

Aus der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Marek Zygmunt)
der Universitätsmedizin der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald

**Simultane Radiochemotherapie mit Operationsoption bei inoperablen
Zervixkarzinomen der Stadien IIB und IIIB**

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung des akademischen
Grades
Doktor der Medizin
(Dr. med.)
der
Universitätsmedizin
der
Ernst-Moritz-Arndt-Universität
Greifswald
2014

vorgelegt von: Vivien Großkopf
geboren am: 27.10.1981
in: Berlin

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reiner Biffar

1. Gutachter: PD Dr. med. Dominique Könsgen-Mustea

2. Gutachter: Prof. Dr. med. Toralf Reimer

Ort, Raum: Greifswald, Seminarraum N0.03 der Klinik für Frauenheilkunde

Tag der Disputation: 16. Juli 2014

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	5
1. Einleitung	7
1.1. Das Zervixkarzinom.....	7
1.2. Forschungsstand und Gegenstand der Untersuchung.....	15
2. Patientinnen und Methoden.....	24
2.1. Patientinnenkollektiv.....	24
2.2. Studienablauf.....	25
2.3. Zielsetzung	28
2.4. Therapieschemata.....	32
2.4.1. Chemotherapie	32
2.4.2. Strahlentherapie	33
2.4.3. Supportive Therapie.....	34
2.4.4. Operation.....	35
2.5. Dokumentation.....	36
2.6. Statistik.....	36
3. Ergebnisse	37
3.1. Charakterisierung des Gesamtkollektivs	37
3.1.1. Erkrankungsalter	37
3.1.2. FIGO–Stadium.....	37
3.1.3. Histologie	38
3.1.4. Differenzierungsgrad	38
3.1.5. Symptomatik	39
3.1.6. TumorgroÙe.....	40
3.2. Therapiebeschreibung	40
3.3. Therapieansprechen.....	45
3.3.1. Remissionsgrad und Remissionsrate.....	45
3.3.2. Operabilität.....	47
3.3.3. Lymphknotenstatus	48
3.3.4. Histopathologischer Tumornachweis.....	49
3.3.5. Tumormarker	50
3.4. Toxizität	50
3.4.1. Hämatologische Toxizität	50
3.4.2. Nicht-hämatologische Toxizität.....	55
3.5. Lebensqualität unter der Therapie.....	61
3.6. Überlebensanalyse.....	61
3.6.1. Mediane behandlungsfreie Zeit bis zum Therapieversagen und rezidivfreies Überleben bis 2 Jahre nach Therapiebeginn	61
3.6.2. Gesamtüberleben.....	64
4. Diskussion	72
5. Zusammenfassung.....	94
6. Literaturverzeichnis.....	96

Tabellenverzeichnis.....	105
Abbildungsverzeichnis	106
Eidesstattliche Erklärung.....	107
Danksagung	108

Abkürzungsverzeichnis

5-HT ₃	5-Hydroxytryptamin
Abb.	Abbildung
AIO	Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie
ALAT	Alanin-Aminotransferase
AP	Alkalische Phosphatase
ASAT	Aspartat-Aminotransferase
AUC	area under the curve
CA-125	cancer antigen 125
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CIN	cervical intraepithelial neoplasia
CR	complete remission
CT	Computertomographie/ Computertomogramm
CTC	Common Toxicity Criteria
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DNA	deoxyribonucleic acid
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EKG	Elektrokardiogramm
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
FDG-PET	Fluordesoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomographie
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
G1-G3	histopathologisches Grading 1 bis 3
G-CSF	Granulocyte-Colony-Stimulating Factor
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
Gpt/l	Gigapartikel pro Liter
Gy	Gray
Gy/A	Gray im Punkt A
HDR	high dose rate
HPV	Humane Papillomaviren
ICRU	International Commission on Radiation Units & Measurements
i.v.	intravenös
LK	Lymphknoten
MeV	Mega-Elektronenvolt
MRT	Magnetresonanztomographie/ Magnetresonanztomogramm
NaCl	Natriumchlorid
NC	no change

Nr.	Nummer
NYHA	New York Heart Association
p	probability-value
Pap	Klassifikation nach Papanicolaou
PD	progressive disease
PR	partial remission
PTT	partial thromboplastin time
QLG	Quality of Life Group
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire Core 30
R1	mikroskopisch sichtbare Tumorreste am Resektionsrand
SAE	serious adverse event
s.c.	subcutan
SCC	Squamous Cell Carcinoma Antigen
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
STIKO	Ständige Impfkommission
TNM	Tumorklassifikation (englisch: tumor, node, metastasis)
vs.	versus
WHO	World Health Organization

1. Einleitung

1.1. Das Zervixkarzinom

Epidemiologie

Das Zervixkarzinom ist die vierthäufigste Tumorerkrankung des weiblichen Genitaltraktes, an der in Deutschland im Jahre 2008 ca. 4.880 Frauen erkrankten und 1.596 Frauen verstarben [7, 49].

Im Jahre 2002 lag die Inzidenzrate bei 13,3 Erkrankungsfällen je 100.000 Einwohnerinnen, was einem Anteil von 3,2 % an allen Krebsneuerkrankungen und der zehnthäufigsten malignen Erkrankung bei Frauen entsprach [42]. Im Jahre 2008 fiel die Inzidenzrate in Deutschland auf 11,6 erkrankte Frauen je 100.000 Einwohnerinnen ab [49].

Im Gegensatz zum Endometrium- und Ovarialkarzinom erkrankten an einem Zervixkarzinom häufiger jüngere Frauen [42], das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 52 Jahren [49]. In Deutschland liegt die höchste Inzidenz zwischen dem 40. und dem 49. Lebensjahr [49].

Im europäischen Vergleich liegt die Inzidenzrate des Zervixkarzinoms in Deutschland im Mittelfeld [42]. Basierend auf einer Globocan-Schätzung der International Agency for Research on Cancer traten weltweit im Jahre 2008 etwa 530.000 neue Erkrankungsfälle und etwa 275.000 Sterbefälle auf, davon mehr als 85 % in Entwicklungsländern [26]. Im weltweiten Vergleich sind die höchsten Inzidenzraten im östlichen, westlichen und südlichen Afrika, sowie in Süd- und Zentralasien, Südamerika und Zentralafrika zu finden [26]. In Westasien, Nordamerika und Australien/ Neuseeland ist die Inzidenzrate am niedrigsten [26].

Seit der Einführung des gesetzlichen Früherkennungsprogrammes im Jahre 1971 sind die Inzidenz und die Mortalität des Zervixkarzinoms deutlich rückläufig [42]. Seitdem haben alle Frauen ab dem 20. Lebensjahr einmal jährlich Anspruch auf die Durchführung eines zytologischen Abstriches der Cervix uteri [42]. Dadurch wurde die klinische Diagnosestellung vor allem von Krebsvorstufen und Frühformen des Zervixkarzinoms verbessert [42]. Während bis Mitte der 1980er Jahre eine deutlich rückläufige Tendenz an Neuerkrankungen zu verzeichnen war, ist seitdem nur noch eine

geringfügige Abnahme der Inzidenz, jedoch weiterhin ein deutlicher Rückgang der Sterblichkeit, zu beobachten [42, 49].

In ca. 80 % der Fälle liegt histologisch ein Plattenepithelkarzinom und in ca. 5 - 15 % der Fälle ein Adenokarzinom vor [41, 43]. Andere histologische Tumortypen treten selten auf [41, 43]. Das Wachstum des Karzinoms bzw. von Karzinomvorstufen erfolgt ausgehend von der Transformationszone zwischen dem Zylinderepithel der Endozervix und dem Plattenepithel der Ektozervix [43, 69].

Ätiologie und Prävention

Der ätiologisch bedeutsamste Risikofaktor für die Entstehung eines Zervixkarzinoms ist die Infektion mit humanen Papillomaviren (HPV), welche bei 90 % bis 95 % der erkrankten Patientinnen nachgewiesen werden können [42, 66]. Dabei spielen für das Zervixkarzinom vor allem die high-risk humanen Papillomaviren, nämlich die HPV-Typen 16, 18, 31, 33, 45, 51, 52 und 56 eine Rolle [41, 80]. Weitere, die Krebsentstehung begünstigende Faktoren sind häufig wechselnde Geschlechtspartner, Nikotinkonsum, die Langzeiteinnahme oraler Kontrazeptiva, zusätzliche Genitalinfektionen mit sexuell übertragbaren Erregern, wie z. B. Chlamydien oder Herpes simplex Viren und eine erworbene Immunschwäche [60].

Die Primärprävention des Zervixkarzinoms umfasst vor allem eine Verminderung der vermeidbaren Risiken. Hiermit ist in erster Linie die Verwendung von Kondomen zum Schutz vor Geschlechtskrankheiten bzw. im Hinblick auf das Zervixkarzinom vor allem zum Schutz vor einer HPV-Infektion gemeint [41, 42].

Von der Ständigen Impfkommission (STIKO) des Robert Koch-Institutes wird seit März 2007 eine Impfung gegen humane Papillomaviren für Mädchen zwischen 12 und 17 Jahren empfohlen [85]. Zur Verfügung stehen hierfür die 2006 und 2007 zugelassenen Impfstoffe Gardasil® bzw. Cervarix® [85]. Beide Impfstoffe wurden zur Prävention einer Infektion durch die onkogenen HPV-Typen 16 und 18 und Gardasil® mit zusätzlichem Schutz vor einer Infektion durch die Kondylome verursachenden HPV-Typen 6 und 11 entwickelt [85]. In den Impfstudien wurde eine Effektivität von 99 % bzw. 100 % bezüglich der Verhinderung einer HPV 16 oder HPV 18 assoziierten zervikalen intraepithelialen Neoplasie (CIN) II bzw. CIN III bei HPV-naiven Frauen, die Cervarix® erhielten, nachgewiesen [52]. Zudem belegen die Daten eine Kreuzpro-

tektion gegen andere onkogene HPV-Typen wie beispielsweise HPV 31, 33, 45 und 51 [52]. Ähnliche Ergebnisse wurden in den Impfstudien zur Wirksamkeit von Gardasil® veröffentlicht. Hinsichtlich der Verhinderung einer HPV 16 oder HPV 18 assoziierten CIN II bzw. CIN III wurde bei den Frauen, die zu Studienbeginn und einen Monat nach der letzten Impfung für HPV 16 und/ oder HPV 18 negativ getestet wurden und die alle drei Impfungen erhielten, eine Effektivität von 100 % bzw. 97 % erreicht [87]. Nachdem in Australien im April 2007 ein nationales Impfprogramm unter Verwendung von Gardasil® initiiert wurde, konnte bei den jünger als 18 Jahre alten Mädchen bereits nach einer Beobachtungszeit von drei Jahren ein signifikanter Rückgang von hochgradigen zervikalen Neoplasien (CIN II und CIN III) nachgewiesen werden [15]. Die Dauer der Immunität, die Notwendigkeit einer Impfauffrischung, die Wirksamkeit einer Immunisierung von Jungen sowie eine mögliche Besiedelung durch andere pathogene HPV-Genotypen nach Impfung gegen die Typen 16 und 18 sind derzeit noch nicht eindeutig geklärt und Gegenstand intensiver wissenschaftlicher Forschung [85]. Nach operativer Sanierung einer Dysplasie scheint eine Impfung ein sinnvoller prophylaktischer Schritt zum Schutz vor einer erneuten Infektion zu sein [44].

Sekundärpräventiv sind Maßnahmen der Früherkennung zur rechtzeitigen Entdeckung und adäquaten Behandlung der intraepithelialen Vorläufer des Zervixkarzinoms bei beschwerdefreien Patientinnen von Bedeutung [41]. Im Rahmen der gesetzlich geregelten Krebsfrüherkennung haben in Deutschland alle Frauen ab dem 20. Lebensjahr einmal jährlich Anspruch auf eine gezielte Anamnese, eine bimanuelle gynäkologische Untersuchung und die Spiegeleinstellung der Portio mit Entnahme von Zellen der Portiooberfläche und aus dem Zervikalkanal [76]. Im Anschluss erfolgt die zytologische Untersuchung des entnommenen Materials nach Papanicolaou (Pap-Abstrich) und die Einteilung der Befunde nach der Münchner Nomenklatur II (Tabelle 1) [41]. Da eine Verbesserung der Krebsfrüherkennung durch neuere Untersuchungsverfahren wie HPV-Test und Dünnschichtzytologie wissenschaftlich nicht endgültig belegt ist, sind diese nicht Bestandteil der Krebsfrüherkennungsprogramme und die dafür primär anfallenden Kosten werden nicht von den Krankenkassen übernommen [41, 76].

Tabelle 1: Münchner Nomenklatur II der zervikalen Zytologie

Pap-Gruppe	Befund
I	normales Zellbild
II	entzündliche, degenerative oder metaplastische Veränderungen
III	unklarer Befund: schwere entzündliche oder degenerative Veränderung bzw. auffällige Drüsenzellen, die eine Beurteilung zwischen gut- und bösartig nicht zulassen
IIID	Zellen einer Dysplasie leichten bis mittleren Grades
IVA	Zellen einer schweren Dysplasie oder eines Carcinoma in situ
IVB	Zellen einer schweren Dysplasie oder eines Carcinoma in situ; Karzinom nicht sicher auszuschließen
V	Zellen eines invasiven Zervixkarzinoms oder eines anderen malignen Tumors

Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an Lellé RJ, Küppers V. (2008), S. 44 [53].

Symptomatik

Frühstadien des Zervixkarzinoms bleiben meist symptomlos [43, 60]. Bei fortgeschrittener Erkrankung und exophytischem Wachstum des Tumors können Kontaktblutungen, z. B. nach Geschlechtsverkehr oder durch Berührung, auftreten [60]. Häufig kann es auch zu Metrorrhagien kommen [43, 60]. Bei weiterer Progression kommt es zur Ausdehnung des Karzinoms auf die Vagina und die Parametrien und zum Befall der Nachbarorgane wie Harnblase, Harnleitern und Rektum [60]. Mögliche Spätsymptome dieser Progression sind fötider Ausfluss, Anämien bzw. unstillbare, lebensbedrohliche Blutungen, Harnstau durch Ureterstenosen, Blasen- und Rektum-Scheidenfisteln, Blut- und Lymphstau in den Beinen durch Kompression der großen Becken- und der Lymphgefäße sowie Schmerzen im Becken und der Kreuzbeinregion durch Infiltration der lumbosakralen Nervenplexus [43, 60, 69].

Diagnostik

Im Folgenden werden die für die klinische Diagnostik und Stadieneinteilung des Zervixkarzinoms notwendigen Untersuchungen erläutert.

Zunächst erfolgt die Inspektion von Vagina und Portio im Rahmen der gynäkologischen SpekulumEinstellung [41]. Hierdurch kann ein möglicher Scheidenbefall und bei exophytischem Wachstum die tumoröse Veränderung der Portio festgestellt werden. Durch die Kolposkopie können auffällige Zellverbände lokalisiert sowie die vaginalen Tumorgrenzen genau festgelegt werden [41, 43]. Durch gezielte Biopsien kann die Verdachtsdiagnose dann gesichert werden [43]. Die bimanuelle vaginale und die rektovaginale Tastuntersuchung dienen der Einschätzung eines Scheiden-, Parametrien-

und Beckenbefalls [41]. Ein endozervikales Wachstum des Tumors kann durch eine Hysteroskopie und eine Kürettage der Zervix diagnostiziert werden [41]. Ergänzend können durch Zysto- und Rektoskopie ein Tumoreinbruch in Blase und Rektum und durch Nierenultraschall eine Ureterstenose oder Hydronephrose ausgeschlossen bzw. bestätigt werden [43]. Auch können sich weiterführende bildgebende Untersuchungen wie transvaginale Sonographie, Abdomen-Sonographie und Röntgen-Thorax anschließen [41]. Zum weiteren Staging kann ab dem Stadium IB2 (FIGO), das heißt Tumor größer als 4 cm, eine magnetresonanztomographische Untersuchung (MRT) herangezogen werden, um die Größe des Tumors, seine Beziehung zu den Nachbarorganen und dessen Infiltrationstiefe zu bestimmen [41]. Die Kernspintomographie kann die palpatorische Beurteilung der Parametrien nicht ersetzen, jedoch sinnvoll ergänzen [41]. Zur Beurteilung des Lymphknotenbefalls ergeben sich durch ein MRT keine zusätzlichen Informationen [41, 69].

Die seitengetrennte Clearance zum Ausschluss einer stummen Niere, die Sonographie der Skalenusregion zur Diagnostik von Lymphknotenmetastasen, die palpatorisch nicht erkannt wurden, eine Staging-Laparoskopie zur Bestimmung der lokoregionären Tumorausdehnung und eine Fluordesoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomographie (FDG-PET), welche Informationen über den Stoffwechsel des Tumors und der Metastasen ermöglicht, bislang jedoch ohne zusätzlichen diagnostischen Nutzen ist, können in einzelnen, fortgeschrittenen Fällen zur weiteren Therapieplanung eingesetzt werden [41]. Der intraoperative Nachweis eines Sentinel-Lymphknotens und seine Bedeutung sind derzeit noch in der klinischen Erprobung [41].

Zu den notwendigen präoperativen Laboruntersuchungen zählen die Bestimmung von Blutbild, Elektrolyten, Gerinnung, Kreatinin, Transaminasen, alkalischer Phosphatase, Gammaglutamyltransferase und Urinstatus [41]. Tumormarker wie SCC bei Plattenepithelkarzinomen und CEA bzw. CA-125 bei Adenokarzinomen können zur Verlaufsbeobachtung bei fortgeschrittenen Karzinomen und Rezidiven dienen [69]. Bei Harnstauungsniere und vor geplanter Chemotherapie sollte die Kreatininclearance ermittelt werden [41].

Stadieneinteilung

Die Stadieneinteilung des Zervixkarzinoms erfolgt klinisch entsprechend der von der Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO) entwickelten Klassifikation (Tabelle 2) [41, 69]. Die Einordnung in die verschiedenen Stadien wird nach

den oben genannten diagnostischen Maßnahmen, gegebenenfalls in Narkose, vorgenommen und ist entscheidend von der klinischen Erfahrung des Untersuchers abhängig [41].

Tabelle 2: Stadieneinteilung des Zervixkarzinoms

TNM		FIGO		
TX				Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0				kein Anhalt für Primärtumor
Tis		0		Carcinoma in situ
T1		I		Karzinom ist streng auf die Cervix uteri begrenzt (die Ausdehnung auf das Corpus uteri bleibt unberücksichtigt)
T1a		IA		invasives Karzinom, das lediglich mikroskopisch identifiziert wird; alle makroskopisch erkennbaren Läsionen - sogar mit oberflächlicher Invasion - werden dem Stadium IB zugerechnet; die Invasion ist begrenzt auf eine gemessene Stroma-Invasion mit einer maximalen Tiefe von 5 mm und einer Oberflächenausdehnung von nicht mehr als 7 mm
	T1a1		IA1	gemessene Stroma-Invasion von nicht mehr als 3 mm in der Tiefe und einer Oberflächenausdehnung von nicht mehr als 7 mm
	T1a2		IA2	gemessene Stroma-Invasionstiefe von mehr als 3 mm und nicht mehr als 5 mm bei einer Oberflächenausdehnung von nicht mehr als 7 mm
T1b		IB		klinisch erkennbare Läsionen, begrenzt auf die Cervix uteri oder subklinische Läsionen mit größeren Maßen als Stadium IA
	T1b1		IB1	klinisch erkennbare Läsionen, nicht größer als 4 cm
	T1b2		IB2	klinisch erkennbare Läsionen, größer als 4 cm
T2		II		Zervixkarzinom infiltriert jenseits des Uterus, aber nicht bis zur Beckenwand und nicht bis zum unteren Drittel der Vagina
T2a		IIA		ohne Infiltration des Parametriums; Infiltration der oberen 2/3 der Vagina
T2b		IIB		Infiltration des Parametriums, keine Ausbreitung zur Beckenwand
T3		III		Zervixkarzinom breitet sich bis zur Beckenwand aus, befällt das untere Drittel der Vagina und verursacht Hydronephrose oder stumme Niere
T3a		IIIA		Tumor befällt unteres Drittel der Vagina, keine Ausbreitung zur Beckenwand
T3b		IIIB		Tumor breitet sich bis zur Beckenwand aus oder verursacht Hydronephrose oder stumme Niere
T4		IV		Tumor infiltriert Schleimhaut von Blase oder Rektum und/ oder überschreitet die Grenzen des kleinen Beckens
		IVA		Ausbreitung auf angrenzende Organe des Beckens
		IVB		Ausbreitung auf entfernte Organe (Fernmetastasen)

Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an Beckmann MW. (2008), S. 13.

