Risikofaktoren wie Tumorgröße 4 cm, ungünstiger Tumor-Zervix-Quotient, Lymphknotenbefall, Gefäßinvasion oder Lymphangiosis carcinomatosa aufgrund der prognostisch ungünstigeren Situation eine adjuvante Radio-Chemo-Therapie indiziert (Übersicht: Tabelle 3).

Die Kombination der Strahlentherapie mit einer gleichzeitigen Cisplatin-haltigen Chemotherapie erzielt dabei sowohl bei der primären als auch in der adjuvanten Situation eine deutliche Verbesserung des Outcome der Patientinnen verglichen mit einer alleinigen Strahlentherapie, so dass diese mittlerweile als Standard gilt.



Literatur

1. Acs G, Zhang PJ, McGrath CM et al. Hypoxia-inducible erythropoietin signaling in squamous dysplasia and squamous cell carcinoma of the uterine cervix and its potential role in cervical carcinogenesis and tumor progression. *Am J Pathol* 2003;162(6):1789-806.
2. Burri P, Djonov V, Aebersold DM et al. Significant correlation of hypoxia-inducible factor-1alpha with treatment outcome in cervical cancer treated with radical radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56(2):494-501.
3. Chang TC, Lai CH, Hong JH et al. Randomized trial of neoadjuvant cisplatin, vincristine, bleomycin, and radical hysterectomy versus radiation therapy for bulky stage IB and IIA cervical cancer. *J Clin Oncol* 2000;18(8):1740-7.
4. Chatani M, Matayoshi Y, Masaki N, Inoue T. High-dose rate intracavitary irradiation for carcinoma of the uterine cervix. *Strahlenther Onkol* 1997;173:379-84.
5. Chatani M, Nose T, Masaki N, Inoue T. Adjuvant radiotherapy after radical hysterectomy of the cervical cancer. Prognostic factors and complications. *Strahlenther Onkol* 1998;174:504-9.
6. Choi DH, Kim ES, Huh SJ. Extent of disease and results of adjuvant radiotherapy after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy in the treatment of stage IB, IIA and IIB cervical carcinoma. *Int J Clin Oncol* 1999;4:289-94.
7. Delgado G. Lymphovascular space involvement in cervical cancer: an independent risk. *Gynecol Oncol* 1998;86:219.
8. Deutsche Krebsgesellschaft (2002) Kurzgefaste interdisziplinäre Leitlinien. Diagnose und Therapie maligner Erkrankungen. 3. Auflage. Th. Junginger (Hrsg.) W. Zuckschwerdt Verlag, München Bern Wien New York 2002.
9. Deutsche Krebsgesellschaft. Interdisziplinäre S 2-Leitlinie für die Diagnostik und Therapie des Zervixkarzinoms 2004.
10. Dunst J, Hänsgen G. Radio- und Radiochemotherapie beim Zervixkarzinom. *Onkologe* 2001;7:854-63.
11. Dunst J, Hänsgen G. Simultaneous radiochemotherapy in cervical cancer: recommendations for chemotherapy. *Strahlenther Onkol* 2001;177(12): 635-40.
12. Dunst J, Kührt T, Strauss HG et al. Anemia in cervical cancers: Impact on survival, patterns of relapse, and association with hypoxia and angiogenesis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56(3):778-87.
13. Dunst J. Management of Anemia in Patients Undergoing Curative Radiotherapy. *Strahlenther Onkol* 2004;180(11):671-81.
14. Eifel PJ, Winter K, Morris M et al. Pelvic irradiation with concurrent chemotherapy versus pelvic and paraaortic irradiation for high-risk cervical cancer: an update of radiation therapy oncology group trial (RTOG) 90-01. *J Clin Oncol* 2004;22:872-80.
15. Erridge SC, Kerr GR, Downing D et al. The effect of overall treatment time on the survival and toxicity of radical radiotherapy for cervical carcinoma. *Radiother Oncol* 2002;63:59-66.
16. Frigerio L, Mariani A, Gandini L et al. Prognostic factors in patients with locally advanced cervical cancer treated with radical hysterectomy and adjuvant radiotherapy. *Int Surg* 1998;83(3):265-70.
17. Gebbia V, Caruso M, Testa A et al. Vinorelbine and cisplatin for the treatment of recurrent and/or metastatic carcinoma of the uterine cervix. *Oncology* 2002;63(1):31-7.
18. Green J, Kirwan J, Tierney J et al. Concomitant chemotherapy and radiation therapy for cancer of the uterine cervix. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(4): CD002225. Review.
19. Haie-Meder C, Fervers B, Chauvergne J et al. Standards, options and recommendations: concomitant radiochemotherapy for cancer of the cervix: a critical analysis of the literature and update of SOR. *Bull Cancer* 1999;86(10):829-41.
20. Haie-Meder C, Fervers B, Chauvergne J et al. Concomitant radiochemotherapy for cancer of the cervix: critical analysis based on the Standards, Options and Recommendations methodology. *Cancer Radiother* 2000;4(1):60-75.
21. Haie-Meder C, Lhomme C, de Crevoisier R et al. Concomitant radiochemotherapy in cancer of the cervix uteri: modifications of the standards. *Cancer Radiother* 2000;4(1):134-40.
22. Haie-Meder C, Potter R, Van Limbergen E et al. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (I): concepts and terms in 3D image based 3D treatment planning in cervix cancer brachytherapy with emphasis on MRI assessment of GTV and CTV. *Radiother Oncol*. 2005;74(3):235-45.
