

Katja Nicole Kieß
Dr.med.

Simultane Radio-Chemotherapie mit Cisplatin / Folinsäure / 5 - Fluorouracil bei Patientinnen mit nicht vorbehandeltem Zervixkarzinom des Stadiums IIb - IVa

Geboren am 21.02.1970 in Ludwigshafen
Reifeprüfung am 20.05.1989 in Lampertheim
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1989 bis WS 1995
Physikum am 15.08.1991 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr in Südafrika, Tygerberg Hospital
Staatsexamen am 14.11.1995 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Radiologie
Doktorvater: Prof. Dr. med. D.v. Fournier

Das Zervixkarzinom stellt, trotz insgesamt rückläufiger Tendenzen, den fünft-häufigsten Tumor weltweit und den zweit-häufigsten Tumor der Frau dar und ist mit 40 % der häufigste Genitalkrebs der Frau in den westlichen Ländern.

Das Gesamtüberleben aller Patientinnen mit einem Zervixkarzinom lag in den letzten Jahren relativ konstant bei 40% 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit, da die Behandlung der fortgeschrittenen, inoperablen Tumore unbefriedigend blieb. Seit zwanzig Jahren ist die kombinierte Strahlentherapie die Standardbehandlung der Tumorstadien IIb - IVa (nach FIGO), die, trotz Einführung moderner Techniken, keine Verhinderung der systemischen Ausbreitung und Verbesserung der Überlebenschancen ermöglichte.

Ziel dieser Arbeit war die Prüfung einer simultanen Radio-Chemotherapie mit Cisplatin, 5-Fluorouracil und Folinsäure auf Toxizität, antineoplastisches Ansprechen, rezidivfreies und gesamtes Überleben im Sinne einer Optimierung der Behandlung des fortgeschrittenen Zervixkarzinoms.

23 Patientinnen wurden zwischen 1991 - 1995, nach Erfüllung der Selektionskriterien, mit einer simultanen Radio-Chemotherapie aus 4 Zyklen Cisplatin (25mg/m²), Folinsäure (2x 200mg/m²) und 5-FU (400mg/m²) an Tagen 1 - 3 (Wiederholung Tag 29), simultan zu einer perkutanen Radiatio mit 45 Gy (1,8Gy/d), behandelt. Bei Bedarf folgte eine parametranne Boostbestrahlung bzw. eine Ausweitung des Bestrahlungsfeldes auf die Paraaortalregion parallel zu 4 intrakavitären Kontaktbestrahlungen mit 6 Gy - 7,5 Gy an Punkt A.

Diesen Patientinnen wurden zwei weitere Gruppen aus Heidelberg im Detail gegenübergestellt. 14 Patientinnen waren zwischen 1989 - 1991 mit einer simultanen Radio-Chemotherapie mit Cisplatin und 5-FU nach einem Induktionszyklus behandelt worden; 24 Frauen, die, auf Grund von Risikofaktoren, keine Chemotherapie erhalten hatten, waren mit einer standardisierten kombinierten Strahlentherapie behandelt worden.

Es kam während der Behandlung der 23 Studienpatientinnen bei 56% der Frauen zu einer therapiebedingten Toxizität des WHO-Grades 3, sowie bei 39% zu Therapieunterbrechungen und bei 47,8% zum Abbruch eines Therapieteils. Es traten jedoch keine höhergradigen Nebenwirkungen oder therapiebedingte Todesfälle auf.

Das Tumorausprechen nach der Therapie betrug insgesamt 95,7%, davon waren 87% komplette und 8,7% partielle Remissionen, eine Patientin erfüllte die Beurteilungskriterien

nicht. Auf die einzelnen Tumorstadien bezogen, bedeutete dies 100% CR in Stadium IIb, 80% in Stadium IIIa, 86,7% in Stadium IIIb und 100% in Stadium IVa.

Nach einer Beobachtungszeit von 8 - 54 Monaten, lebten 68,2% der Patientinnen ohne Fortschreiten der Krankheit, bei 31,8% kam es zu einer Progression innerhalb von 2 - 27 Monaten nach Therapieende, die sich mit einer Rate von 8,7% als Lokalrezidive, mit 4,3% als Fernmetastasen und mit 17,4% als Kombination aus lokaler und systemischer Progression zeigte.

Die Gesamtüberlebenszeit lag zwischen 8 - 54 Monaten, mit einem Mittelwert von 30 Monaten nach Therapiebeginn. Nach dem ersten Jahr waren insgesamt noch 90,6% der Patientinnen am Leben, nach weiteren 12 Monaten noch 76% (n. Kaplan-Meier). Eine Beurteilung über die ersten zwei Jahre hinaus war auf Grund von zu kurzen Beobachtungszeiten einiger Patientinnen nicht sinnvoll.

Es kam zu detaillierten Vergleichen dieser Ergebnisse mit den oben erwähnten Patientinnen, sowie einer Gegenüberstellung aller Heidelberger Patientinnen mit einem fortgeschrittenen Zervixkarzinom (37 simultan behandelte + 24 bestrahlte Risikopatientinnen + 1 sequentiell behandelte Frau) aus den Jahren 1989 - 1995 gegenüber allen Patientinnen zwischen 1982 - 1986, die die selben Kriterien erfüllten (62 mit kombinierter Strahlentherapie behandelte Frauen).

Sowohl die Resultate dieser Gegenüberstellungen, als auch Vergleiche zu Studien, die in der Literatur veröffentlicht wurden, zeigten, daß sich diese Arbeit, sowohl was das lokale Tumoransprechen, als auch die Rate der Progressionen, die Zeitspanne zum Auftreten einer Progression und die Gesamtüberlebensrate betrifft, im Bereich der oberen Ergebnisse einreihen kann.

Eine simultane, kombinierte Radio-Chemotherapie mit Cisplatin, Folinsäure und 5-FU scheint, bei fortgeschrittenen Zervixkarzinomen, trotz einer deutlichen Rate an therapiebedingten Toxizitäten, vielversprechend in Bezug auf das Tumoransprechen, durch seine hohe Rate an kompletten Remissionen, sowie auf die Verlängerung des rezidivfreien Lebens und des Gesamtüberlebens.

Dieses Therapiekonzept sollte in großen, randomisierten Studien validiert werden.