Die TNM-Klassifikation dient der Dokumentation der anatomischen Ausbreitung des Primärtumors (T), des metastatischen Befalls regionärer Lymphknoten (N) und Organe (M) [99]. Die Einteilung wird prätherapeutisch klinisch anhand der vor der Behandlung erhobenen Befunde, beispielsweise nach klinischer Untersuchung, Bildgebung, Endoskopie oder Biopsien vorgenommen [99]. Bei der postoperativen histopathologischen Beurteilung des Tumors wird diese als pTNM gekennzeichnet [99]. Beim Zervixkarzinom entsprechen die Definitionen der T- und M-Kategorien den FIGO-Stadien, wobei die Unterteilung des Stadiums I die histologische Untersuchung der Zervix erfordert [99].

Therapie

Die Therapie des Zervixkarzinoms erfolgt stadienadaptiert in Form von Operation, Strahlentherapie oder Chemotherapie oder als Kombination dieser Verfahren, unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes der Patientin, der Risikofaktoren und möglicher Kurz- und Langzeitfolgen [41, 43, 60].

Zervikale intraepitheliale Neoplasien gelten als präinvasive Läsionen [41]. Die CIN I sollte im Abstand von sechs Monaten zytologisch und kolposkopisch kontrolliert werden [41]. Ein konservatives Vorgehen ist bis zu zwei Jahre möglich, bei Befundpersistenz kann eine Laservaporisation durchgeführt werden [41]. Die CIN II kann halbjährlich bis zu 12 Monaten kolposkopisch-zytologisch kontrolliert werden, bei Persistenz sollte die Therapie wie bei der CIN III erfolgen [41]. Die CIN III ist operativ mittels Schlingen- oder Laserkonisation zu entfernen [41].

Bei histologisch gesicherten frühinvasiven Karzinomen sollte bei abgeschlossener Familienplanung im Stadium IA1 eine Hysterektomie und bei Vorliegen ungünstiger Prognosekriterien (dissoziiertes, netzförmiges Wachstum, Lymphangiosis, Hämangiosis, schmaler oder nicht beurteilbarer Absetzungsrand, unsichere Messung der Tumorausdehnung, G3) sowie im Stadium IA2 eine radikale Hysterektomie mit Resektion der Parametrien und Entfernung der pelvinen Lymphknoten (Piver I) durchgeführt werden [41].

Bei bestehendem Kinderwunsch kann in den Stadien IA1, IA2 und IB1 und einer Tumorgröße < 2 cm zunächst eine Konisation bzw. eine radikale Trachelektomie mit Entfernung der pelvinen Lymphknoten erfolgen [41].

Ab einer Tumorgröße von 2 cm sollte je nach Befund eine radikale abdominale Hysterektomie mit pelviner Lymphonodektomie (Piver II oder III) geplant werden [41].

In den Stadien IB2, IIA und IIB ist die radikale Hysterektomie mit Scheidenmanschette und Entfernung der Parametrien, sowie der pelvinen und gegebenenfalls der paraaortalen Lymphknoten der Therapiestandard [41]. Ergänzend kann eine adjuvante Radiochemotherapie notwendig sein [41]. Bei prämenopausalen Frauen werden bei Infiltration des Corpus uteri wegen des erhöhten Risikos einer ovariellen Metastasierung zusätzlich die Adnexen entnommen [41].

Die Therapie der Wahl im Stadium III ist die simultane Radiochemotherapie [41].

Bei Ausbreitung des Tumors auf die Nachbarorgane im Stadium IV sollte aufgrund der fortgeschrittenen Erkrankung eine individuelle Therapieentscheidung erfolgen [41]. Mögliche Behandlungsalternativen sind die palliative Bestrahlung oder die primäre Exenteration [41, 43].

Prognose und Prognosefaktoren

Im Zeitraum 2007 bis 2008 betrug die absolute 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate für das Zervixkarzinom in Deutschland 65 % [49]. Das Tumorregister München hat nach Auswertung der regionalen Daten von 2879 Frauen seit 1988 folgende 5-Jahres-Überlebensraten in Abhängigkeit des Erkrankungsstadiums erhoben: FIGO-Stadium IA und IB 95 % bzw. 85 %, FIGO-Stadium IIA und IIB 65 % bzw. 55 % und FIGO-Stadium III bzw. IV 35 % bzw. 12 % [22].

Als gesicherte Prognosefaktoren des makroinvasiven Zervixkarzinoms gelten der Nachweis von Lymphknotenmetastasen und das Tumorstadium sowie die Tumorgröße [39, 41]. Der Einfluss des histologischen Tumortyps, des Differenzierungsgrades, des Erkrankungsalters, einer Lymphgefäßinfiltration, des Infiltrationsmusters sowie einer peritumoralen Entzündung auf die Prognose sind noch nicht abschließend geklärt [38]. Die Bedeutung der Histologie scheint therapieabhängig zu sein, wobei nach primärer Operation keine signifikanten Unterschiede zwischen Adeno- und Plattenepithelkarzinomen bestehen [41]. Eine schlechte Prognose besitzen neuroendokrin differenzierte Karzinome [41]. Gering differenzierte Tumoren, Tumoren mit einer Invasionstiefe in das zervikale Stroma von mehr als zwei Dritteln, ein netziges Infiltrationsmuster und eine fehlende peritumorale Entzündung weisen im Vergleich einen prognostisch ungünstigen Krankheitsverlauf auf [41].

1.2. Forschungsstand und Gegenstand der Untersuchung

Aktueller Therapiestandard und Stellenwert der Operation

Während bis zum Stadium FIGO IB1 die Operation die Therapie der Wahl ist [33], gilt die simultane Radiochemotherapie mit Cisplatin als Standardtherapie des fortgeschrittenen Zervixkarzinoms [33, 41]. Bei postoperativem Nachweis von Risikofaktoren (Lymphknotenmetastasen, Tumorgröße ≥ 4 cm, tiefe Stromainvasion, R1-Resektion, ausgedehnte parametranne Infiltration, inadäquate Lymphonodektomie, ausgedehnte Lymphangiostase bzw. Hämangiostase) kann auch bereits ab dem FIGO Stadium IB2 eine Radiochemotherapie in Erwägung gezogen werden [41]. Nach alleiniger Operation werden in den Anfangsstadien 5-Jahres-Überlebensraten von über 90 % erreicht [9, 10, 75]. Die alleinige primäre Strahlentherapie, die in der Behandlung des Zervixkarzinoms viele Jahre als Therapiestandard galt [6], ist vor allem in den Anfangsstadien eine der Operation gleichwertig kurative Therapiealternative [33, 77]. Dies spielt beispielsweise bei älteren Patientinnen, schlechtem Allgemeinzustand und vorliegenden Risikofaktoren, welche gegen eine Operation sprechen, eine Rolle bei der Therapieauswahl [77], auch wenn sich in den letzten Jahren das Operationsrisiko vermindert hat und die Operationstechniken verbessert wurden [6]. In den fortgeschrittenen Tumorstadien FIGO IIB bzw. IIIB breitet sich der Tumor über die Organgrenzen auf die Parametrien bzw. bis zur Beckenwand aus, womit primär eine Entfernung des Tumors im Gesunden nahezu ausgeschlossen ist.

Systemische Therapie

Seit Mitte der 1970er Jahre wurde intensiv an der Therapieoptimierung durch Hinzuziehung der systemischen Therapie geforscht, um die bis dahin stagnierenden Behandlungsergebnisse zu verbessern [31, 33, 82].

Als wirksame Zytostatika sind die platinhaltigen Substanzen Cisplatin und Carboplatin, sowie Ifosfamid, Vincristin, Bleomycin, 5-Fluorouracil, Vinorelbin, Mitomycin C, Taxane, Gemcitabin, Irinotecan und Topotecan zu nennen, während für Cisplatin die höchste Effektivität belegt wurde [33]. Die Chemosensitivitätstestung an Gewebeproben von Plattenepithelkarzinomen der Zervix mit Cisplatin, Carboplatin und 5-Fluorouracil in vitro ergab sowohl bei Primärtumoren als auch bei Rezidiven eine konzentrationsabhängige Wachstumshemmung [40]. Eine signifikante Tumorstadiumshemmung wurde ab einer Konzentration von 25 % bei Cisplatin und Carboplatin bzw. ab einer

Konzentration von 50 % bei Verwendung von 5-Fluorouracil beobachtet, wobei 100 % der maximal beim Menschen erreichten therapeutischen Konzentration entsprach [40]. In drei Studien der Gynecologic Oncology Group wurde die Wirksamkeit der Monotherapie von Cisplatin anhand verschiedener Dosierungsregime und Applikationsintervalle untersucht und Remissionsraten von 17 % bis 50 % bei insgesamt 786 nicht chemotherapeutisch vorbehandelten, aber größtenteils bereits bestrahlten Patientinnen mit einem fortgeschrittenen oder rezidivierenden Plattenepithelkarzinom der Cervix uteri nachgewiesen [14, 88, 89]. Die Rate der Patientinnen, bei denen die Erkrankung nicht voranschritt, lag zwischen 32 % und 75 % [14, 88, 89]. Die Autoren von zwei dieser Studien kamen nach Vergleich der jeweiligen Therapieschemata zu dem Schluss, dass keine signifikanten Unterschiede im progressionsfreien und Gesamtüberleben bestünden [14, 88].

Die Platinderivate Carboplatin und Cisplatin, welche Vernetzungen von DNA-Strängen bewirken und so die Zellteilung hemmen, haben eine vergleichbare Wirksamkeit, aber ein andersartiges Nebenwirkungsspektrum [67]. So ist Cisplatin hauptsächlich nephro- und ototoxisch und besitzt ein hohes emetogenes Potential [67]. Carboplatin dagegen kennzeichnet die stärkere Myelosuppression [67]. Diese Nebenwirkungen können eine Dosisanpassung bedingen oder gegen ein bestimmtes Medikament sprechen [23]. Beispielsweise können vorbestrahlte oder antineoplastisch vorbehandelte Patientinnen bereits eine Beeinträchtigung der Knochenmarkfunktion ausgebildet haben [31, 51, 90]. Weiterhin können Patientinnen v.a. bei fortgeschrittener Erkrankung eine durch den Tumor verursachte Ureterobstruktion und somit eine eingeschränkte Nierenfunktion aufweisen [31, 51, 71, 90].

Die Gynecologic Oncology Group untersuchte innerhalb einer Phase-II-Studie das Ansprechen und das Nebenwirkungsprofil von Carboplatin an 39 Patientinnen mit einem fortgeschrittenen, nicht chemotherapeutisch vorbehandelten, aber teils voroperierten und vorbestrahlten Plattenepithelkarzinom der Cervix uteri und wies eine Remissionsrate von 28,2 % nach [4]. Eine Stabilisierung der Erkrankung erreichten 48,7 % der Patientinnen [4]. Gastrointestinale Toxizitäten waren bei 7,7 % der Patientinnen schwerwiegend [4]. Signifikante nephrotoxische Wirkungen traten nicht auf [4]. In einer weiteren Phase-II-Studie wurden Ansprechraten, Überleben und Toxizitäten von Carboplatin und Iproplatin an 88 Patientinnen mit einem Rezidiv eines Plattenepithelkarzinoms der Zervix verglichen [54]. Ein Therapieerfolg wurde bei 30 % der mit Iproplatin behandelten Patientinnen und bei 26,1 % der Patientinnen, die

Carboplatin erhalten hatten, festgestellt [54]. Die mittlere Überlebenszeit betrug 7,6 bzw. 7,5 Monate [54]. Im Vergleich mit den von der Gynecologic Oncology Group durchgeführten Untersuchungen an Cisplatin waren die gastrointestinalen Nebenwirkungen von Carboplatin weniger stark ausgeprägt, jene von Iproplatin traten aber häufiger auf und waren schwerwiegender [54]. Anämien und Leukopenien waren in beiden Gruppen ähnlich häufig, während unter der Therapie mit Iproplatin häufiger schwerwiegendere Thrombozytopenien beobachtet wurden [54].

Ifosfamid, das wie die Platinderivate zur Gruppe der Alkylantien gehört [67], hat sich in mehreren Therapiestudien gleichfalls als wirksam in der Behandlung des Zervixkarzinoms herausgestellt. Bei der Anwendung sind vor allem die das ZNS betreffenden Toxizitäten wie Somnolenz, Halluzinationen oder Krampfanfälle zu beachten [67]. Weiterhin kann es bei der Umwandlung von Ifosfamid im Organismus durch Abspaltung von Acrolein zu urotoxischen Nebenwirkungen kommen, weshalb Ifosfamid meist in Kombination mit Mesna appliziert wird, welches Acrolein bindet und zusammen mit diesem renal eliminiert wird [67].

In einer Phase-II-Studie mit 41 Patientinnen mit einem fortgeschrittenen Zervixkarzinom oder dem Rezidiv eines Zervixkarzinoms, von denen 35 Frauen bereits bestrahlt worden waren und neun Patientinnen zytostatisch vorbehandelt worden waren, wurden Therapieansprechen und Nebenwirkungen nach Gabe von Ifosfamid analysiert [17]. Die Remissionsrate konnte von 39 Patientinnen ausgewertet werden und betrug insgesamt 31 % bzw. 40 % bei den Patientinnen, die zuvor noch keine Chemotherapie erhalten hatten [17]. In einer Phase-II-Studie von Hannigan et al. mit der gleichen Dosierung von Ifosfamid wurde bei 24 eingeschlossenen Patientinnen eine Remissionsrate von 20,8 % nachgewiesen [35]. Eine weitere Phase-II-Studie von Meanwell et al. mit 30 Patientinnen mit einem fortgeschrittenen oder rezidivierten Zervixtumor belegte eine Ansprechrate von 33 % nach Ifosfamidmonotherapie [57].

In einer Übersichtsarbeit aus dem Jahre 1993 wurden die Remissionsraten von Patientinnen mit fortgeschrittenem und rezidivierendem Zervixkarzinom, welche eine Mono- oder Polychemotherapie erhalten hatten, miteinander verglichen und eine Überlegenheit der alleinigen Chemotherapie mit Cisplatin postuliert [71]. In der Analyse zeigte die Kombination von Cisplatin mit 5-Fluorouracil keinen Vorteil gegenüber einer Monotherapie mit Cisplatin [71]. Die Kombinationstherapie von Cisplatin mit Cyclophosphamid zeigte eine Ansprechrate von 42 %, jedoch aufgrund der hohen Dosierungen auch beträchtliche Toxizitäten [71]. Die Kombination von

Cisplatin mit Doxorubicin oder Razoxane wurde vor allem wegen der ausgeprägten Nebenwirkungen kritisiert [71].

In einer weiteren Übersichtsarbeit aus dem Jahre 1993 wurden die Remissionsraten und Überlebenszeiten von Patientinnen, die eine Zweier- oder Mehrfachkombination verschiedenster Chemotherapieregime mit und ohne Platinderivate erhalten hatten sowie deren Verträglichkeit miteinander verglichen [31]. Die durchschnittlichen Ansprechraten der platinfreien Zytostatikakombinationen lagen zwischen 22 % und 45 % [31]. Die höchste Ansprechrate von 93 % wurde bei der Kombination von Bleomycin mit Mitomycin C demonstriert [31]. Dieser Therapieerfolg konnte von keiner weiteren Studiengruppe mit der gleichen Kombinationstherapie reproduziert werden [31]. Es wurde eine durchschnittliche Remission von 40 % erreicht [31]. Gleichzeitig wurde bei dieser Substanzkombination jedoch auch die höchste Nebenwirkungsrate beobachtet [31]. Bei der Kombination mit Cisplatin wurden durchschnittliche Remissionsraten von 7 % bis 77 % erreicht, wobei eine eingeschränkte Nierenfunktion häufig dosislimitierend war [31].

Neoadjuvanter Therapieansatz

In den bisher erwähnten Studien und Übersichtsarbeiten wurden überwiegend palliative Therapieregime untersucht. Um nach einer vorausgehenden Chemotherapie insbesondere bei lokal fortgeschrittenen bzw. primär inoperablen Zervixkarzinomen den Primärtumor zu verkleinern und so möglichst eine Operabilität zu erzielen, ist der neoadjuvante Therapieansatz Gegenstand einiger klinischer Studien [18, 31, 68]. Weitere Vorteile einer neoadjuvanten Chemotherapie insbesondere vor Bestrahlung sind die bessere Verträglichkeit in Bezug auf Allgemeinzustand und Knochenmarkfunktion und die Eliminierung eventuell bestehender Mikrometastasen [33]. Nachteile der sequentiellen Therapie sind die zeitliche Verzögerung sowie die Entstehung möglicher strahlenresistenter Zellklone [33, 79].

In einer Pilotstudie mit insgesamt 14 bisher unbehandelten Patientinnen mit einem Plattenepithelkarzinom der Zervix der Stadien IIB und IIIB wurde der Effekt einer platinhaltigen Polychemotherapie mit Carboplatin hinsichtlich der Erreichbarkeit einer Operation sowie der Auswirkung auf das Langzeitüberleben überprüft und eine Operabilität von 57,1 % erreicht [58]. Die Patientinnen mit einer erreichten Remission wiesen mit 29,4 Monaten eine längere mittlere Überlebenszeit auf als die Patientinnen, die nicht auf die Chemotherapie ansprachen und durchschnittlich 18,2 Monate lebten [58].

Innerhalb einer weiteren Phase-II-Studie erhielten 32 Patientinnen mit einem inoperablen Plattenepithelkarzinom der Zervix eine neoadjuvante Kombinationstherapie mit Carboplatin und Ifosfamid, womit eine Remission von 59 % erreicht wurde [51].

In einer Übersichtsarbeit aus dem Jahre 1993 wurden drei Studien, innerhalb derer insgesamt 254 Patientinnen mit einem lokal fortgeschrittenen bzw. primär inoperablen Zervixkarzinom eine primär systemische Kombinationstherapie erhielten, erwähnt [31]. Eingeschlossen waren Patientinnen mit einem Tumorstadium IB bis IVA und die Therapieschemata enthielten Cisplatin und Bleomycin in Kombination mit Methotrexat, Vincristin oder Vincristin und Mitomycin C [31]. In zwei dieser Studien wurden Remissionsraten von 83 % bzw. 100 % erreicht [31]. Das krankheitsfreie Überleben nach drei Jahren betrug in einer Gruppe 73 % für das Stadium IIB und 43 % für das Stadium III [31]. Eine andere Arbeitsgruppe fand ähnliche Ergebnisse mit einem krankheitsfreien Intervall nach drei Jahren von 79 % für das Stadium IIB bzw. 86 % für die Patientinnen, welche im Anschluss an die Chemotherapie operiert wurden sowie ein rezidivfreies Überleben von 50 % nach drei Jahren für das Stadium IIIB [31].

Simultane Radiochemotherapie

Mit dem Ziel, das Gesamtüberleben weiter zu verbessern, wurde auch die simultane Kombinationstherapie in Studien untersucht.

Im Jahre 1999 wurden die Ergebnisse mehrerer Studien publiziert, die eine alleinige Strahlentherapie mit der kombinierten Radiochemotherapie verglichen [33]. Hinsichtlich lokaler Tumorkontrolle, des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens wurde ein signifikanter Vorteil der primären Radiochemotherapie bei lokal fortgeschrittenen Tumoren belegt [21]. Hierbei wird die Wirkung der Zytostatika im Sinne eines Radiosensitizers diskutiert [21, 33]. Seitdem ist die primäre kombinierte Radiochemotherapie die Standardtherapie in der Behandlung des lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinoms [33, 73].

