

Maxim Turovets  
Dr.med.

## Zum aktuellen Stellenwert der Chemotherapie von primären und fortgeschrittenen Zervixkarzinomen. Erfahrungen aus der Universitäts-Frauenklinik Heidelberg.

Geboren am 26.01.1973 in Moskau  
Staatsexamen am 13.05.1998 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Frauenheilkunde  
Doktormutter: Frau Prof. Dr.med. E.-M. Grischke

Das invasive Zervixkarzinom stellt immer noch ein großes medizinisches Problem dar und beinhaltet viele therapeutische Herausforderungen. Trotz optimaler Früherkennbarkeit durch einfache Methoden der Zervixzytologie und Möglichkeit der suffizienter Therapie präinvasiver Stadien sterben weltweit etwa 350000 Frauen pro Jahr am Zervixkarzinom. Die besonders hohe Inzidenz der Erkrankung findet sich in den Ländern mit einem niedrigen Standard der medizinischen Versorgung und als Folge fehlender Krebsvorsorge. In den entwickelten Weltregionen sank zwar die Inzidenz und Mortalität des Zervixkarzinoms in den letzten 20 Jahren drastisch ab, es erkranken und sterben trotzdem noch Tausende von Patientinnen jährlich an der Erkrankung. Durch die fehlende Bereitschaft und falsch negative Ergebnisse der Zervixabstriche liegt die Inzidenz des Zervixkarzinom in der Bundesrepublik Deutschland bei über 6000 Patientinnen. Die seit Jahrzehnten standardisierten Methoden der operativen und aktinischen Therapie garantieren eine durchschnittliche 5-Jahresüberlebensrate von etwa 60%. Die Erfolge der Behandlung haben sich in den letzten 4-5 Dekaden leider nicht gebessert. Besondere Schwierigkeiten bereiten inoperable Erkrankungen, sowie Karzinome mit einem ungünstigen patho-histologischen Profil und hohem Rezidivierungspotential. Ein Ausweg aus dieser Situation scheint im Einsatz der systemischen Chemotherapie zu sein. Bisher erfolgte Chemotherapie nur auf empirischer Basis. Definitive Aussagen über die Überlebensvorteile für die betroffenen Patientinnen wurde nicht gemacht.

An der Universitätsfrauenklinik Heidelberg verwendet man seit Mitte 80er Jahren zur Behandlung des primären Zervixkarzinoms, sowie adjuvant postoperativ eine Kombination von Cisplatin ( 20 mg i.v Tag 1-5) und 5-Fluorouracil ( 1g i.v. in 24 h) in 29- tägigen Abständen. Appliziert werden 3 bis 6 Zyklen. Die ersten Auswertungen dieser Therapie wurden bereits 1990 von Kaufmann und Schönig unternommen und zeigten ermutigende Ergebnisse.

In der vorliegenden Arbeit sind Daten von 58 Patientinnen analysiert, die im Zeitraum 1990-1998 einer primären, adjuvanten oder palliativen systemischen Chemotherapie unterzogen wurden. Evaluiert wurden Ansprechen des Zervixkarzinoms auf die zugeführte Therapie, onkologische Zielgrößen wie beobachtete und kumulative Überlebensraten und krankheitsfreiem Intervall nach der Therapie, sowie mögliche Zusammenhänge zwischen den histo-pathologischen und individuellen Prognosefaktoren und onkologischen Zielgrößen.

In der ersten Gruppe (n=25) wurden Patientinnen mit primären inoperablen Zervixkarzinom im Stadium IIB bis IVA therapiert. Die Behandlung bestand in 12 Fällen in einer sequentiellen und 13 Fällen in einer simultanen Radiochemotherapie. Die Ansprechrate lag bei 88 %, davon 40 % komplette Remissionen und 48 % partielle Remissionen. Zwei Patientinnen wurde nach Abschluß der primären Therapie erfolgreich operiert. Bei den Beobachtungszeiten zwischen 9 und 58 Monaten lag das Gesamtüberleben (OAS) bei 19 Monaten, das rezidivfreie Intervall (DFI) betrug 14 Monate. 20 Patientinnen lebten zum Zeitpunkt der Auswertung. Die kumulativen Überlebenszeiten mit 94 % für das erste und 56% für das dritte Jahr sind deutlich besser als in den vergleichbaren Patientenkollektiven. Die Resultate der ersten Auswertung des ersten Patientinnenkollektivs zeigten annähernd ähnlich gute Ergebnisse mit 38 % kompletter und 42 % partieller Remissionen und 62%