23. Hänsgen G, Dunst J. Adjuvante Radio- und Chemotherapie beim Zervixkarzinom. *Zentralbl Gynkol* 2001;123:280-5.
24. Hänsgen G, Kührt T, Pigorsch S et al. Adjuvant simultaneous radiochemotherapy after operated uterine cervix carcinoma in high risk situation. Results of a pilot study. *Strahlenther Onkol* 2002;178(2):71-7.
25. Hong JH, Tsai CS, Lai CH et al. Postoperative low-pelvic irradiation for stage I-IIA cervical cancer patients with risk factors other than pelvic lymph node metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53(5):1284-90.
26. Kapp KS, Stuecklschweiger GF, Kapp DS et al. Prognostic factors in patients with carcinoma of the uterine cervix treated with external beam irradiation and IR-192 high-dose-rate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42(3):531-40.
27. Kirwan JM, Symonds P, Green JA et al. A systematic review of acute and late toxicity of concomitant chemoradiation for cervical cancer. *Radiotherapy and Oncology* 2003;68:217-26.
28. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB et al. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage Ib cervical carcinoma. *New Engl J Med* 1999;340:1154-61.
29. Kurzgefaste interdisziplinäre AGO-Leitlinien für die Diagnostik und Therapie des Zervixkarzinoms. *Zentralbl Gynakol* 2001;123:292-8.
30. Lacava JA, Leone BA, Machiavelli M et al. Vinorelbine as neoadjuvant chemotherapy in advanced cervical carcinoma. *J Clin Oncol* 1997;15:604-9.
31. Landoni F, Maneo A, Colombo A et al. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. *Lancet* 1997;350(9077):535-40.
32. Lhomme C, Vermorken JB, Mickiewicz E et al. Phase II trial of vinorelbine in patients with advanced and/or recurrent cervical carcinoma: an EORTC Gynecological Cancer Cooperative Group Study. *Eur J Cancer* 36:194-9.
33. Lukka H, Hirte H, Fyles A et al. Concurrent cisplatin-based chemotherapy plus radiotherapy for cervical cancer - a meta-analysis. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2002;14(3):203-12.
34. Manegold C. The causes and prognostic significance of low hemoglobin levels in tumor patients. *Strahlenther Onkol* 1998;174(4):17-9.
35. Morris M, Brader KR, Levenback C et al. Phase II study of vinorelbine in advanced and recurrent squamous cell carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol* 1998;16(3):1094-8.
36. Morris M, Eifel PJ, Lu J et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med* 1999;340(15):1137-43.
37. NCI Issues Clinical Announcement on Cervical Cancer. *Chemotherapy Plus Radiation Improves Survival*. <http://www.cancer.gov/newscenter/cervicalcancer> 1999.
38. Pearcey R, Brundage M, Drouin P et al. Phase III Trial Comparing Radical Radiotherapy With and Without Cisplatin Chemotherapy in Patients With Advanced Squamous Cell Cancer of the Cervix. *J Clin Oncol* 2002;20(4):966-72.
39. Peters WA, Liu PY, Barrett RJ et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 2000;18(8):1606-13.
40. Roberts KB, Urdaneta N, Vera R et al. Interim results of a randomized trial of mitomycin C as an adjunct to radical radiotherapy in the treatment of locally advanced squamous-cell carcinoma of the cervix. *Int J Cancer* 2000;90(4):206-23.
41. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 1999;340(15):1144-53.
42. Rose PG. Combined-modality therapy of locally advanced cervical cancer. *J Clin Oncol* 2003;21(10):211-7.
43. Schipper J, Henke M. Erythropoietin in patients with head and neck carcinomas? *Laryngorhinotologie* 2004;83(5):292-7.
44. Sehoul J, Lichtenecker W. Chemotherapien in der Gynäkologischen Onkologie Update 2002/03. Mit den wichtigsten Ergebnissen des 38. Kongresses der American Society of Clinical Oncology (ASCO), akademos-Wissenschaftsverlag, Hamburg 2002;121-39.
45. Serkies K, Kobierska A, Konopa K et al. The feasibility study on continuous 7-day-a-week external beam irradiation in locally advanced cervical cancer: a report on acute toxicity *Radiother Oncol* 2001;61:197-202.
46. Singh AK, Grigsby PW, Dehdashti F et al. FDG-PET lymph node staging and survival of patients with FIGO stage IIIB cervical carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56(2):489-93.
47. Sundfor K, Lyng H, Trope CG, Rofstad EK. Treatment outcome in advanced squamous cell carcinoma of the uterine cervix: relationships to pretreatment tumor oxygenation and vascularization. *Radiother Oncol* 2000;54(2):101-7.
48. Tewari KS, DiSaia PJ. Radiation therapy for gynecologic cancer. *J Obstet. Gynaecol Res* 2002;28(3):123-40.
49. Thomas G, Dembo A, Ackerman I et al. A randomized trial of standard versus partially hyperfractionated radiation with or without concurrent 5-fluorouracil in locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1998;69(2):137-45.
50. Whitney CW, Sause W, Bundy BN et al. Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1999;17(5):1339-48.