Morris und Mitarbeiter verglichen die Wirksamkeit der alleinigen pelvinen und paraaortalen Bestrahlung mit der Kombination aus Beckenbestrahlung und zytostatischer Therapie mit Cisplatin und 5-Fluorouracil [64]. In die Phase-III-Studie waren Frauen mit einem nicht vorbehandelten Zervixkarzinom der Stadien IB bis IVA eingeschlossen und für beide Behandlungsarme konnten die Ergebnisse von jeweils 193 Frauen ausgewertet werden [64]. Das rezidivfreie Überleben nach fünf Jahren

betrug 67 % für den Behandlungsarm simultane Radiochemotherapie und 40 % für die Gruppe, welche eine alleinige Bestrahlung erhielt [64]. Für die Tumorstadien IB bis IIB wurde ein 5-Jahres-Überleben von 77 % nach Kombinationstherapie und von 58 % nach alleiniger Bestrahlung ermittelt [64]. Für die Tumorstadien III bis IVA betrug das 5-Jahres-Überleben 63 % nach Radiochemotherapie und 57 % nach alleiniger Radiatio [64].

Die Arbeitsgruppe von Rose untersuchte die Überlebensdaten von 526 Patientinnen mit einem unbehandelten Zervixkarzinom der Stadien IIB, III und IVA nach simultaner Radiochemotherapie anhand drei verschiedener Therapieregime [78]. Das progressionsfreie Überleben nach zwei Jahren betrug 67 % nach Bestrahlung und simultaner Gabe von Cisplatin, 64 % nach Bestrahlung in Verbindung mit der Zytostatikakombination Cisplatin, 5-Fluorouracil und Hydroxyurea und 47 % nach Kombination von Bestrahlung und Hydroxyurea [78]. Das Gesamtüberleben war in den cisplatinhaltigen Behandlungsarmen signifikant höher [78].

In einer Phase-III-Studie von Keys und Mitarbeitern erfolgte die Analyse des Überlebens nach alleiniger Radiatio bzw. nach simultaner Radiochemotherapie mit wöchentlicher Cisplatingabe [45]. Ausgewertet wurden die Daten von 369 unbehandelten Patientinnen mit einem Zervixkarzinom Stadium IB mit einer Tumorgöße von mehr als 4 Zentimetern [45]. Nach o.g. Therapie wurde bei 90 % der Patientinnen nach alleiniger Bestrahlung und bei 96 % der Frauen nach Radiochemotherapie die Hysterektomie durchgeführt [45]. Ein Rezidiv wurde bei 37 % der Patientinnen nach alleiniger Radiatio und bei 21 % nach Radiochemotherapie beobachtet [45]. Das progressionsfreie Überleben war signifikant länger für die Patientinnen nach der kombinierten Therapie [45]. Das 3-Jahres-Überleben war mit 83 % im Kombinationsarm signifikant besser als mit 74 % nach alleiniger Bestrahlung und nachfolgender Operation [45].

In der Phase-III-Studie von Whitney et al. erhielten 388 Frauen mit einem unbehandelten Zervixkarzinom der Stadien IIB, III oder IVA nach paraaortaler Lymphonodektomie, chirurgischem Staging mit Inspektion der intraperitonealen Organe sowie Entnahme einer Zytologie aus dem Becken entweder eine Bestrahlung in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil oder in Kombination mit Hydroxyurea [96]. Eine Krankheitsprogression wurde bei 43 % bzw. 53 % der Patientinnen festgestellt [96]. Im Vergleich der beiden Behandlungsarme waren das progressionsfreie

und das Gesamtüberleben der Frauen, welche Cisplatin und 5-Fluorouracil erhielten, signifikant besser [96].

Pearcey und Mitarbeiter dagegen konnten die oben beschriebenen Studienergebnisse der genannten Arbeitsgruppen nicht nachbilden [72]. Innerhalb einer Phase-III-Studie wurde die Wirkung einer Radiochemotherapie mit Cisplatin im Vergleich mit einer alleinigen Bestrahlung an Patientinnen mit einem fortgeschrittenen Zervixkarzinom der Stadien IB2 bis IVA untersucht [72]. Die Auswertung der Daten von 253 Frauen zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen hinsichtlich progressionsfreiem und Gesamtüberleben mit einem 3-Jahres bzw. 5-Jahres-Überleben von 69 % bzw. 62 % für den Behandlungsarm Radiochemotherapie und 66 % bzw. 58 % für die alleinige Radiatio [72].

Studiensubstanzen Carboplatin & Ifosfamid

Bei nicht vorhandenen Kontraindikationen gegen Cisplatin gilt in den Tumorstadien IIB und IIIB die primäre Radiochemotherapie mit wöchentlicher Cisplatingabe als internationaler Therapiestandard. Wenn auch die Wirksamkeit von Carboplatin in der Therapie des Zervixkarzinoms belegt ist, wird es v.a. in internationalen Studien zur primären Therapie seltener eingesetzt, obwohl es beispielsweise in Situationen mit eingeschränkter Nierenfunktion und bei Kombination mit anderen Zytostatika eine gute Alternative zu Cisplatin darstellt [12].

Im Jahre 1997 wurde von Muderspach et al. eine Phase-I-II-Studie veröffentlicht, die die Effektivität einer simultanen Radiochemotherapie mit Carboplatin als Radiosensitizer untersuchte [65]. Analysiert wurden die Daten von 22 bisher unbehandelten Patientinnen mit einem histologisch gesicherten Zervixkarzinom der Stadien IIA bis IIIB, von denen 86,4 % eine komplette Remission und 9,1 % eine partielle Remission erreichten [65].

Neben Carboplatin wurden auch beim Einsatz von Ifosfamid gute Ansprechraten während der Behandlung des Zervixkarzinoms erreicht. Blohmer und Mitarbeiter veröffentlichten in den Jahren 2001 und 2011 die Ergebnisse zweier Studien, in denen die Zytostatikakombination Carboplatin/ Ifosfamid Anwendung fand. In die erste Phase-II-Studie waren 34 Patientinnen mit einem operierten Zervixkarzinom und negativen Prognosefaktoren eingeschlossen, die Carboplatin und Ifosfamid als adjuvante Kombinationschemotherapie in unterschiedlichen Dosierungen mit anschließender perkutaner Bestrahlung erhielten [12]. Ein zusätzliches Afterloading wurde bei

21 Frauen durchgeführt [12]. Nach einer medianen Beobachtungszeit von 40 Monaten waren 70,6 % der Patientinnen rezidivfrei [12]. Bei acht Frauen wurde ein Lokalrezidiv und bei 2 Frauen Fernmetastasen diagnostiziert [12]. Im Jahre 2011 veröffentlichte die Arbeitsgruppe um Blohmer die Daten einer Phase-III-Studie von 257 Patientinnen mit einem Zervixkarzinom der Stadien IB bis IIB, welche nach erfolgter Hysterektomie nach Wertheim-Meigs eine kombinierte Chemotherapie aus vier Zyklen Carboplatin und Ifosfamid sowie eine nachfolgende Beckenbestrahlung erhielten [13]. Das progressionsfreie Überleben für diese Behandlungsgruppe wurde nach einem, zwei und fünf Jahren mit 85 %, 72% und 70 % angegeben [13]. In der Vergleichsgruppe, die zusätzlich zur Chemotherapie und zur Bestrahlung Erythropoetin erhielt, war das erkrankungsfreie Überleben jeweils um mindestens 5 % besser [13]. Die Ergebnisse hinsichtlich rezidivfreiem und Gesamtüberleben beim Vergleich der beiden Therapiearme waren statistisch jedoch nicht signifikant [13].

In einer weiteren Studie der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald wurde die Erreichbarkeit einer Operabilität nach neoadjuvanter Chemotherapie mit Carboplatin und Ifosfamid in Kombination mit einer simultanen Brachytherapie untersucht [46]. Von den 44 eingeschlossenen Frauen mit einem Zervixkarzinom der Stadien IIB und IIIB erreichten 15,9 % bzw. 70,4 % eine Komplett- bzw. Teilremission [46]. Im Anschluss an die Radiochemotherapie wurde bei 34,1 % der Patientinnen die Wertheim-Operation durchgeführt, von denen in 66,7 % der Fälle histopathologisch keine Tumorzellen mehr nachgewiesen wurden [46]. Nach Erreichen einer vollständigen und partiellen Remission erhielten diese Patientinnen nach der Operation nochmals drei Chemotherapiezyklen [46]. Die nichtoperierten Frauen wurden perkutan nachbestrahlt [46]. Das 2-Jahres- bzw. 5-Jahres-Überleben betrug insgesamt 73 % bzw. 63 % bei einer medianen Nachbeobachtung von 29,8 Monaten [46]. Die operierten Frauen hatten nach zwei bzw. fünf Jahren eine Überlebenschance von 100 % bzw. 80 % [46]. Die Frauen, die anstelle der Operation nachbestrahlt wurden, hatten eine 2-Jahres- bzw. 5-Jahres-Überlebenschance von 59 % bzw. 54 % [46].

Zielsetzung der vorliegenden Arbeit

In der vorliegenden Arbeit wurden auf Grundlage einer multizentrischen Phase-II-Studie die krankheitsbezogenen Daten von Patientinnen mit inoperablen Zervixkarzinomen der Stadien IIB und IIIB analysiert. Innerhalb der Studie erhielten die Patientinnen eine neoadjuvante Chemotherapie mit Carboplatin und Ifosfamid in Kombination mit

einer simultanen perkutanen Bestrahlung. Da die Überlebensdaten dieser Tumorstadien noch immer relativ schlecht sind, wurden im Laufe der letzten Jahrzehnte verschiedene Therapieregime für diese Stadien konzipiert. Eine Möglichkeit der adäquaten Therapie besteht in der kombinierten simultanen Radiochemotherapie mit den Zytostatika Carboplatin und Ifosfamid.

Als Primärziele definiert sind die Erfassung der Wirksamkeit der simultanen Radiochemotherapie mit Carboplatin und Ifosfamid mit Bestimmung von Remissionsgrad und Remissionsrate sowie die Prüfung der Erreichbarkeit einer Operabilität als auch die Auswertung von Art, Häufigkeit und Grad unerwünschter Nebenwirkungen. Als Sekundärziele definiert sind das 2-Jahres-Gesamtüberleben, das rezidivfreie Überleben bis zwei Jahre nach Therapiebeginn sowie die mediane behandlungsfreie Zeit bis zum Therapieversagen, die Auswertung von Therapieabbruchgründen und der Lebensqualität unter der Therapie.

2. Patientinnen und Methoden

2.1. Patientinnenkollektiv

Im Rahmen der prospektiven und multizentrischen Machbarkeitsstudie wurden im Zeitraum von November 2002 bis Juli 2008 insgesamt 44 Patientinnen mit einem inoperablen Zervixkarzinom der Stadien IIB und IIIB (FIGO) eingeschlossen. Von diesen wurde bei 19 Patientinnen ein Zervixkarzinom FIGO Stadium IIB und bei 25 Patientinnen ein Zervixkarzinom FIGO Stadium IIIB diagnostiziert. In Tabelle 3 sind die teilnehmenden Frauenkliniken mit der jeweiligen Anzahl der behandelten Patientinnen aufgelistet.

Tabelle 3: Teilnehmende Frauenkliniken

Frauenklinik	Anzahl der Patientinnen
Universitätsklinikum Greifswald	19
Lausitzer Seenland Klinikum GmbH Hoyerswerda	3
St. Josefs-Krankenhaus Potsdam-Sanssouci	1
Carl-Thiem-Klinikum Cottbus	3
Harz-Klinikum Wernigerode-Blankenburg	7
Johanniter-Krankenhaus im Fläming Belzig GmbH	1
Charité Campus Virchow-Klinikum Berlin	5
Universitätsklinikum Heidelberg	5

Als Einschlusskriterien wurden definiert:

- histologisch gesichertes Zervixkarzinom der FIGO-Stadien IIB und IIIB
- Allgemeinzustand (ECOG Performance Status) 0 – 1 bzw. Karnofsky-Index > 70 %
- adäquate Funktion des Knochenmarks (Hämoglobin \geq 11 g/dl bzw. \geq 6,8 mmol/l, Leukozyten \geq 3,0 Gpt/l, Thrombozyten \geq 100 Gpt/l)
- Gerinnung (Quick, PTT, Fibrinogen), Serumalbumin, Gesamteiweiß und Elektrolyte normwertig, entsprechend dem Referenzbereich des lokalen Labors
- alkalische Phosphatase, Gesamtbilirubin, ASAT, ALAT innerhalb des 1,5fachen Wertes des lokal geltenden Referenzbereichs
- Kreatininclearance \geq 40 ml/min
- Alter von 18 bis 65 Jahren
- allgemeine Operabilität vorhanden
- Erteilung des schriftlichen Einverständnisses nach Aufklärung

Bei Verletzung der Einschlusskriterien konnte die Patientin nicht in die Studie aufgenommen werden.

Als Ausschlusskriterien wurden definiert:

- Linksherzinsuffizienz NYHA \geq Grad 2 oder nicht kontrollierte Hypertonie
- bestehende periphere Neuropathie
- andere maligne Tumoren, außer Basaliom der Haut
- aktive Infektionen
- systemische antineoplastische Vorbehandlung und/ oder Strahlentherapie
- bekannte allergische Reaktion auf eines der Therapiepräparate
- Kontraindikationen zur Strahlentherapie
- bekannte Krampfleiden
- Begleiterkrankungen, die nach Meinung des Arztes die Behandlung als nicht durchführbar erscheinen lassen (Alkoholkrankheit)

2.2. Studienablauf

Nach Anamnese und körperlicher Grunduntersuchung wurde vor Aufnahme in die Studie die Ausdehnung des Tumors durch eine rektovaginale gynäkologische Untersuchung, ggf. in Narkose, und ein MRT des Beckens und ggf. MRT des Abdomens bestimmt und anhand der FIGO-Klassifikation eine Zuordnung des jeweiligen klinischen Stadiums vorgenommen. Die Durchführung einer Zystoskopie bzw. Rektoskopie zur Ausbreitungsdiagnostik war optional. Durch die histologische Sicherung erfolgten weiterhin die Einteilung entsprechend des Ursprungs der Karzinomzellen, sowie des Differenzierungsgrades und die Untersuchung hinsichtlich einer etwaigen Blut- und Lymphgefäßinvasion.

Folgende Untersuchungen waren vor Beginn der Chemotherapie durchzuführen:

- Messung von Blutdruck, Herzfrequenz, Körpergewicht und –größe sowie Berechnung der Körperoberfläche
- EKG, Röntgen-Thorax, Leber-sonographie
- Sonographie der Nieren oder Ausscheidungsurogramm bzw. Ausscheidungsurogramm bei Stauungszeichen in der Nieren-sonographie

- Bestimmung folgender Laborparameter: kleines Blutbild (Hämoglobin, Hämatokrit, Leukozyten, Thrombozyten), Elektrolyte (Natrium, Kalium, Calcium, Chlorid), Kreatinin, Bilirubin, Leberenzyme (ALAT, ASAT, AP), Quick, PTT, Fibrinogen, Serumalbumin, Gesamteiweiß
- Berechnung der glomerulären Filtrationsrate (GFR)
- Bestimmung der Tumormarker SCC und CEA (optional)
- Beurteilung der allgemeinen Operabilität
- Bestimmung des Karnofsky-Index
- Analyse der Lebensqualität mittels standardisiertem Fragebogen EORTC QLQ-C30 (Version 1)

Folgende Untersuchungen waren vor jedem Chemotherapiezyklus durchzuführen: Zwischenanamnese und körperliche Grunduntersuchung, Messung von Blutdruck, Herzfrequenz, Körpergewicht und -größe sowie Berechnung der Körperoberfläche, Remissionseinschätzung (optional), Bestimmung folgender Laborparameter: kleines Blutbild (Hämoglobin, Hämatokrit, Leukozyten, Thrombozyten und optional Granulozyten), Elektrolyte (Natrium, Kalium, Calcium, Chlorid), Kreatinin, Bilirubin, Leberenzyme (ALAT, ASAT, AP), Serumalbumin, Gesamteiweiß, Tumormarker SCC und CEA (optional), Berechnung der GFR, Bestimmung des Karnofsky-Index und des Toxizitätsgrades (Common Toxicity Criteria, CTC), Analyse der Lebensqualität mittels standardisiertem Fragebogen.

Während der Radiochemotherapie waren zwischen dem 8. und 16. Tag des jeweiligen Chemotherapiezyklus zweimal wöchentlich Hämoglobin, Leukozyten und Thrombozyten zu kontrollieren.

Eine Intervallverlängerung von mehr als 7 Tagen oder andere nicht zu tolerierende Nebenwirkungen der Chemotherapie, wiederholt hämatologische Toxizitäten > WHO Grad III, wiederholt nicht-hämatologische Toxizitäten > WHO Grad II außer Alopezie und/ oder Übelkeit und Erbrechen, therapierefraktäres Erbrechen > 48 h, Nierentoxizität > WHO Grad III oder Abnahme der GFR < 40 ml/min, Überempfindlichkeit gegenüber Carboplatin bzw. Ifosfamid, Ifosfamid-Enzephalopathie \geq Grad III, Progress der Erkrankung oder das Auftreten von Fernmetastasen waren Abbruchkriterien der Chemotherapie.

Nach abgebrochener Chemotherapie war die Behandlung der betroffenen Patientinnen einschließlich der Nachbeobachtungen laut Studienprotokoll fortzuführen.

Ein Abbruch der simultanen Radiochemotherapie und ggf. die Fortführung der Behandlung als alleinige Bestrahlung außerhalb der Studie war vorzunehmen bei Diagnosestellung einer karzinomunabhängigen Erkrankung, welche eine protokollgerechte Therapiefortführung verhindert, bei Eintreten einer krebsunabhängigen allgemeinen Inoperabilität vor der Entscheidung zur Operation bzw. Strahlentherapie oder auf Wunsch der Patientin.

Der Therapieerfolg wurde drei Wochen nach Beendigung der Chemotherapie anhand einer erneuten klinischen bzw. rektovaginalen gynäkologischen Untersuchung und eines pelvinen MRT beurteilt. Weiterhin erfolgte die Kontrolle der Laborparameter, die Bestimmung des Karnofsky-Index und der Toxizitätsgrade. Im Falle eines operablen Befundes konnte die Operation entsprechend des Studienprotokolls geplant und durchgeführt werden. Alle Patientinnen, die aufgrund eines inoperablen Befundes, aufgrund Entscheidung des Zentrums oder auf Wunsch der Patientin nicht operiert wurden oder bei denen die Operation abgebrochen wurde, erhielten entsprechend des Studienprotokolls eine Nachbestrahlung.

Im Anschluss an die letzte Therapiemaßnahme wurde nach 3, 6, 12, 18 und 24 Monaten der Tumorstatus erhoben und mögliche Rezidive, Folgetherapien und Toxizitäten dokumentiert.

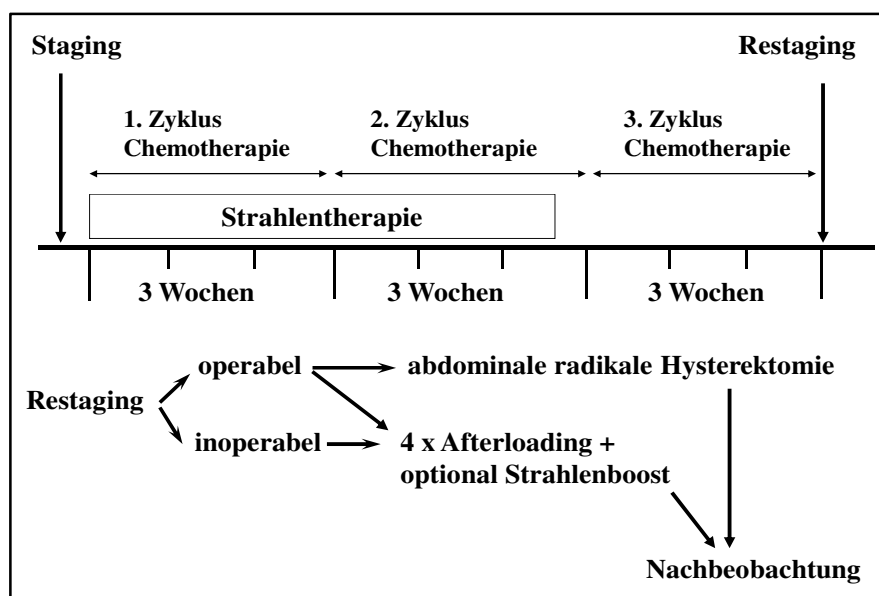


Abb. 1: Studienablauf

2.3. Zielsetzung

Die Hauptziele der Studie sind die Bestimmung von Remissionsgrad und Remissionsrate, die Prüfung der Erreichbarkeit einer Operabilität, als auch die Erfassung von Art, Häufigkeit und Grad unerwünschter Nebenwirkungen der simultanen Radiochemotherapie mit Carboplatin und Ifosfamid.