lebender Patientinnen in den 18 Monaten der Beobachtungszeit. Ein signifikanter Unterschied zwischen den simultanen und sequentiellen Gaben konnte bei kleinen Fallzahlen nicht festgestellt werden. Die kombinierte Behandlung wurde insgesamt relativ gut vertragen und wurde in keinem Falle auf Grund von Nebenwirkungen abgebrochen.

21 Patientinnen operierte Patientinnen mit einem ungünstigem patho-histologischem Tumorprofil eines *high-risk* Karzinoms erhielten eine systemischen Chemotherapie in Verbindung mit Bestrahlung. Bei allen Patientinnen war die Erkrankung postoperativ makroskopisch nicht evident. Bei den Beobachtungszeiten zwischen 3 und 72 Monaten betrug mediane Überlebenszeit 31 Monate (OAS). 6 Patientinnen bekamen Rezidive, median nach 24 Monaten (DFI). In diesem Falle war die Zeit bis zum Tode 7 Monate (TTD). Die kumulativen Überlebensstatistiken mit 90 % für das erste Jahr und 73 % für das dritte Jahr sprechen ebenfalls für die Vorteile der adjuvanten Chemotherapie. Die mittlere Überlebenszeit bei den Patientinnen aus den Jahren 1985-1990 betrug 28 Monate. Die durchgeführte Behandlung wurde auch in dieser Gruppe im Bezug auf akute und kumulative Toxizität gut toleriert.

In die letzte Gruppe wurden Patientinnen (n=12) mit Lokalrezidiven und/oder Fernmetastasen eingeschlossen. 62,5 % der Lokalrezidive sprachen auf die Behandlung an, darunter 25 % kompletter Remissionen und 37,5 % partieller Remissionen. Die Fernmetastasen zeigten in nur 25 % eine teilweise Rückbildung (PR). Die Überlebenszeit seit Diagnose eines Rezidivs betrug 18 Monate (OAS). Die Therapie versagte im Schnitt nach 16 Monaten (DFI). Bei kürzeren Beobachtungszeiten errechneten Kaufmann und Schönig für die erste Kohorte OAS von 9,5 Monate. Bei sehr kleinen Fallzahlen nehmen wir von einer definitiven Beurteilung der Resultate in diesem Falle Abstand. Zwar war die Verträglichkeit der Präparate befriedigend, ist es fraglich, ob Patientinnen, insbesondere mit der metastasierenden Erkrankung von der Therapie profitieren.

Auf dem Hintergrund der internationalen Studien und bei eigenen positiven Ergebnissen mit der primären Polychemotherapie mit Cisplatin und 5-Fluorouracil in Kombination mit Radiatio ist davon auszugehen, daß Patientinnen mit inoperablen Zervixkarzinom von dieser Behandlung mehr profitieren als von alleiniger Bestrahlung. Es ist jedoch noch nicht ganz evident, welche Vorteile eine Polychemotherapie z.B. auch mit 5-Fluorouracil gegenüber der Monochemotherapie mit Cisplatin bietet. Ferner bleibt es noch zu klären, in welcher Dosis Zytostatika appliziert werden sollen, und ob eine Verringerung der Cisplatin-Dosis durch Gabe von zusätzlichen Substanzen ohne gleichzeitige Zunahme der Toxizität kompensiert werden kann.

Bei der adjuvanten postoperativen Chemotherapie der *high-risk* Zervixkarzinome ist die Situation immer noch nicht eindeutig geklärt. Es ist aber zu vermuten, daß auf Grund der guten Ergebnisse bei der primären Behandlung, Patientinnen auch von der postoperativen systemischen Therapie profitieren. Die kumulativen Überlebenszeiten in unsere Studie sprechen ebenfalls dafür.

In der palliativen Situation muß in jedem Falle eine individuelle Entscheidung getroffen werden. Hier sollte Chemotherapie als *ultima ratio* eingesetzt werden, wenn eine operative Sanierung oder Bestrahlung nicht möglich sind.