Die Bestimmung des Remissionsgrades wurde drei Wochen nach dem letzten Chemotherapiezyklus entsprechend der Kriterien der WHO von 1979 [98] festgelegt.

Diese sind für messbare Tumorherde folgendermaßen definiert:

- CR – komplette Remission: komplettes Verschwinden jeglicher bekannter Tumor-manifestation, festgestellt bei zwei Untersuchungen im Abstand von mindestens vier Wochen
- PR – partielle Remission: Reduktion der Tumorgröße um 50 % oder mehr, festgestellt bei zwei Untersuchungen im Abstand von mindestens vier Wochen; zusätzlich kein Nachweis einer neuen Läsion oder Progression einer Läsion
- NC – Stabilisierung (no change): weder Erreichen einer Tumorreduktion von 50 % noch Progression um 25 % einer oder mehrerer messbarer Läsionen; zusätzlich darf keine neue Läsion nachweisbar sein
- PD – Progression: Größenzunahme um ≥ 25 % einer oder mehrerer messbarer Läsionen bzw. Auftreten neuer Läsionen

Der Therapieerfolg und die damit verbundene Einschätzung der Operabilität wurde anhand des Inspektionsbefundes, des rektovaginalen Tastbefundes, des MRT-Befundes, des intraoperativen Befundes und optional anhand der Kinetik der Tumormarker SCC und CEA beurteilt.

Bei pathologisch erhöhten Tumormarkern vor Beginn der Therapie war innerhalb der Studie die Remissionsbeurteilung zusätzlich anhand der erhobenen Werte möglich:

- CR – komplette Remission: Tumormarker im Normbereich
- PR – partielle Remission: Abfall der Tumormarker um > 50 %
- NC – Stabilisierung: Tumormarker im Vergleich zum Ausgangswert unverändert (Abfall um ≤ 50 % oder Zunahme um ≤ 25 %)
- PD – Progression: Anstieg der Tumormarker um > 25 %

Grundlage für die Analyse der unerwünschten Nebenwirkungen innerhalb der Studie ist die deutschsprachige Fassung der CTC Version von 1992, welche von der Phase-I/II-Studiengruppe der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) der deutschen Krebsgesellschaft erstellt wurde [84].

Die hämatologische Toxizität der behandelten Patientinnen wurde anhand der Blutuntersuchung, welche vor dem jeweiligen Zyklus der Chemotherapie durchgeführt wurde, entsprechend der Toxizitätsgrade erfasst und ausgewertet. Eingeschlossen waren die Laborparameter Hämoglobin, Leukozyten, Thrombozyten und optional Granulozyten. Hierbei wurde eine Abweichung der Laborparameter um bis zu drei Tage akzeptiert. Die nachfolgende Tabelle zeigt die in der Studie verwendete Einteilung der hämatologischen Toxizitätsgrade. Diese sind mit den Kriterien der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 [19], welche seit 2009 zur Einschätzung therapiebedingter Nebenwirkungen verwendet werden, nahezu identisch.

Tabelle 4: Gradeinteilung der Hämatotoxizität

Kriterium	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Hämoglobin (g/dl)	≥ 11,0	10,0 - 10,9	8,0 - 9,9	6,5 - 7,9	< 6,5
Leukozyten (x 10 ⁹ /l)	≥ 4,0	3,0 - 3,9	2,0 - 2,9	1,0 - 1,9	< 1,0
Granulozyten (x 10 ⁹ /l)	≥ 2,0	1,5 - 1,9	1,0 - 1,4	0,5 - 0,9	< 0,5
Thrombozyten (x 10 ⁹ /l)	≥ 100	75,0 - 99,9	50,0 - 74,9	25,0 - 49,9	< 25

Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an Sinn HP. (2002), E13.

Die nicht-hämatologische Toxizität wurde vor dem jeweiligen Chemotherapiezyklus in den entsprechenden Formblättern des Dokumentationsbogens erfasst. Bewertet wurden unerwünschte Ereignisse bzw. Nebenwirkungen, die folgende Organsysteme bzw. Symptome betreffen: Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Stomatitis, Sensorium, Schmerzen, Bewusstsein, Fieber, Infektion, Haut, Alopezie und ggf. weitere aufgetretene Toxizitäten. Die Auswertung erfolgte ebenso gemäß dem o.g. Toxizitätsbogen. In Tabelle 5 sind die in der Studie berücksichtigten nicht-hämatologischen Toxizitätsgrade sowie deren Bedeutung aufgeführt.

Tabelle 5: Gradeinteilung der nicht-hämatologischen Toxizität

Kriterium	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Übelkeit	nicht vorhanden	Nahrungsaufnahme möglich	reduzierte Nahrungsaufnahme, essen jedoch möglich	keine Nahrungsaufnahme möglich, behandlungsbedürftig	-
Erbrechen	nicht vorhanden	1 x/ Tag	2 – 5 x/ Tag	6 – 10 x/ Tag	> 10 x/ Tag oder parenterale Substitution
Diarrhoe	nicht vorhanden	1 x/ Tag	2 – 5 x/ Tag	6 – 10 x/ Tag	> 10 x/ Tag oder parenterale Substitution
Stomatitis	keine Veränderung	schmerzlose Ulzera, Erytheme oder mildes Wundsein	schmerzhafte Erytheme, Ödeme oder Ulzera, feste Speise möglich	schmerzhafte Erytheme, Ödeme oder Ulzera, Flüssignahrung erforderlich	enterale oder parenterale Ernährung erforderlich
Sensorium	keine	milde Parästhesien, Verlust der tiefen Sehnenreflexe	geringer/ mäßiger objektiver Verlust, mäßiggradige Parästhesien	schwerer objektiver sensibler Verlust/ Funktionseinbußen	-
Schmerzen	keine	geringe	mäßiggradige	schwere	unerträgliche
Bewusstsein	klar	leichte Somnolenz oder Agitiertheit	mäßiggradige Somnolenz oder Agitiertheit	schwere Somnolenz oder Agitiertheit, Desorientierung, Halluzinationen	Koma, Anfälle, toxische Psychose
Fieber	kein	37,1 – 38,0 °C	38,1 – 40,0 °C	> 40 °C (< 24 Stunden)	> 40 °C (> 24 Stunden oder mit Hypotension)
Infektion	keine	geringe, nicht behandlungsbedürftig	mäßiggradige, p.o. Antibiose	schwere, i.v. antibiotische, antimykotische oder stationäre Behandlung	lebensbedrohliche
Haut	keine Veränderungen	gestreute makuläre oder papulöse Eruption oder asymptomatisches Erythem	gestreute makuläre oder papulöse Eruption, Pruritus oder andere assoziierte Symptomatik	generalisierte makulöse Symptomatik, papulöse oder vesikuläre Eruption	exfoliative Dermatitis oder ulzerierende Dermatitis
Alopezie	kein Haarverlust	geringer Haarverlust	ausgeprägter oder totaler Haarverlust	-	-

Weitere Nebenwirkungen waren entsprechend der WHO-Kriterien von 1979 folgendermaßen einzustufen: Grad 1 = leichte, Grad 2 = mäßige, Grad 3 = schwere, Grad 4 = lebensbedrohliche Toxizität. Bei Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten

Ereignisses war innerhalb von 24 Stunden ein spezifischer Bogen zur Dokumentation des SAE (serious adverse event) mitzuteilen.

Supportive Maßnahmen wie die Therapie mit Wachstumsfaktoren, Erythropoetin, Eisenpräparaten oder Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten und Antibiotika, sowie stationäre Aufenthalte wegen Leukozytopenien, Thrombozytopenien, Blutungen, Infektionen oder aus anderer Indikation wurden in die Analyse einbezogen.

Zu den Nebenzielen der Studie zählen die Auswertung des 2-Jahres-Gesamtüberlebens, des rezidivfreien Überlebens bis 2 Jahre nach Therapiebeginn, der medianen behandlungsfreien Zeit bis zum Therapieversagen, von Therapieabbruchgründen und der Lebensqualität unter der Therapie.

Die Überlebenszeit wurde ermittelt aus der Differenz zwischen Datum des Therapiebeginns und Feststellung eines Rezidivs, einer Metastasierung oder des Todes bzw. dem letzten Patientinnenkontakt.

Im Jahre 1980 gründete die European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) die Quality of Life Group (QLG), welche 1986 ein Forschungsprogramm initiierte, um Methoden zur Auswertung der Lebensqualität von Patienten in klinischen Tumorstudien auszuarbeiten [25]. Nach der Weiterentwicklung des ersten Kernfragebogens wurde im Jahre 1993 die Version 1.0 des aus 30 Fragen bestehenden EORTC QLQ-C30 veröffentlicht [25]. Der QLQ-C30 Version 1.0 beinhaltet Fragen aus folgenden fünf Lebensbereichen: körperliche Funktion, Rollenfunktion, kognitives Befinden, emotionales Befinden und sozialer Bereich [25]. Er schließt Fragen in Bezug auf allgemeine Beschwerden, die häufig von Krebspatienten beschrieben werden, wie Fatigue, gastrointestinale Symptome, Dyspnoe, Schlafstörungen und Schmerzen, sowie zur allgemeinen Lebensqualität und finanziellen Belastung durch die Erkrankung und deren Behandlung ein [2, 25]. Zwischenzeitlich wurde der Fragebogen mehrmals überarbeitet und es existieren bereits ergänzende Module für spezifische Krebserkrankungen, beispielsweise Brust- oder Lungenkrebs [25]. Der EORTC QLQ-C30 Version 3.0 stellt das heutige Standardinstrument für onkologische Fragestellungen in Europa dar [25, 28, 50].

Um die Lebensqualität der Patientinnen zu analysieren, war der standardisierte Fragebogen EORTC QLQ-C30 (Version 1.0) jeweils vor Beginn der Therapie, vor jedem erneu-

ten Chemotherapiezyklus sowie im Rahmen des Restagings auszuhändigen und von den Patientinnen selbst auszufüllen.

Die Fragen zum körperlichen Befinden und möglichen Einschränkungen im Beruf oder Haushalt sind jeweils mit ja oder nein zu beantworten. Somatische Beschwerden, Schmerzen, emotionales und kognitives Befinden und soziale und finanzielle Belastung sind von den Patientinnen jeweils auf einer Skala mit den Möglichkeiten „überhaupt nicht“, „wenig“, „mäßig“ oder „sehr“ einzuordnen. Der körperliche Zustand und die Lebensqualität insgesamt sind auf einer Skala von eins bis sieben, gleichbedeutend mit „sehr schlecht“ bis „ausgezeichnet“, zu bewerten. Alle Skalen und Einzelfragen können einem Messwert von 0 bis 100 zugeordnet werden. Ein hoher Wert bei der Einschätzung des körperlichen Zustandes und der Lebensqualität entspricht hierbei einem hohen Maß an Funktionalität und Lebensqualität [25]. Ein hoher Wert bei der Einschätzung der Symptome ist ausgeprägten Einschränkungen und damit einer geringeren Lebensqualität äquivalent [25]. Nach Zuordnung der Messwerte zu den jeweiligen Fragen wird anhand des EORTC-Scoring-Manuals ein Mittelwert gebildet und die weitere Auswertung der Lebensqualität mittels SPSS durchgeführt.

2.4. Therapieschemata

2.4.1. Chemotherapie

Die Chemotherapie wurde in drei Zyklen der Zytostatikakombination Carboplatin (Tag 1) und Ifosfamid (Tag 1 bis 3) mit einem Abstand von drei Wochen appliziert.

Vor jedem neuen Zyklus war die glomeruläre Filtrationsrate (GFR), unter Verwendung des aktuellen Serumkreatininwertes, mit Hilfe der Formel von Jelliffe für Frauen zu berechnen.

$$\text{GFR (ml/min)} = \frac{[98 - 0,8 \times (\text{Alter} - 20)]}{\text{Serumkreatinin (mg/dl)} \times 1,73 \times 0,9}$$

Mittels der erhobenen GFR war die zu verabreichende Carboplatindosis anhand der Formel von Calvert zu bestimmen.

$$\text{Carboplatin [mg]} = \text{AUC (area under the curve)} \times 4 \times (\text{GFR} + 25)$$

Die maximale Carboplatindosis sollte eine Dosis von 500 mg nicht überschreiten, da die Formel von Calvert nur bis zu einer GFR von 100 ml/min und bis zu einem Körpergewicht von 80 kg geeignet ist.

Die ermittelte Menge an Carboplatin war mit 5 %iger Glukoselösung oder alternativ mit einer 0,9 %igen NaCl-Lösung bis zu einer Konzentration von 0,5 mg/ml zu verdünnen und als Kurzinfusion über 30 bis 60 Minuten intravenös vor der Infusion von Ifosfamid zu verabreichen.

Die Ifosfamidgabe erfolgte als sogenannte fraktionierte Applikation. Es wurden 1,2 g Ifosfamid pro m² Körperoberfläche, verdünnt in 1500 ml 0,9 % NaCl-Lösung, an Tag 1 bis 3 des jeweiligen Zyklus in 1,5 Stunden intravenös verabreicht. Bei einer Überschreitung der Körperoberfläche von 2,2 m², war die Oberfläche von 2,2 m² für die Berechnung der Ifosfamiddosis zu verwenden.

Zum Schutz bei bekannter Urotoxizität von Ifosfamid erfolgte die Kombination mit Natrium-2-Mercaptoethansulfonat (Mesna, Uromitexan®). Dieses wurde mit Beginn der Ifosfamidinfusion, sowie vier und acht Stunden danach mit einer Dosis von 20 % des Ifosfamids verabreicht.

Die Chemotherapie wurde jeweils im Abstand von drei Wochen wiederholt, wenn folgende Laborparameter nach Erholung der Hämatopoese den jeweiligen unteren Grenzwert erreichten: Hämoglobin 11 g/dl bzw. 6,8 mmol/l, Leukozyten 3 Gpt/l und Thrombozyten 100 Gpt/l. Wenn nach maximal 7 Tagen, trotz Einsatz supportiver Therapiemaßnahmen, keine Normalisierung der Laborparameter eintrat, erfolgte der Therapieabbruch entsprechend des Studienprotokolls. Ebenso war bei nicht-hämatologischen Nebenwirkungen und nicht absehbarer Besserung ab WHO Grad III vorzugehen. Auch bei jeder Nebenwirkung ab WHO Grad IV musste die Chemotherapie sofort abgebrochen werden.

2.4.2. Strahlentherapie

Zeitgleich mit der Chemotherapie begann die Strahlentherapie. Diese wurde als perkutane Bestrahlung mit homogener 4-Felder-Box-Technik mit Linearbeschleuniger (6 MeV) ohne Ausblockung des potentiellen Brachytherapiegebietes mit einer Einzeldosis von 1,8 Gy in insgesamt 28 Fraktionen und mit einer Gesamtdosis von 50,4 Gy (5 x 1,8 Gy/Woche) gemäß ICRU-Report Nr. 50 durchgeführt.

Bei nicht erfolgter Operation wegen Inoperabilität oder Abbruch der Operation mit Belassung des Uterus sowie bei Ablehnung der Operation seitens der Patientin waren nach dem Restaging zusätzlich 4 Fraktionen zu je 5 Gy/ Punkt A einer HDR-Iridium-192-Brachytherapie in Remote-Afterloading-Technik zu applizieren.

Bei tumorfreier Scheide war der kraniale Anteil der Scheide über eine Länge von 2 cm mit einer Dosis von 5 Gy in 0,5 cm Gewebetiefe zu bestrahlen. Bei Infiltration der Scheide war die Strecke des Tumorbefalls sowie zusätzlich 2 cm mit jeweils 5 Gy/0,5 cm Gewebetiefe zu bestrahlen.

Optional war bei den nicht operierten Patientinnen ein perkutaner Strahlenboost von insgesamt 9 Gy auf die ehemals befallene Parametriumregion in 5 Bestrahlungsfractionen mit einer Einzelherddosis von 1,8 Gy. Die Gesamtherddosis dieser Region betrug somit 59,4 Gy. Die Toleranzdosis für Blase und Rektum nach perkutaner Bestrahlung und lokaler Brachytherapie war mit insgesamt 60 Gy festgelegt.

2.4.3. Supportive Therapie

Um einem Eisenmangel vorzubeugen und um den täglichen Eisenbedarf sicherzustellen, sollten alle Patientinnen täglich 200 mg eines frei zu wählenden Eisenpräparates oral einnehmen. Maßnahmen wie die Stimulation der Erythropoese mit Erythropoetin oder die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten zur Anämieprophylaxe und Anhebung der Hämoglobinkonzentration auf den zu erreichenden unteren Grenzwert von 11 g/dl bzw. 6,8 mmol/l waren freigestellt.

Der granulopoetische Wachstumsfaktor Filgrastim (Neupogen® 30/48) war sekundärprophylaktisch bei einer Leukozytopenie von $\leq 1,5$ Gpt/l in einer Dosierung von 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ KG s.c. einzusetzen. Bei einem somit erreichten Leukozytenwert von $> 1,5$ Gpt/l innerhalb von 24 Stunden, sollte keine weitere Filgrastimgabe erfolgen. Jedoch bei ausbleibendem Anstieg oder weiterem Abfall der Leukozyten war die Filgrastiminjektion bis zum Erreichen eines Leukozytenwertes von 1,5 Gpt/l täglich fortzuführen. Weitere Indikationen für die Applikation von Filgrastim waren Temperaturen über $38,5^\circ\text{C}$ ohne erkennbare Ursache sowie Infektionen.

Bei Leukozytenwerten < 1 Gpt/l und Fieber $> 38,5^\circ\text{C}$ ohne den Zusammenhang einer Medikamentengabe oder Infusion von Blutprodukten oder bei klinischen Infektionszeichen, war kalkuliert parenteral mit Antibiotika bzw. Antimykotika zu behandeln.

Die Transfusion von Thrombozytenkonzentraten war bei einer Thrombozytenzahl < 10 Gpt/l oder bei Blutungen infolge einer Thrombozytopenie vorgesehen.

Zur Antiemese waren 15 Minuten vor Beginn der Chemotherapie intravenös ein 5-HT₃-Rezeptorantagonist sowie 8 – 20 mg Dexamethason einzusetzen. Die Wahl des Präparates und die Fortführung mit oral zu verabreichenden Antiemetika bei anhaltender Übelkeit oder Erbrechen waren freigestellt.

Bei Auftreten einer Enzephalopathie, bedingt durch die Ifosfamidinfusion, waren nach Ausschluss organbedingter Ursachen und nach Untersuchung durch einen Neurologen 50 ml Methylenblau i.v. zu applizieren.

2.4.4. Operation

Die Durchführung der Operation bei erreichter Operabilität war freigestellt. Bei Entschluss zur abdominalen radikalen Hysterektomie nach Wertheim war folgende Vorgehensweise einzuhalten:

- systematische pelvine Lymphonodektomie (mindestens 20 Lymphknoten) einschließlich der Lymphknoten an den Vasa iliaca communes
- Entfernung des Lymphfettgewebes im kleinen Becken bis an die Beckenwand und bis auf den Beckenboden
- Beschränkung der Lymphonodektomie bis auf die Ebene des Nervus obturatorius galt als inadäquat
- Anfertigung eines Schnellschnittes der Lymphknoten im Bereich der Arteria iliaca communis – bei Tumorbefall Anschluss der paraaortalen Lymphonodektomie
- Entfernung der Adnexe beidseits

Die vollständige histologische Untersuchung von Uterus, Scheidenmanschette, Parametrien und Lymphknoten war sicherzustellen.

Bei zunächst operabel eingestuftem Befund, jedoch intraoperativ festgestellter Inoperabilität war der Eingriff abbrechen und die oben beschriebene Kontaktstrahlentherapie durchzuführen. Die Exstirpation suspekter Lymphknoten zur histologischen Untersuchung wurde empfohlen.

2.5. Dokumentation

Nach erfolgter Aufnahme einer Patientin in die Studie erhielten die jeweiligen Kliniken den für die Studie entwickelten Dokumentationsbogen, in den alle notwendigen unter 2.2. genannten Parameter einzutragen waren. Bei fehlenden Daten wurde zu den betroffenen Kliniken bzw. zu den betreuenden niedergelassenen Gynäkologen oder Hausärzten Kontakt aufgenommen, um insbesondere Laborwerte, Angaben zur Bestrahlung, Dosierung der Chemotherapeutika, histologische Angaben, Nadirwerte, Nebenwirkungen, die Beurteilung des Therapieerfolges und Nachsorgedaten vervollständigen zu können. In sieben Fällen aus Greifswald wurden auch Patientinnen um die Zusendung des Therapiepasses gebeten. Eine direkte Akteneinsicht wurde in den Kliniken in Greifswald und Cottbus durchgeführt.

2.6. Statistik

Alle mittels des Dokumentationsbogens erhobenen anonymisierten Patientinnendaten wurden in eine Datenbank des Statistikprogrammes SPSS, Version 21 für Windows übertragen und mit diesem ausgewertet. Deskriptive Parameter wurden hinsichtlich Häufigkeitsverteilung, Mittelwert, Minimalwert, Maximalwert und Median untersucht und beschrieben.

Die ereignisbezogenen Daten progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben wurden nach dem Kaplan-Meier-Verfahren analysiert, Vergleiche wurden mit dem Log-rank-Test durchgeführt und auf Signifikanz überprüft. Eine Signifikanz wurde definiert als ein Wert von $p < 0,05$.

3. Ergebnisse

3.1. Charakterisierung des Gesamtkollektivs

3.1.1. Erkrankungsalter

Das mediane Erkrankungsalter der in die Studie eingeschlossenen Patientinnen beträgt zum Zeitpunkt der Diagnosestellung 48,5 Jahre (Range 29 – 73 Jahre). Die Altersverteilung ist in Abbildung 2 in Form eines Histogramms dargestellt und zeigt Häufigkeitsgipfel zwischen 40 und 50 Jahren und zwischen 60 und 65 Jahren.

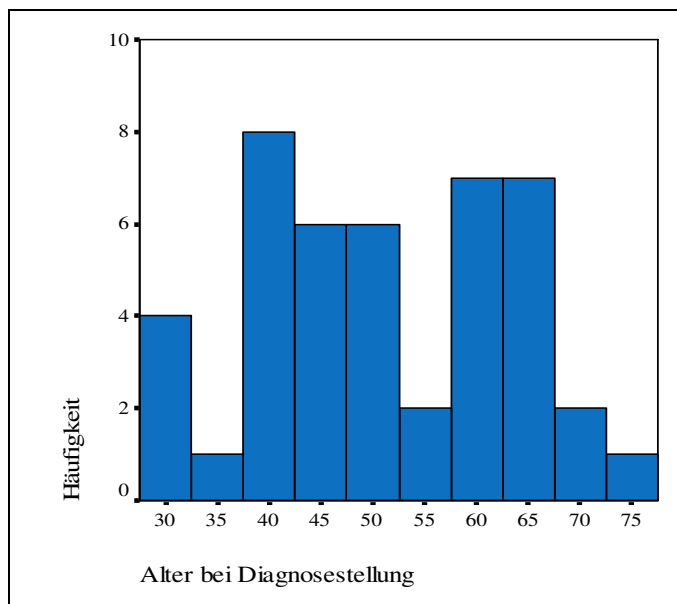


Abb. 2: Altersverteilung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in Jahren

3.1.2. FIGO–Stadium

Nach der FIGO-Klassifikation sind insgesamt 19 Patientinnen (43,2 %) an einem Zervixkarzinom im Stadium IIB erkrankt und bei 25 Patientinnen (56,8 %) wurde das Stadium IIIB diagnostiziert.

3.1.3. Histologie

Bei 40 Patientinnen (91 %) lag histologisch ein Plattenepithelkarzinom vor. Bei zwei Patientinnen (4,5 %) ergab die histologische Untersuchung ein Adenokarzinom und bei zwei weiteren Patientinnen (4,5 %) ein adenosquamöses Karzinom. Abbildung 3 verdeutlicht die Häufigkeitsverteilung des histologischen Typs anhand eines Kreisdiagrammes.

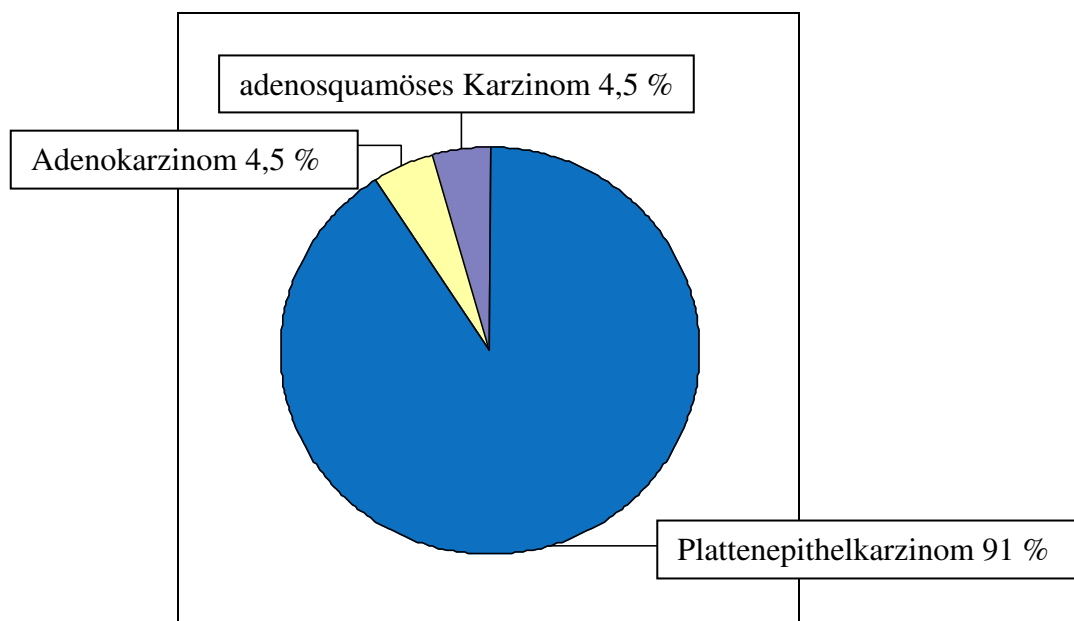


Abb. 3: Histologischer Typ

3.1.4. Differenzierungsgrad

Bei 19 Patientinnen (43,2 %) wurde ein mäßig differenziertes Karzinom (G2), bei vier Patientinnen (9,1 %) ein mäßig bis schlecht differenziertes Karzinom (G2 – G3) und bei 21 Patientinnen (47,7 %) ein schlecht differenziertes Karzinom (G3) diagnostiziert.

Tabelle 6 fasst die genannten Patientinnencharakteristika zusammen und veranschaulicht die Remissionsraten, operative Daten, die mediane Nachbeobachtungszeit sowie die Anzahl der Rezidive.

Tabelle 6: Charakterisierung des Patientinnenkollektivs

Anzahl der Patientinnen, n (%)	44 (100)
medianes Alter, in Jahren (Range)	48,50 (29 - 73)
FIGO-Stadium, n (%)	
IIB	19 (43,2)
IIIB	25 (56,8)
Histologie, n (%)	
Plattenepithelkarzinom	40 (91)
Adenokarzinom	2 (4,5)
adenosquamöses Karzinom	2 (4,5)
Differenzierungsgrad, n (%)	
G2	19 (43,2)
G2-G3	4 (9,1)
G3	21 (47,7)
Remission, n (%)	42 (100)
komplette Remission	13 (31)
partielle Remission	27 (64,2)
stable disease	2 (4,8)
vollständig operierte Patientinnen, n (%)	30 (71,4)
TNM-Klassifikation der vollständig operierten Patientinnen, n (%)	
pT0, pTX	10 (33,3)
pT1a, pT1a1, pT1a2	6 (20,1)
pT1b, pT1b1, pT1b2	10 (33,3)
pT2a	2 (6,7)
pT3a	1 (3,3)
Resttumor	1 (3,3)
mediane Nachbeobachtungszeit, in Monaten (Range)	36 (5 - 95)
Rezidive, n (%)	17 (39,5)

3.1.5. Symptomatik

Die zur Diagnose führende Symptomatik konnte bei insgesamt 16 der 19 in Greifswald und bei den drei in Cottbus behandelten Patientinnen ausgewertet werden. Einige der Patientinnen gaben mehrere Symptome an.

Postmenopausale Blutungen, Menstruationsstörungen (Hypermenorrhoe, Menorrhagien, Metrorrhagien) oder Kontaktblutungen führten bei 17 Patientinnen zur Behandlung. Drei Patientinnen beschrieben Ausfluss. Rückenschmerzen, Unterbauchkrämpfe und wehenartige Schmerzen mit Ausstrahlung in die Flanken wurden von drei Patientinnen beklagt. Zwei Patientinnen hatten eine symptomatische Anämie mit Müdigkeit, Schwindel und Blässe. Eine Patientin gab Miktionsbeschwerden an und bei einer weiteren Patientin führte eine Urämie bei sekundärer Harnstauung durch Ureterkom-

pression zur Diagnosestellung. Ein pathologischer Befund im zytologischen Abstrich (Pap V) sowie eine Gewichtsabnahme von 10 kg in 4 Monaten wurden bei einer Patientin festgestellt.

3.1.6. Tumorgröße

Der Tumor in seiner größten Ausdehnung wurde bei 30 Patientinnen mittels MRT gemessen. Der kleinste Tumor des Stadiums IIB hatte im MRT einen Durchmesser von 23 mm und der größte Tumor des Stadiums IIB maß 80 mm. Die mittlere Tumorgröße im Stadium IIB bei Messung mit dem MRT betrug 54,6 mm (Median 60 mm). Bei den Tumoren des Stadiums IIIB betrug der kleinste Tumordurchmesser im MRT 24 mm und der größte Tumordurchmesser 91 mm. Die mittlere Tumorgröße im Stadium IIIB betrug bei Messung mit dem MRT 61 mm (Median 60 mm).

Bei drei Karzinomen wurde mittels CT eine Tumorgröße von 66 mm im Stadium IIB und jeweils im Stadium IIIB ein Tumordurchmesser von 40 mm sowie 51 mm erhoben. Zusätzlich wurde bei zwei der drei letztgenannten Patientinnen und bei neun weiteren Patientinnen eine MRT-Untersuchung durchgeführt, es erfolgte jedoch keine Messung der Tumorgröße. Ein CT ohne Ermittlung der größten Tumorausdehnung wurde bei zwei Patientinnen durchgeführt. Bei einer Patientin wurde die Tumorgröße nach der klinischen Untersuchung mit 50 mm angegeben.

3.2. Therapiebeschreibung

Da eine Patientin bereits vor Therapiebeginn verstarb und keine Therapie nach dem Studienprotokoll erhielt, wurde diese Patientin aus der nun folgenden Analyse ausgeschlossen.

Chemotherapie

Den weiteren 43 in die Studie eingeschlossenen Patientinnen wurden insgesamt 124 Chemotherapiezyklen appliziert. Dies entspricht einem Median von 3 Zyklen. Es konnten 96 von 124 Therapiezyklen (77,4 %) ohne Verzögerung verabreicht werden, 25 Zyklen (20,2 %) mussten verschoben werden. Bei einer Patientin wurden hinsichtlich einer Therapieverschiebung für alle drei Chemotherapiezyklen keine Daten

übermittelt. Alle drei Therapiezyklen konnten 39 Patientinnen (90,7 %) verabreicht werden, bei vier Patientinnen wurde die Chemotherapie vorzeitig abgebrochen.

Der erste Zyklus der Chemotherapie konnte 42 Patientinnen ohne Therapieverzögerung appliziert werden.

Eine Patientin entwickelte nach Gabe des 1. Zyklus der Chemotherapie eine ausgeprägte Panzytopenie und während der Phase der Thrombozytopenie trat eine akute Tumorblutung auf. Aufgrund der hohen Toxizität unter der Kombinationstherapie wurde in der Tumorkonferenz der Abbruch der Chemotherapie und nach einer Pausierung von 16 Tagen die alleinige Fortführung der perkutanen Bestrahlung festgelegt. Bei dieser Patientin wurden drei Monate nach Abschluss der Bestrahlung Leber- und Milzmetastasen diagnostiziert. Nach vier Zyklen einer palliativen Chemotherapie mit Gemcitabin verstarb die Patientin aufgrund der progredienten Erkrankung ein Jahr nach Diagnosestellung.

Den zweiten Zyklus der Chemotherapie erhielten 29 Patientinnen (67,4 %) zum geplanten Zeitpunkt. Bei 12 Patientinnen (27,9 %) musste dieser Zyklus für eine Dauer von einem bis neun Tagen verschoben werden. Gründe für die Therapieverzögerung waren bei neun Patientinnen die hämatologische Toxizität, eine Patientin war wegen Fieber und Diarrhoe in stationärer Behandlung und bei zwei Patientinnen wurde keine Begründung dokumentiert. Wegen der hämatologischen Toxizität erhielt eine Patientin den zweiten und dritten Therapiezyklus modifiziert mit einer Dosis von 75 %.

Nach dem zweiten Zyklus der Chemotherapie wurde diese bei einer Patientin aufgrund der hämatologischen Toxizität abgebrochen. Eine Patientin erhielt wegen eines behandlungsbedürftigen Harnwegsinfektes Grad II nur zwei Chemotherapiezyklen und bei einer weiteren Patientin wurde die Therapie nach dem zweiten Zyklus der Chemotherapie aufgrund eines postrenalen Nierenversagens mit einem Anstieg des Kreatininwertes von 1,2 mg/dl auf 8,2 mg/dl abgebrochen.

Der dritte Chemotherapiezyklus konnte 25 Patientinnen (58,1 %) planmäßig gegeben werden, 13 Patientinnen (30,2 %) erhielten diesen mit einer Verzögerung von einem bis 14 Tagen. Bei acht Patientinnen war die Therapieverschiebung aufgrund der hämatologischen Toxizität notwendig, bei einer Patientin wegen der nicht-hämatologischen Toxizität, bei einer Patientin wurde die Therapie wegen eines Feiertages verschoben und bei drei Patientinnen wurden keine Gründe angegeben. Vier Patientinnen haben den dritten Zyklus der Chemotherapie nicht erhalten. Bei einer Patientin wurde wegen der hämatologischen Toxizität und bei einer weiteren Patientin wegen der erhöhten

Leberwerte eine Dosisreduktion vorgenommen. Diese beiden Frauen erhielten den dritten Therapiezyklus mit einer Dosis von 75 %.

Laut Studienprotokoll war die maximale Carboplatindosis pro Zyklus mit 500 mg festgelegt. Dies wurde insgesamt bei 45 Zyklen (36,29 %) nicht eingehalten. Die mediane Carboplatindosis betrug beim ersten Zyklus 498 mg, beim zweiten Zyklus 500 mg und beim dritten Zyklus 482 mg. Die maximale Carboplatindosis von 800 mg erhielt eine Patientin mit dem ersten Chemotherapiezyklus.

Die median verabreichte Ifosfamidosis betrug 2,155 g beim ersten Zyklus, 2,17 g beim zweiten Zyklus und 2,122 g beim dritten Zyklus.

Tabelle 7: Überblick Chemotherapie

Anzahl der Zyklen / Median	124 / 3
mediane Carboplatindosis, in mg (Range)	
Zyklus 1	498 (230 - 800)
Zyklus 2	500 (228 - 688)
Zyklus 3	482 (261 - 724)
mediane Ifosfamidosis, in g (Range)	
Zyklus 1	2,155 (1,66 – 3,2)
Zyklus 2	2,17 (1,44 – 2,5)
Zyklus 3	2,122 (1,44 – 2,4)
Dosisreduktion, n (% aller Zyklen)	4 (3,2)
Verzögerung der Chemotherapie, n (% aller Zyklen)	
insgesamt	25 (20,2)
Zyklus 1	0
Zyklus 2	12 (9,7)
Grund: hämatologische Toxizität	9 (7,3)
Grund: nicht-hämatologische Toxizität	1 (0,8)
Grund: nicht bekannt	2 (1,6)
Zyklus 3	13 (10,5)
Grund: hämatologische Toxizität	8 (6,5)
Grund: nicht-hämatologische Toxizität	1 (0,8)
Grund: Feiertag	1 (0,8)
Grund: nicht bekannt	3 (2,4)
Therapieabbrüche, n (% aller Patientinnen)	4 (9,3)
Grund: hämatologische Toxizität	2 (4,7)
Grund: Harnwegsinfekt II°	1 (2,3)
Grund: postrenales Nierenversagen	1 (2,3)

Strahlentherapie

Die mediane Strahlengesamtdosis, welche simultan zur Chemotherapie angewendet wurde, belief sich auf 50,40 Gy und wurde bei 38 Patientinnen (88,4 %) entsprechend des Studienprotokolls mit einer Einzeldosis von 1,8 Gy an 28 Tagen eingesetzt. Die fünf Patientinnen (11,6 %) aus der Universitätsfrauenklinik in Heidelberg wurden abweichend vom Studienprotokoll an 25 Tagen mit einer Einzeldosis von 1,8 Gy bestrahlt und erhielten eine Gesamtdosis von 45 Gy.

Die perkutane Bestrahlung haben 14 Patientinnen (32,6 %) ohne Verzögerungen absolviert. Bei 29 Patientinnen (67,4 %) kam es zu Therapieverschiebungen.

Ursachen für die Therapieverzögerung während der perkutanen Bestrahlung waren hämatologische Toxizität bei zwölf Patientinnen, vaginale Tumorblutung bei zwei Patientinnen, schlechter Allgemeinzustand bei drei Patientinnen, Diarrhoe bei einer Patientin, Gerätedefekte bei vier Patientinnen sowie Feiertage bei 13 Patientinnen. Eine Patientin wurde an einem Tag nicht bestrahlt, da sie die Chemotherapie an diesem Tag spät erhalten hatte. Drei Patientinnen waren aus unbekanntem Gründen nicht zur Bestrahlung erschienen und bei einer weiteren Patientin ist die Ursache der Therapieverzögerung nicht übermittelt worden. Bei zehn Patientinnen begründeten mehrere Ursachen die Therapieverschiebung.

Nach der abgeschlossenen Radiochemotherapie und nach Einschätzung von Remission und Operabilität erhielten 24 Patientinnen keine Nachbestrahlung (55,8 %). Sowohl Afterloadingtherapie als auch Parametrienboost wurden bei sieben Patientinnen (16,3 %) durchgeführt. Ausschließlich Afterloading erhielten fünf Patientinnen (11,6 %) und ein alleiniger Boost wurde bei vier Patientinnen (9,3 %) eingesetzt. Keine Angabe zur Nachbestrahlung wurde bei drei Patientinnen (7 %) gemacht.

Nach der Operation war die primäre Behandlung bei 21 Patientinnen (48,8 %) abgeschlossen und somit keine weitere Bestrahlung erfolgt. Zwei Patientinnen (4,7 %) waren jeweils nach kompletter und partieller Remission als operabel beurteilt worden, entschieden sich jedoch gegen eine Operation und erhielten beide eine Afterloadingtherapie. Eine Patientin (2,3 %) war nach partieller Remission operabel, aber aufgrund des reduzierten Allgemeinzustandes und der von der Patientin nicht tolerierten Rückenlage, wurden statt der Operation sowohl Afterloading als auch ein perkutaner Boost durchgeführt. Sechs Patientinnen (14 %) wurden wegen Inoperabilität nachbestrahlt. Hiervon erhielten fünf Patientinnen Afterloading und Boost und eine Patientin einen alleinigen Boost. Bei drei Patientinnen (7 %) wurde die Operation abgebrochen.

Von diesen erhielt eine Patientin Afterloading und Boost, bei einer Patientin wurden keine Daten dokumentiert und einer Patientin wurde eine Afterloadingtherapie empfohlen. Eine ausgeprägte Stenosierung im Zervixbereich machte das Einführen des Applikators jedoch unmöglich. Die Dilatation und Einlage in Narkose wurde von der Patientin abgelehnt. Zwei Patientinnen (4,7 %) erhielten eine Nachbestrahlung in Afterloadingtechnik, da an den vaginalen Absetzungsrändern histologisch Tumorzellen nachgewiesen wurden (R1-Resektion). Drei Patientinnen (7 %) wurde postoperativ bei mikroskopischem Nachweis von Tumorzellen in der Zervix ein optionaler Parametrienboost empfohlen, was eine dieser Patientinnen ablehnte.

Die oben genannte Patientin, bei welcher die Chemotherapie nach dem 1. Zyklus abgebrochen wurde, wurde nicht nachbestrahlt. Bei vier Patientinnen (9,3 %), welche alle vollständig operiert wurden, ist der Grund für eine mögliche Folgebestrahlung nicht dokumentiert. Jeweils eine Patientin erhielt ein alleiniges Afterloading und eine Patientin den Parametrienboost. Die Art der möglicherweise erfolgten Bestrahlung der anderen beiden Patientinnen wurde ebenfalls nicht dokumentiert.

Tabelle 8: Überblick Strahlentherapie

mediane perkutane Strahlengesamtdosis, in Gy (Range)	50,4 (45,0 - 50,4)
Anzahl der Einzeldosen, Median (Range)	28 (25 - 28)
mediane perkutane Einzeldosis, in Gy	1,8
Afterloading und perkutaner Boost, n (% aller Patientinnen)	7 (16,3)
Afterloading, n (% aller Patientinnen)	5 (11,6)
mediane Gesamtdosis Afterloading, in Gy (Range)	20 (14 - 20)
perkutaner Boost, n (% aller Patientinnen)	4 (9,3)
mediane Gesamtdosis perkutaner Boost, in Gy (Range)	9 (7,2 - 9,0)
Therapieverzögerung während der Bestrahlung, n (% aller Patientinnen)	29 (67,4)
Gründe für die Therapieverzögerung (bei 10 Patientinnen traten mehrere Gründe auf):	
hämatologische Toxizität	12 (27,9)
vaginale Blutung	2 (4,7)
schlechter Allgemeinzustand	3 (7,0)
Diarrhoe	1 (2,3)
Gerätedefekt	4 (9,3)
Feiertag	13 (30,2)
organisatorische Gründe	1 (2,3)
Grund nicht bekannt	4 (9,3)

3.3. Therapieansprechen

Das Therapieansprechen konnte von 42 der 44 in die Studie eingeschlossenen Patientinnen ausgewertet werden. Aus der Analyse wurden zwei Patientinnen ausgeschlossen. Eine dieser Patientinnen verstarb noch vor Therapiebeginn und bei einer Patientin wurde die Therapie nach dem ersten Chemotherapiezyklus aufgrund der ausgeprägten Hämatotoxizität abgebrochen.

3.3.1. Remissionsgrad und Remissionsrate

Der Therapieerfolg war im Rahmen des Restagings nach der rektovaginalen gynäkologischen Palpation unter Einbeziehung eines MRT zu beurteilen. Beide Untersuchungen wurden bei 29 Patientinnen realisiert und dokumentiert. Bei sieben Patientinnen wurde der Therapieerfolg ausschließlich anhand des klinischen Tastbefundes bewertet und bei sechs Patientinnen einzig auf Grundlage des MRT-Befundes.

Allein nach der klinischen rektovaginalen Beurteilung war bei 13 Patientinnen eine komplette Remission, bei 21 Patientinnen eine partielle Remission und bei zwei Patientinnen eine Stabilisierung festgestellt worden. Nach ausschließlicher Bewertung des MRT-Befundes war nach der Radiochemotherapie bei acht Patientinnen eine Komplettremission, bei 26 Patientinnen eine partielle Remission und bei einer Patientin eine Stabilisierung eingetroffen. Sowohl klinisch als auch bildgebend war bei keiner Patientin eine Progression eingetreten.

Von den 29 Patientinnen, bei denen sowohl die klinische Untersuchung als auch ein MRT durchgeführt wurde, stimmten bei 20 Patientinnen die Remissionsbeurteilungen überein, während bei neun Patientinnen eine Diskrepanz zu erkennen war. Laut Studienprotokoll sollte bei einer Abweichung zwischen den Untersuchungsbefunden die klinische Beurteilung als entscheidend zu werten sein. Danach hatten 13 Patientinnen (31 %) eine Komplettremission, 27 Patientinnen (64,2 %) eine partielle Remission und zwei Patientinnen (4,8 %) eine Stabilisierung der Erkrankung. Dies entspricht einer Gesamtansprechrates von 95,2 %.

Tabelle 9 veranschaulicht die einzelnen Ansprechrates anhand des jeweils gewählten Untersuchungsmodus.

Tabelle 9: Remissionsbeurteilung nach Untersuchungsmodus (Anzahl der Patientinnen)

	rektovaginale Palpation	MRT	klinisch & MRT (%)
komplette Remission (CR)	13	8	13 (31 %)
partielle Remission (PR)	21	26	27 (64,2 %)
Stabilisierung (NC)	2	1	2 (4,8 %)
Progression (PD)	0	0	0 (0 %)
Gesamt	36	35	42 (100 %)

Die Analyse des Therapieerfolges getrennt nach klinischem Erkrankungsstadium wird in Tabelle 10 verdeutlicht. Hier zeigt sich für das Stadium IIB nahezu eine Gleichverteilung zwischen kompletter und partieller Remission (44,4 % bzw. 50 %). Im Stadium IIIB war häufiger eine partielle Remission (75 %) eingetreten. Eine Komplettremission erreichten nur 20,8 % der Patientinnen. Die Stabilisierung der Erkrankung wurde in beiden Stadien bei jeweils einer Patientin beobachtet.

Tabelle 10: Remissionsbeurteilung nach Erkrankungsstadium (Anzahl der Patientinnen)

	IIB	IIIB	gesamt
komplette Remission (CR)	8 (44,4 %)	5 (20,8 %)	13 (31 %)
partielle Remission (PR)	9 (50 %)	18 (75 %)	27 (64,2 %)
Stabilisierung (NC)	1 (5,6 %)	1 (4,2 %)	2 (4,8 %)
Progression (PD)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Gesamt	18 (100 %)	24 (100 %)	42 (100 %)

In Abbildung 4 sind Remissionsgrad und Remissionsrate der insgesamt 42 in die Analyse eingeschlossenen Patientinnen in Form eines Kreisdiagramms dargestellt.

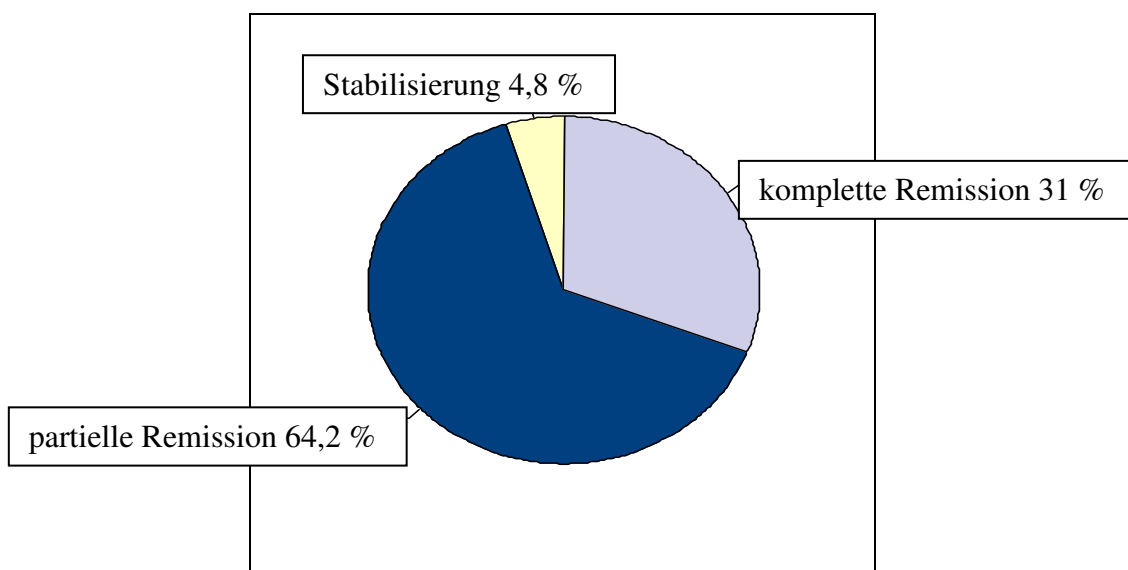


Abb. 4: Remissionsgrad und Remissionsrate

Getrennt nach histologischem Typ hatten von den Patientinnen mit einem Plattenepithelkarzinom zwölf Frauen (31,6 %) eine Komplettremission, 25 Frauen (65,8 %) eine Teilremission und eine Patientin (2,6 %) eine Stabilisierung der Erkrankung. Von den zwei Frauen mit einem Adenokarzinom erreichte jeweils eine Patientin eine komplette bzw. eine partielle Remission. Von den beiden Patientinnen mit einem adenosquamösen Karzinom wurde bei jeweils einer Patientin eine Teilremission bzw. eine Stabilisierung festgestellt.

3.3.2. Operabilität

Insgesamt wurden 36 Patientinnen (85,71 %) als operabel und 6 Patientinnen (14,29 %) als inoperabel eingestuft. Von den nach der Radiochemotherapie als operabel beurteilten Patientinnen hatten 18 primär ein Zervixkarzinom Stadium IIB und 18 Patientinnen ein Stadium IIIB.

Die Operation wurde bei 33 von den 36 als operabel eingeschätzten Patientinnen geplant, musste jedoch bei 3 Patientinnen (7,14 %) vorzeitig abgebrochen werden. Eine dieser Patientinnen wies intraoperativ eine ca. 2,5 cm große Metastase im Omentum majus auf, weshalb der Eingriff aufgrund der palliativen Situation nach der Netzresektion beendet wurde. Bei einer Patientin wurde die Operation nach Durchführung der beidseitigen Adnexektomie, der pelvinen Lymphonodektomie und eines linksseitigen Lymphknotensamplings abgebrochen, da aufgrund der intraoperativ festgestellten Parametrieninfiltration bis zur rechten Beckenwand eine Tumorfreiheit bei Fortführung der Operation nicht gewährleistet werden konnte. Wegen der intraoperativ festgestellten Peritonealkarzinose wurde die Operation nach Probenentnahme von der Beckenwand sowie vom Darm und Omentum majus bei einer weiteren Patientin abgebrochen. Bei den anderen 30 Patientinnen (71,43 %) konnte die Operation komplett durchgeführt werden.

Eine (2,38 %) der 36 als operabel eingestuften Patientinnen wurde aufgrund ihrer eingeschränkten klinischen Operationsfähigkeit nicht operiert. Zwei weitere Patientinnen (4,76 %) entschieden sich gegen eine Operation.

Tabelle 11: Zusammenfassung Durchführung/ Abbruch der Operation

Anzahl der Patientinnen, n (%)	42 (100)
Operabilität, n (%)	
operabel	36 (85,71)
inoperabel	6 (14,29)
vollständig operierte Patientinnen, n (%)	30 (71,43)
Abbruch der Operation, n (%)	3 (7,14)
Abbruch wegen Netzmetastase	1 (2,38)
Abbruch wegen Infiltration bis zur Beckenwand	1 (2,38)
Abbruch wegen Peritonealkarzinose	1 (2,38)
nicht operierte Patientinnen, n (%)	9 (21,43)
Inoperabilität	6 (14,29)
eingeschränkte Operationsfähigkeit	1 (2,38)
Wunsch der Patientin	2 (4,76)

3.3.3. Lymphknotenstatus

Eine Lymphonodektomie wurde bei den 30 komplett operierten Patientinnen durchgeführt. Laut Studienprotokoll waren mindestens 20 pelvine Lymphknoten zu entnehmen. Die Anzahl der tatsächlich entfernten Lymphknoten reichte von insgesamt sieben bis 106 entnommenen pelvinen und paraaortalen Lymphknoten. Im Durchschnitt wurden 30 Lymphknoten exstirpiert.

Nach Abbruch der Operation wegen nicht erreichbarer Tumorfreiheit wurden bei einer Patientin sechs pelvine tumorfreie Lymphknoten nachgewiesen.

Bei einer Patientin musste die Entfernung der Lymphknoten nach Läsion der Arteria iliaca communis sinistra mit nachfolgender Versorgung durch den Gefäßchirurgen abgebrochen werden. Insgesamt wurden bei dieser Patientin drei pelvine sowie neun paraaortale Lymphknoten, welche alle tumorfrei waren, exstirpiert.

Bei drei weiteren Patientinnen erfolgte eine paraaortale Lymphonodektomie mit Entnahme von 10 bzw. 41 paraaortalen Lymphknoten. Bei einer dieser Patientinnen ist die Anzahl der entfernten paraaortalen Lymphknoten unbekannt. Fünf Patientinnen (16,7 %) wiesen einen positiven Lymphknotenstatus auf. Drei dieser Patientinnen hatten ausschließlich pelvine Lymphknotenmetastasen (1/13 LK, 2/21 LK bzw. 1/30 LK). Bei der Patientin, deren Anzahl der entnommenen paraaortalen Lymphknoten unbekannt ist wurde eine paraaortale Lymphknotenmetastase nachgewiesen. Bei einer Patientin waren 2 von 13 pelvinen Lymphknoten und 6 von 10 paraaortalen Lymphknoten befallen.

Von den fünf Patientinnen mit positivem Lymphknotenstatus waren vier Patientinnen vor Beginn der Therapie im Stadium IIIB und eine Patientin im Stadium IIB.

3.3.4. Histopathologischer Tumornachweis

Das histopathologische Ansprechen der 30 vollständig operierten Patientinnen wurde anhand der übermittelten Tumorformeln ausgewertet. Bei acht Patientinnen (26,7 %) wurde nach histologischer Aufarbeitung des Operationspräparates kein Tumor mehr nachgewiesen (Stadium pT0), entsprechend einer histopathologischen Komplettremission (pCR). Bei zwei Patientinnen war eine histologische Beurteilung des Primärtumors nicht mehr möglich (Stadium pTX). Bei 18 Frauen (60 %) wurde eine histopathologische Teilremission (pPR) erreicht. Von diesen wurde bei sechs Patientinnen histologisch das Stadium pT1a nachgewiesen, bei zehn Frauen das Stadium pT1b und bei zwei Patientinnen das Stadium pT2a. Eine Patientin (3,3 %), bei der das Stadium pT3a diagnostiziert wurde, erreichte eine histopathologische stable disease (pNC). Vor Beginn der Radiochemotherapie wurde bei dieser Patientin der Tumor klinisch als FIGO IIB eingeschätzt und nach der Radiochemotherapie sowohl klinisch als auch bildgebend eine partielle Remission festgelegt. Bei einer weiteren Patientin wurde anstelle einer genauen Einteilung des histopathologischen Tumorstadiums ein tief intrazervikal liegender Resttumor beschrieben.

Von den acht Patientinnen, bei denen histopathologisch kein Tumor mehr nachgewiesen wurde, hatten nach der klinischen Untersuchung fünf Patientinnen eine Komplettremission erreicht, drei eine partielle Remission. Von den weiteren fünf Patientinnen mit einer kompletten Remission wurde bei jeweils einer Patientin histologisch das Tumorstadium pTX, pT1a1 und pT1a2 sowie bei zwei Patientinnen das Stadium pT1b1 nachgewiesen.

Tabelle 12 zeigt das histopathologische Ergebnis sowie die jeweilige Anzahl der Patientinnen.

Tabelle 12: Histopathologischer Tumornachweis der 30 operierten Patientinnen

Tumorstadium	Patientinnen	histopathologisches Ansprechen (% der Patientinnen)
pT0	8	pCR (26,7 %)
pTX	2	-
pT1a	2	pPR (60 %)
pT1a1	2	
pT1a2	2	
pT1b	1	
pT1b1	7	
pT1b2	2	
pT2a	2	
pT3a	1	pNC (3,3 %)
Resttumor	1	-

3.3.5. Tumormarker

Die Bestimmung der Tumormarker SCC und CEA war optional und wurde vereinzelt und nicht kontinuierlich bestimmt. Eine adäquate Analyse dieses Parameters konnte deshalb nicht durchgeführt werden.

3.4. Toxizität

Die hämatologischen und nicht-hämatologischen Toxizitäten wurden entsprechend des Studienprotokolls bei den 43 Patientinnen, welche mindestens einen Chemotherapiezyklus erhielten, ausgewertet.

3.4.1. Hämatologische Toxizität

Die Veränderung der Parameter Hämoglobin, Leukozyten und Thrombozyten im Verlauf der Therapie konnte nach dem 1. Zyklus der Chemotherapie von 41 Patientinnen, nach dem 2. Zyklus von 38 Patientinnen und nach dem 3. Zyklus von 29 Patientinnen analysiert werden. Der 1. Zyklus der Chemotherapie wurde 43 Frauen verabreicht, 42 Patientinnen erhielten zwei Chemotherapiezyklen und 39 Patientinnen erhielten drei Zyklen der Chemotherapie. Von jeweils zwei bzw. vier Patientinnen nach dem 1. und 2. Chemotherapiezyklus und von zehn Patientinnen nach dem 3. Zyklus konnte die

Auswertung aufgrund der nicht vorliegenden Blutwerte nicht durchgeführt werden. Die Bestimmung der Granulozyten war optional und wurde vereinzelt übermittelt. Die Abbildungen 5 bis 8 veranschaulichen die Ausprägungen der hämatologischen Toxizität sowie deren Häufigkeit anhand eines Balkendiagrammes.

Anämie

Vor Beginn der Radiochemotherapie wurde bei 33 Patientinnen ein Hämoglobinwert über 6,831 mmol/l, entsprechend einer Anämie Grad 0, gemessen. Bei sechs Patientinnen entsprach der Ausgangswert bereits einer Anämie Grad 1 und bei drei Frauen einer Anämie Grad 2. Nach dem 1. Zyklus der Chemotherapie bildeten 18 Patientinnen (41,9 %) eine Anämie Grad 1 bzw. 2 aus. Eine Anämie Grad 3 trat nach dem 1. Zyklus nicht auf. Nach dem 2. Zyklus der Chemotherapie wurde bei 27 Patientinnen (64,3 %) eine Anämie Grad 1 bzw. 2 diagnostiziert. Keine Patientin entwickelte eine Anämie Grad 3. Eine Anämie Grad 1 bzw. 2 wurde bei 14 Patientinnen (35,9 %) und eine Anämie Grad 3 wurde bei vier Patientinnen (10,3 %) nach dem 3. Chemotherapiezyklus festgestellt.

Bezogen auf die Anzahl der 124 applizierten Zyklen wurde bei 30,6 % der Zyklen eine Anämie Grad 1 beobachtet, bei 16,9 % der Zyklen manifestierte sich eine Anämie Grad 2 und bei 3,2 % der Zyklen trat eine Anämie Grad 3 auf. Während der gesamten Chemotherapie wurden keine Anämien Grad 4 beobachtet.

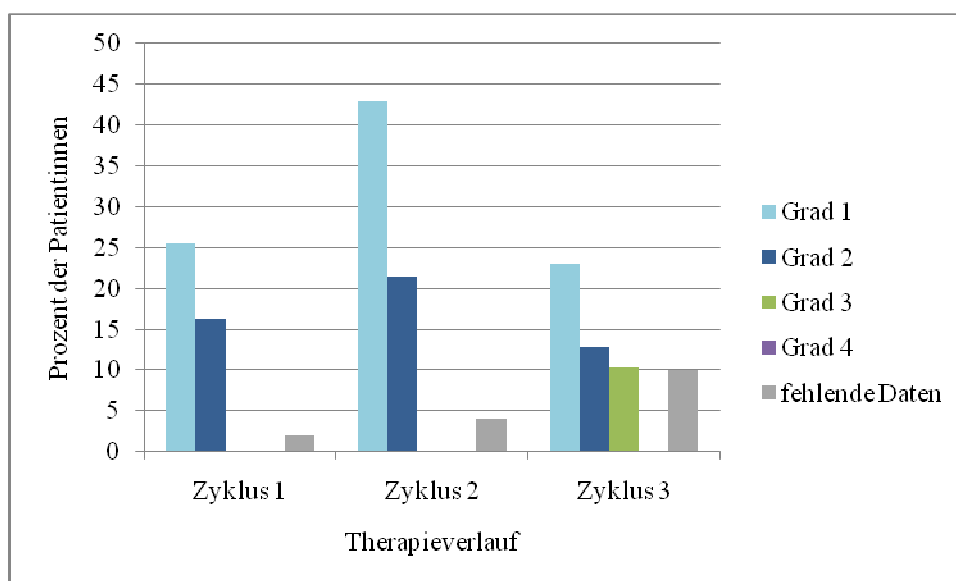


Abb. 5: Anämien im Therapieverlauf

Supportive Therapie der Anämie

Nach dem 1. Zyklus der Chemotherapie erhielten fünf Patientinnen jeweils zwei Erythrozytenkonzentrate, zwei Patientinnen erhielten jeweils 4 Blutkonserven und jeweils eine Patientin erhielt neun bzw. 11 Erythrozytenkonzentrate. Bei 12 Patientinnen wurde hierzu keine Angabe gemacht. Sechs Patientinnen erhielten nach dem ersten Therapiezyklus ein die Erythropoese stimulierendes Medikament und zehn Patientinnen wurde ein Eisenpräparat verabreicht.

Nach dem 2. Zyklus der Chemotherapie erhielten acht Patientinnen jeweils zwei Erythrozytenkonzentrate, eine Patientin bekam drei Konzentrate, zwei Patientinnen wurden jeweils vier Konserven transfundiert und eine Patientin erhielt sechs Erythrozytenkonzentrate. Bei neun Frauen wurde dies nicht dokumentiert. Zwölf Frauen bekamen nach dem zweiten Chemotherapiezyklus Wachstumsfaktoren zur Stimulation der Erythropoese und sechs Patientinnen erhielten ein Eisenpräparat.

Eine transfusionspflichtige Anämie wurde nach dem 3. Chemotherapiezyklus bei 11 Patientinnen beobachtet. Zehn Patientinnen erhielten jeweils zwei und eine Patientin erhielt vier Erythrozytenkonzentrate. Bei acht Patientinnen wurden hierzu keine Daten übermittelt. Zehn Patientinnen wurde nach dem dritten Therapiezyklus ein die Erythropoese stimulierendes Medikament verabreicht und bei zehn Frauen wurde die Gabe eines Eisenpräparates dokumentiert.

Leukozytopenie

Leukozytopenien Grad 1 und 2 traten bei 22 Patientinnen (51,2 %) nach dem 1. Chemotherapiezyklus auf. Zwei Patientinnen (4,7 %) entwickelten nach dem 1. Zyklus eine drittgradige Leukopenie. Nach dem 2. Zyklus der Chemotherapie wurden bei 16 Patientinnen (38,1 %) Leukopenien Grad 1 und 2 und bei drei Patientinnen (7,1 %) eine Leukozytopenie Grad 3 beobachtet. Bei 12 Patientinnen (30,8 %) kam es nach dem 3. Zyklus der Chemotherapie zu einer Leukozytopenie Grad 1 bzw. 2 und bei vier Patientinnen (10,3 %) zu einer Leukopenie Grad 3.

Zusammenfassend wurde nach 124 applizierten Chemotherapiezyklen bei 25 % der Therapiezyklen eine Leukopenie Grad 1 diagnostiziert, bei 15,3 % der Zyklen wurde eine Leukozytopenie Grad 2 beobachtet und bei 7,3 % der Therapiezyklen trat eine Leukopenie Grad 3 auf. Leukozytopenien Grad 4 wurden nicht beobachtet.

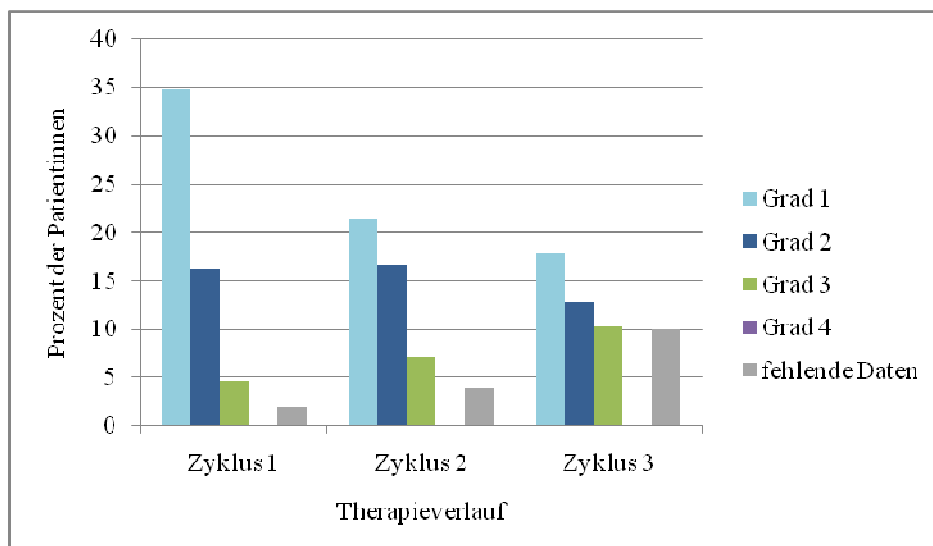


Abb. 6: Leukozytopenien im Therapieverlauf

Granulozytopenie

Eine Granulozytopenie Grad 1 wurde nach dem 1. Chemotherapiezyklus bei fünf Patientinnen (11,6 %) diagnostiziert. Nach Zyklus 1 traten keine Granulozytopenien Grad 2 bis 4 auf. Nach dem 2. Zyklus der Chemotherapie wurde bei zwei Patientinnen (4,8 %) eine erst- und zweitgradige Granulozytopenie beobachtet. Drei Patientinnen (7,7 %) entwickelten eine Granulozytopenie Grad 1 und 2 nach Zyklus 3 der Chemotherapie.

Von 124 applizierten Chemotherapiezyklen, wurde bei 6,5 % der Therapiezyklen eine Granulozytopenie Grad 1 nachgewiesen und bei 1,6 % der Zyklen entwickelten die Patientinnen eine Granulozytopenie Grad 2. Keine Patientin wies eine Granulozytopenie Grad 3 bzw. 4 auf.

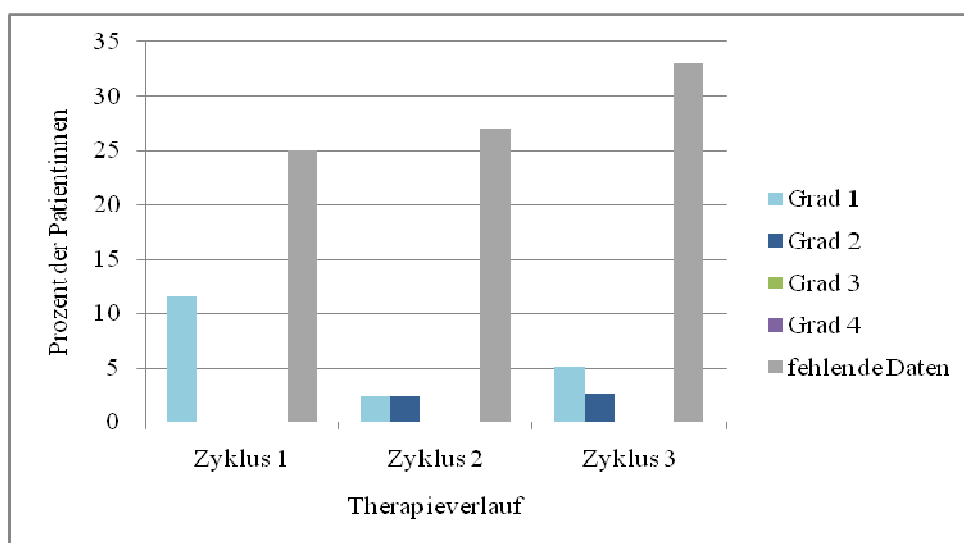


Abb. 7: Granulozytopenien im Therapieverlauf

Supportive Therapie der Leukozytopenie und Granulozytopenie

Nach dem 1. Zyklus der Chemotherapie war bei neun Patientinnen die Gabe von Granulozyten-Kolonie stimulierenden Faktoren (G-CSF) notwendig. Bei neun Patientinnen wurde hierzu keine Angabe gemacht. Die Dauer der Therapie variierte zwischen einem Tag bei vier Patientinnen sowie je zwei und drei Tagen bei jeweils zwei Patientinnen. Die Patientin, bei welcher die Chemotherapie nach dem 1. Zyklus aufgrund der ausgeprägten Panzytopenie abgebrochen werden musste, erhielt für sieben Tage Filgrastim.

Nach dem 2. Chemotherapiezyklus erfolgte bei 21 Patientinnen die Gabe von granulopoetischen Wachstumsfaktoren. Die Therapie der Leukopenie mit einem Präparat zur Anregung der Granulopoese erfolgte an einem bis sieben Tagen. Die Gabe von G-CSF ist bei fünf Patientinnen nicht dokumentiert.

Neunzehn Patientinnen erhielten nach dem 3. Zyklus der Chemotherapie ein Granulozyten-Kolonie stimulierendes Medikament. Die Therapiedauer reichte von einem bis sieben Tagen. Von sechs Patientinnen ist die Dokumentation zur Gabe von granulopoetischen Wachstumsfaktoren nicht erfolgt.

Thrombozytopenie

Jeweils eine Patientin (2,3 %) entwickelte nach dem 1. Zyklus der Chemotherapie eine Thrombozytopenie Grad 1 und 2 sowie Grad 4. Thrombozytopenien Grad 3 traten nach dem 1. Zyklus nicht auf. Nach dem 2. Zyklus der Chemotherapie kam es bei einer Patientin (2,4 %) zu einer Thrombozytopenie Grad 1 und bei vier Patientinnen (9,5 %) zu einer Thrombopenie Grad 2. Thrombozytopenien Grad 3 und 4 traten nach dem 2. Chemotherapiezyklus nicht auf. Nach dem 3. Chemotherapiezyklus wiesen sechs Patientinnen (15,4 %) eine Thrombopenie Grad 1 und 2 auf und jeweils eine Patientin (2,6 %) entwickelte eine Thrombopenie Grad 3 bzw. 4.

Bezogen auf die Anzahl der 124 applizierten auswertbaren Chemotherapiezyklen wurde bei 4 % der Zyklen eine Thrombopenie Grad 1 beobachtet, eine Thrombozytopenie Grad 2 entwickelten die Patientinnen bei 6,5 % der Chemotherapiezyklen, bei jeweils 0,8 % der Zyklen wurde eine Thrombozytopenie Grad 3 bzw. 4 diagnostiziert.

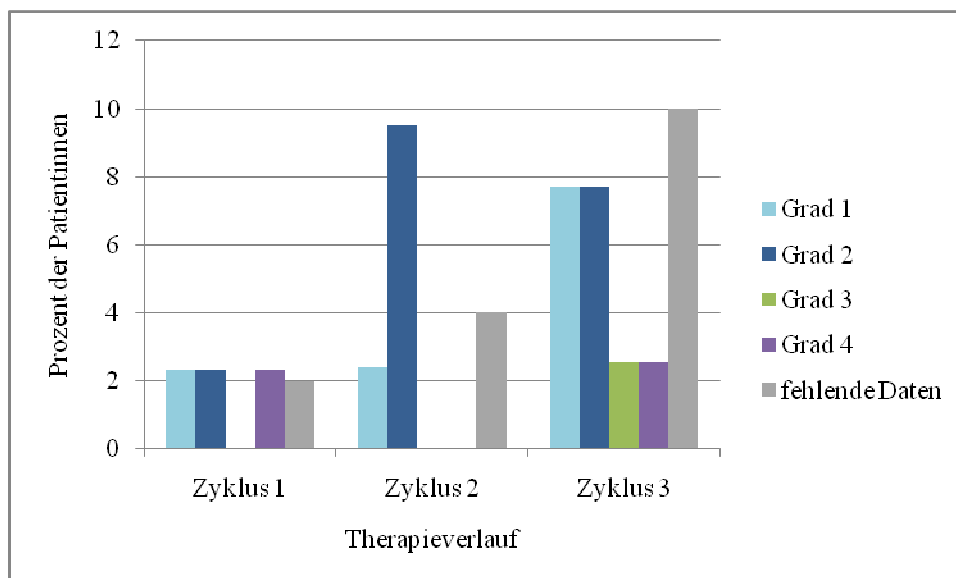


Abb. 8: Thrombozytopenien im Therapieverlauf

Supportive Therapie der Thrombozytopenie

Die Patientin, welche nach dem 1. Zyklus der Chemotherapie eine ausgeprägte Panzytopenie mit einer Thrombozytopenie Grad 4 entwickelte, erhielt vier Thrombozytenkonzentrate. Bei 12 Patientinnen wurde die Transfusion von Thrombozyten nicht dokumentiert.

Eine Patientin erhielt nach dem 2. Chemotherapiezyklus ein Thrombozytenkonzentrat. Bei 11 Patientinnen erfolgte keine entsprechende Dokumentation.

Nach dem 3. Zyklus der Chemotherapie erhielt eine Patientin zwei Thrombozytenkonzentrate. Bei neun Patientinnen wurde eine Transfusion nicht belegt.

3.4.2. Nicht-hämatologische Toxizität

Zur Auswertung der nicht-hämatologischen Toxizität lagen nach dem ersten Chemotherapiezyklus 33 vollständig ausgefüllte Toxizitätsbögen vor, vier Bögen waren unvollständig ausgefüllt und sechs Bögen fehlten.

Nach dem zweiten Zyklus der Chemotherapie waren ebenfalls 33 Bögen zur Bewertung der nicht-hämatologischen Toxizitäten vollständig ausgefüllt, drei CTC-Bögen wurden unvollständig übermittelt und sechs Bögen fehlten.

Nach dem dritten Chemotherapiezyklus wurden 25 CTC-Bögen vollständig ausgefüllt, fünf Toxizitätsbögen waren lückenhaft dokumentiert und neun Bögen fehlten.

Gastrointestinale Nebenwirkungen

Bei Zugrundelegung von 124 applizierten Chemotherapiezyklen traten gastrointestinale Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen Grad 1 bei 23,4 % bzw. 12,1 % und Grad 2 bei 4,8 % bzw. 3,2 % der verabreichten Zyklen auf. Übelkeit dritten Grades sowie dritt- und viertgradiges Erbrechen wurden nicht berichtet. Übelkeit Grad 4 ist nicht im Toxizitätsbogen dokumentierbar.

Erst- und zweitgradige Diarrhoen wurden bei 16,9 % bzw. 20,2 % der Zyklen beobachtet. Eine Patientin gab nach dem ersten Zyklus der Chemotherapie Diarrhoen Grad 3 an. Dies entspricht 0,8 % der Gesamtzykluszahl. Viertgradige Diarrhoen wurden nicht dokumentiert.

Eine Entzündung der Mundschleimhaut Grad 1 und 2 kam bei 4,0 % bzw. 0,8 % der Zyklen vor. Dritt- und viertgradige Stomatitiden wurden nicht beschrieben. Tabelle 13 verdeutlicht den Schweregrad sowie die Anzahl der gastrointestinalen Nebenwirkungen im Verlauf der Therapiezyklen.

Tabelle 13: Gastrointestinale Nebenwirkungen, bezogen auf die Patientinnenzahl

Toxizitäts-grad	Zyklus 1					Zyklus 2					Zyklus 3				
	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
Übelkeit	18	15	2	0	-	19	11	3	0	-	24	3	1	0	-
Erbrechen	26	6	2	0	0	27	6	1	0	0	24	3	1	0	0
Diarrhoe	16	8	11	1	0	15	9	11	0	0	21	4	3	0	0
Stomatitis	32	2	0	0	0	32	1	0	0	0	23	2	1	0	0

Neurotoxizität

Bei 4 % der Chemotherapiezyklen wurden Grad 1 Parästhesien berichtet. Zweit- und drittgradige Sensibilitätsstörungen kamen nicht vor. Parästhesien Grad 4 sind im CTC-Bogen nicht kodierbar.

Schmerzen Grad 1 und 2 traten bei 17,7 % bzw. 5,6 % der Zyklen auf. Bei 1,6 % der Zyklen wurden drittgradige Schmerzen beobachtet. Schmerzen Grad 4 wurden nicht angegeben.

Eine Patientin gab erstgradige Vigilanzminderung an, entsprechend 0,8 % der Zyklen. Bewusstseinsstörungen Grad 2 bis 4 traten nicht auf. Tabelle 14 zeigt den Toxizitätsgrad und die jeweilige Anzahl der neurologischen Toxizitäten im Therapieverlauf.

Tabelle 14: Neurotoxizität, bezogen auf die Patientinnenzahl

Toxizitäts- grad	Zyklus 1					Zyklus 2					Zyklus 3				
	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
Sensorium	33	1	0	0	-	30	3	0	0	-	25	1	0	0	-
Schmerzen	19	13	2	1	0	25	7	2	0	0	20	2	3	1	0
Bewusstsein	36	0	0	0	0	33	1	0	0	0	27	0	0	0	0

Fieber und Infektionen

Erst- und zweitgradiges Fieber trat bei 4,0 % bzw. 6,5 % der Therapiezyklen auf. Fieber Grad 3 und 4 wurden nicht dokumentiert.

Eine Infektion Grad 1 und 2 wurde bei 4,0 % bzw. 4,8 % der Zyklen festgestellt. Eine Infektion Grad 3 hatte eine Patientin, entsprechend 0,8 % der Zyklen. Eine Infektion Grad 4 wurde nicht berichtet.

Eine antibiotische Therapie erhielten nach dem ersten Zyklus der Chemotherapie acht Patientinnen. Von neun Patientinnen ist dies nicht bekannt. Nach dem zweiten Therapiezyklus bekamen sechs Patientinnen ein Antibiotikum. Bei neun Patientinnen wurde hierzu keine Angabe gemacht. Sechs Patientinnen wurden nach dem dritten Chemotherapiezyklus mit einem Antibiotikum behandelt. Bei sieben Patientinnen wurde dies nicht dokumentiert.

Dermatologische Nebenwirkungen

Bei 4,8 % bzw. 7,3 % der Zyklen kam es zu Hautveränderungen Grad 1 und 2 sowie bei 1,6 % der Zyklen zu Grad 3 Hautveränderungen. Kein Therapiezyklus verursachte zytostatikabedingte Hauterscheinungen Grad 4.

Bei 25,8 % der Chemotherapiezyklen trat geringer Haarverlust entsprechend Grad 1 auf und bei 29,0 % der Zyklen kam es zu ausgeprägtem bzw. totalem Haarverlust entsprechend Grad 2. Ein Haarausfall Grad 3 oder 4 ist im Toxizitätsbogen nicht dokumentierbar. Tabelle 15 veranschaulicht den Grad und die Häufigkeit der Nebenwirkungen Fieber und Infektion sowie Hautveränderungen und Alopezie unter der Chemotherapie.

Tabelle 15: Infektiologische und dermatologische Nebenwirkungen, bezogen auf die Patientinnenzahl

Toxizitätsgrad	Zyklus 1					Zyklus 2					Zyklus 3				
	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
Fieber	29	2	4	0	0	28	3	3	0	0	25	0	1	0	0
Infektion	30	2	3	0	0	31	3	2	0	0	24	0	1	1	0
Haut	30	2	3	0	0	26	3	5	0	0	23	1	1	2	0
Alopezie	12	17	6	-	-	9	9	17	-	-	8	6	13	-	-

Die nachfolgende Tabelle zeigt weitere sporadisch angegebene, nicht-hämatologische Nebenwirkungen mit der jeweiligen Einteilung des Schweregrades.

Tabelle 16: Sonstige Nebenwirkungen, bezogen auf die Patientinnenzahl

Toxizitätsgrad	Zyklus 1					Zyklus 2					Zyklus 3				
	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
Fatigue	4	5	3	1	-	1	5	4	2	-	-	3	3	1	-
Obstipation	4	2	-	-	-	3	-	1	1	-	2	1	-	-	-
Appetitlosigkeit	-	1	1	-	-	3	2	2	-	-	2	-	1	-	-
Hitzewallungen	3	1	-	1	-	2	2	4	-	-	-	-	1	-	-
Dyspnoe	4	1	-	-	-	3	-	1	-	-	-	1	1	-	-
Blutungen	-	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Rhythmusstörungen	-	1	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-
Kraft/ Motorik	-	2	-	-	-	-	3	-	1	-	-	2	1	-	-
Dysurie/ Zystitis	-	1	-	-	-	-	1	-	-	-	-	1	1	-	-

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis wurde bei einer Patientin nach dem ersten Zyklus der Chemotherapie dokumentiert. Diese Patientin war wegen eines Subileus neun Tage in stationärer Behandlung. Ein gesonderter Bericht (SAE-Bogen) wurde hierzu nicht übermittelt.

Nach dem ersten Chemotherapiezyklus wurde das Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses bei 11 Patientinnen nicht im Dokumentationsbogen erfasst, nach dem zweiten Zyklus der Chemotherapie erfolgte bei sieben Patientinnen keine entsprechende Dokumentation und nach dem dritten Zyklus ist dies von zehn Patientinnen nicht bekannt.

Hospitalisation

Hospitalisierungspflichtige Nebenwirkungen wurden nach dem ersten Chemotherapiezyklus bei sechs Patientinnen dokumentiert. Gründe hierfür waren bei jeweils einer Patientin Fieber und Diarrhoe, febrile Panzytopenie und reduzierter Allgemeinzustand sowie eine Leuko- und Thrombopenie. Eine Patientin wurde wegen einer Panzytopenie mit Tumorblutung stationär aufgenommen. Bei einer Patientin im reduzierten Allgemeinzustand mit einer regelstarken Blutung wurde während des stationären Aufenthaltes die Embolisation der Arteria uterina durchgeführt. Eine Patientin wurde aufgrund eines Subileus stationär behandelt. Die Hospitalisation dauerte einen bis 13 Tage.

Nach dem zweiten Zyklus der Chemotherapie wurde eine Behandlung im Krankenhaus bei neun Patientinnen angegeben. Eine Patientin lehnte die aufgrund einer Leukopenie empfohlene stationäre Überwachung ab. Gründe für den stationären Aufenthalt waren bei jeweils einer Patientin Fieber und Diarrhoe, Anämie sowie Leuko- und Thrombopenie. Vier Patientinnen wurden wegen einer Panzytopenie stationär überwacht, eine dieser Patientinnen hatte zusätzlich Diarrhoe. Eine weitere Patientin wurde wegen einer Leukopenie isoliert. Zwei Tage nach Entlassung erfolgte die Wiederaufnahme wegen starker Oberbauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall. Röntgenologisch wurde eine Perforation im Magen-Darm-Trakt ausgeschlossen und die Patientin bei Verdacht auf eine Strahlenenteritis symptomatisch behandelt. Unter der Therapie besserte sich das Befinden der Patientin, doch aufgrund der länger andauernden Blutbildveränderungen wurde die Chemotherapie nach dem zweiten Zyklus wegen der Intervallverlängerung von mehr als sieben Tagen gemäß Studienprotokoll abgebrochen. Bei einer Patientin wurde aufgrund eines postrenalen Nierenversagens im stationären Verlauf ein Doppel-J-Katheter eingelegt. Nach dem zweiten Therapiezyklus wurde bei dieser Patientin die Chemotherapie abgebrochen. Die Krankenhausbehandlung nach dem zweiten Therapiezyklus dauerte zwischen zwei und elf Tagen.

Fünf Patientinnen wurden nach dem dritten Chemotherapiezyklus wegen der Therapienebenwirkungen stationär betreut. Gründe waren bei jeweils einer Patientin eine Panzytopenie, eine Neutropenie mit Harnwegsinfekt sowie eine Anämie und Thrombopenie. Eine Patientin wurde zweimal wegen einer Herpes simplex Infektion aufgenommen und eine weitere Patientin wurde wegen einer ausgedehnten Psoriasis, reduziertem Allgemeinzustand und Vulvitis in der Klinik für Dermatologie behandelt. Der stationäre Aufenthalt dauerte drei bis 12 Tage.

Tabelle 17: Hospitalisation

Anzahl der Patientinnen, n (%)	43 (100)
stationäre Behandlung nach dem 1. Zyklus, n (%)	6 (14)
Grund: hämatologische Toxizität	3 (7)
Grund: nicht-hämatologische Toxizität	3 (7)
stationäre Behandlung nach dem 2. Zyklus, n (%)	9 (20,9)
Grund: hämatologische Toxizität	5 (11,6)
Grund: nicht-hämatologische Toxizität	2 (4,6)
Grund: Panzytopenie und Diarrhoe	1 (2,3)
Grund: Leukopenie und Strahlenenteritis	1 (2,3)
stationäre Behandlung nach dem 3. Zyklus, n (%)	5 (11,6)
Grund: hämatologische Toxizität	3 (7)
Grund: nicht-hämatologische Toxizität	2 (4,6)

In der nachfolgenden Tabelle werden alle Daten zur Verträglichkeit der Radiochemotherapie zusammengefasst.

Tabelle 18: Überblick Verträglichkeit der Radiochemotherapie

Chemotherapie	
Verzögerung der Chemotherapie, n (% aller Zyklen)	25 (20,2)
Grund: hämatologische Toxizität	17 (13,8)
Grund: nicht-hämatologische Toxizität	2 (1,6)
andere Gründe	6 (4,8)
Dosisreduktion, n (% aller Zyklen)	4 (3,2)
Abbruch der Chemotherapie, n (% aller Patientinnen)	4 (9,3)
Strahlentherapie	
Verzögerung der Strahlentherapie, n (% aller Patientinnen)	29 (67,4)
Begründung (Mehrfachnennung möglich):	
Grund: hämatologische Toxizität	12 (27,9)
Grund: nicht-hämatologische Toxizität	6 (14,0)
andere Gründe	22 (51,1)
hämatologische Toxizität Grad 3 und 4, n (% aller Zyklen)	
Anämien	4 (3,2)
Leukozytopenien	9 (7,3)
Thrombozytopenien	2 (1,6)
nicht-hämatologische Toxizität Grad 3 und 4, n (% aller Zyklen)	
Diarrhoe	1 (0,8)
Schmerzen	2 (1,6)
Infektion	1 (0,8)
Hautveränderungen	2 (1,6)
Hospitalisation, n (% aller Patientinnen)	
Grund: hämatologische Toxizität	11 (25,6)
Grund: nicht-hämatologische Toxizität	7 (16,2)
Grund: hämatologische und nicht-hämatologische Toxizität	2 (4,6)

3.5. Lebensqualität unter der Therapie

Aufgrund des geringen Rücklaufes der Lebensqualitätsbögen und der damit nicht repräsentativen Anzahl der Bögen konnte eine adäquate Analyse nicht durchgeführt werden. Vor dem ersten Zyklus der Chemotherapie wurden 13 Lebensqualitätsbögen ausgefüllt. Nach dem ersten Chemotherapiezyklus lagen sechs Bögen zur Auswertung vor. Nach dem zweiten und dritten Zyklus der Chemotherapie wurden jeweils vier QLQ-C30-Bögen übermittelt. Eine Patientin füllte den Lebensqualitätsbogen nach der Operation und eine weitere Patientin füllte den Bogen sechs Monate nach Therapieabschluss aus. Lediglich von einer Patientin lagen Lebensqualitätsbögen zu allen geforderten Zeitpunkten vor.

3.6. Überlebensanalyse

Es erfolgte die Auswertung des rezidivfreien Überlebens bis 2 Jahre nach Therapiebeginn, der medianen behandlungsfreien Zeit bis zum Therapieversagen und des 2-Jahres- und 5-Jahres-Gesamtüberlebens.

Die noch vor Therapiebeginn verstorbene Patientin wurde aus der nun folgenden Analyse ausgeschlossen. Somit wurde die Überlebenszeit von 43 Patientinnen analysiert.

Die mediane Nachbeobachtungszeit beträgt 36 Monate (Range 5 – 95 Monate). Drei Patientinnen waren nach fünf, sieben bzw. 21 Monaten lost to Follow-up.

3.6.1. Mediane behandlungsfreie Zeit bis zum Therapieversagen und rezidivfreies Überleben bis 2 Jahre nach Therapiebeginn

Insgesamt wurde bei 17 der 43 nachbeobachteten Patientinnen ein Rezidiv oder eine Metastasierung beobachtet. Von drei Patientinnen konnte der Parameter Rezidiv aufgrund des Kontaktverlustes nicht ermittelt werden. Von den Patientinnen, die später ein Rezidiv oder eine Metastase ausbildeten, war bei sechs Patientinnen primär ein Zervixkarzinom Stadium IIB und bei 11 Patientinnen ein Zervixkarzinom Stadium IIIB diagnostiziert worden, 14 Patientinnen hatten drei Chemotherapiezyklen erhalten. Sieben Patientinnen, die einen Krankheitsrückfall erlitten, waren vollständig operiert worden, bei drei weiteren Patientinnen war die Operation wegen der unten aufgeführten

Gründe abgebrochen worden. Vier der fünf Patientinnen mit Lymphknotenmetastasen entwickelten ein Rezidiv bzw. eine Metastasierung.

Das mediane rezidivfreie Überleben betrug insgesamt 36 Monate (Range 3 – 95 Monate). Die rezidivfreie Überlebensrate 2 Jahre nach Behandlungsbeginn betrug 60,4 % und ist in Abbildung 9 graphisch dargestellt.

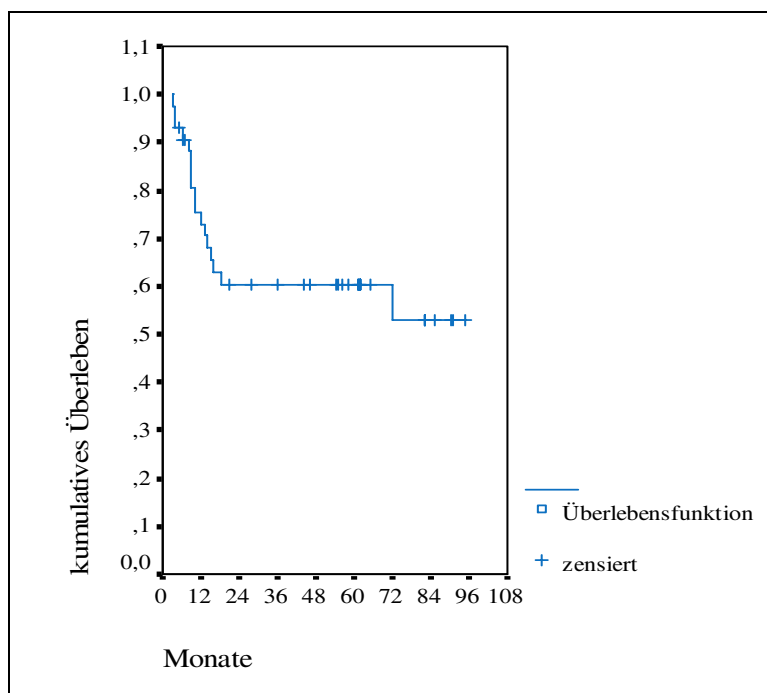


Abb. 9: rezidivfreies Überleben nach Kaplan-Meier

Bei den Frauen, bei denen ein Rezidiv oder eine Metastasierung beobachtet wurde, betrug die mediane behandlungsfreie Zeit bis zum Therapieversagen 10 Monate (Range 3 – 72 Monate). Bei 11 der 17 Patientinnen (64,7 %) traten das Rezidiv oder die Metastasierung innerhalb der ersten 12 Monate nach Therapiebeginn auf. Von diesen wurde bei einer Patientin drei Monate nach Erstdiagnose intraoperativ eine Peritonealkarzinose und bei einer Patientin vier Monate nach Studienaufnahme intraoperativ eine Netzmetastasierung festgestellt. Eine Patientin wurde zehn Monate nach Therapiebeginn aufgrund eines intraabdominalen Abszesses mit Sigmafistel operiert. Hierbei wurden histologisch vitale Tumorresiduen in den Proben aus der Portio nachgewiesen. Bei fünf weiteren Patientinnen (29,4 %) wurden ein Rezidiv oder eine Metastasierung innerhalb des zweiten Jahres nach Therapiebeginn festgestellt und bei einer Patientin (5,9 %) wurden 72 Monate nach Therapiebeginn bildgebend paraaortale Lymphknotenmetastasen diagnostiziert.

Lokal- und Beckenwandrezidive traten bei sieben Patientinnen auf. Bei einer Patientin, bei der die Operation wegen der nicht erreichbaren Tumorfreiheit abgebrochen werden musste, wurde ein Jahr später ebenfalls ein lokaler Progress diagnostiziert. Bei jeweils einer Patientin wurden Lebermetastasen, Knochenmetastasen sowie Leber- und Milzmetastasen festgestellt. Eine Patientin hatte neben Lebermetastasen eine Peritonealkarzinose mit Aszites und eine Patientin mit einer Hautmetastase wies ebenfalls eine Peritonealkarzinose mit Aszites auf. Die histologische Sicherung von Tumormaterial erfolgte bei 7 Patientinnen. In Tabelle 19 sind die Lokalisation des Rezidivs bzw. der Metastasen zum Zeitpunkt des Therapieversagens mit der jeweiligen Anzahl der betroffenen Patientinnen aufgeführt.

Tabelle 19: Lokalisation von Rezidiven und Metastasen (Anzahl der Patientinnen)

Lokalisation	Anzahl der Patientinnen
Lokalrezidiv	7
Fernmetastasen	3
Fernmetastasen mit Peritonealkarzinose und Aszites	2
paraaortale Lymphknotenmetastasierung	1
intraoperativ Netzmetastasierung festgestellt	1
intraoperativ Peritonealkarzinose festgestellt	1
lokaler Progress nach primär nicht erreichbarer Tumorfreiheit	1
vitale Tumorresiduen	1

Eine Therapie des Rezidivs oder der Metastase wurde bei 16 Frauen durchgeführt. Eine Patientin lehnte die palliative Chemotherapie ab, wurde jedoch später aufgrund eines Ileus operiert. Eine weitere Patientin musste ebenfalls wegen eines Dünndarmileus operiert werden. Neun Patientinnen erhielten eine palliative Chemotherapie, bei drei Patientinnen wurde der Rezidivtumor bestrahlt. Zwei Patientinnen wurden aufgrund ihres Rezidivs operiert. Einen Ureterstent oder einen Nierenfistelkatheter erhielten acht Patientinnen. Drei Patientinnen wurden schmerztherapeutisch eingestellt, eine Patientin erhielt Bisphosphonate, bei einer Patientin wurde eine Dialyse durchgeführt, eine Patientin erhielt einen Duodenalstent sowie supportive Therapie und bei einer Patientin wurde eine Pleurodese sowie eine Entlastungspunktion der Lebermetastase durchgeführt. Bei 14 Patientinnen wurden mehrere dieser Therapieoptionen eingesetzt.

Von den 17 Patientinnen mit einem Erkrankungsrückfall sind 16 Patientinnen verstorben. Bei einer Patientin, bei der 72 Monate nach Erstdiagnose paraaortale Lymphknotenmetastasen festgestellt wurden, erfolgte vier Monate nach Diagnose keine weitere

Datenübermittlung. Nach Erstaufreten des Rezidivs oder der Metastasierung erreichten die an der Erkrankung verstorbenen Patientinnen eine mediane Überlebenszeit von 6,5 Monaten (Range 0 - 23 Monate).

3.6.2. Gesamtüberleben

Zwei Jahre nach Therapiebeginn waren 12 Patientinnen verstorben, womit die 2-Jahres-Überlebensrate 70,7 % beträgt. Nach fünf Jahren waren insgesamt 17 Patientinnen verstorben, was einer 5-Jahres-Überlebensrate von 57,7 % entspricht.

Von den verstorbenen Patientinnen hatten sieben Frauen primär einen Zervixtumor im Stadium FIGO IIB und zehn Frauen waren an einem Zervixkarzinom im Stadium FIGO IIIB erkrankt. Eine der Patientinnen mit primärem Tumorstadium IIB ist sechs Monate nach Therapiebeginn bzw. drei Monate nach vollständig durchgeführter Operation an einer Bronchopneumonie verstorben. Von drei Patientinnen ist die Gesamtüberlebenszeit nicht bekannt. Die mediane Überlebenszeit kann nicht angegeben werden, da weniger als die Hälfte der Patientinnen verstorben ist.

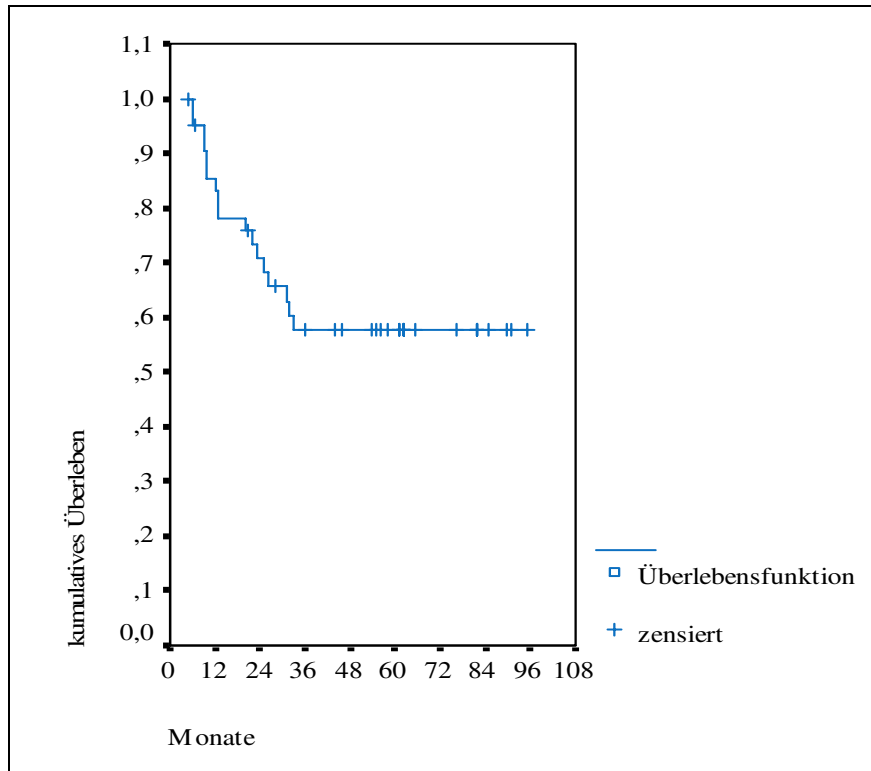


Abb. 10: Überlebenswahrscheinlichkeit des Gesamtkollektivs nach Kaplan Meier

Abbildung 10 stellt die Überlebenswahrscheinlichkeit der 43 in die Analyse eingeschlossenen Patientinnen nach Kaplan-Meier dar. Die zensierten Fälle entsprechen den lebenden Patientinnen zum Zeitpunkt des letzten Patientinnenkontaktes.

Die Analyse des Überlebens in Abhängigkeit des Erkrankungsalters zeigt ein 2-Jahres- bzw. 5-Jahres-Überleben von 72,7 % bzw. 57,8 % für die Patientinnen, welche zum Zeitpunkt der Erstdiagnose jünger als 50 Jahre alt waren. Von den 23 Patientinnen, die jünger als 50 Jahre alt waren, sind neun Patientinnen verstorben. Bei zwei Patientinnen wurde ein Kontaktverlust festgestellt. Die 20 Patientinnen, welche älter als 50 Jahre zum Zeitpunkt der Diagnosestellung waren, haben eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 68,4 % bzw. 57,9 % nach zwei bzw. fünf Jahren. Acht dieser Patientinnen sind im Erkrankungsverlauf verstorben. Das weitere Überleben einer anderen Patientin ist nach fünf Monaten nicht mehr bekannt. Mit einem p-Wert von 0,9898 ist die unterschiedliche Überlebenswahrscheinlichkeit statistisch nicht signifikant.

Die Analyse der Überlebenszeit getrennt nach Erkrankungsstadium ergibt für das Stadium IIB eine Überlebensrate von 75,6 % nach zwei Jahren und von 56,0 % nach fünf Jahren. Von den 18 Patientinnen des Erkrankungsstadiums IIB sind sieben Patientinnen verstorben, zwei Patientinnen sind lost to Follow-up. Für das Tumorstadium IIIB zeigt sich eine Überlebensrate von 67,6 % bzw. 59,1 % nach zwei bzw. fünf Jahren. Von den 25 Patientinnen mit einem Zervixkarzinom Stadium IIIB sind zehn Patientinnen verstorben, eine Patientin ist im Nachsorgezeitraum nach 21 Monaten lost to Follow-up. Die unterschiedliche Überlebenswahrscheinlichkeit der beiden Gruppen ist statistisch nicht signifikant ($p = 0,8207$). Abbildung 11 verdeutlicht die Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit des Erkrankungsstadiums.

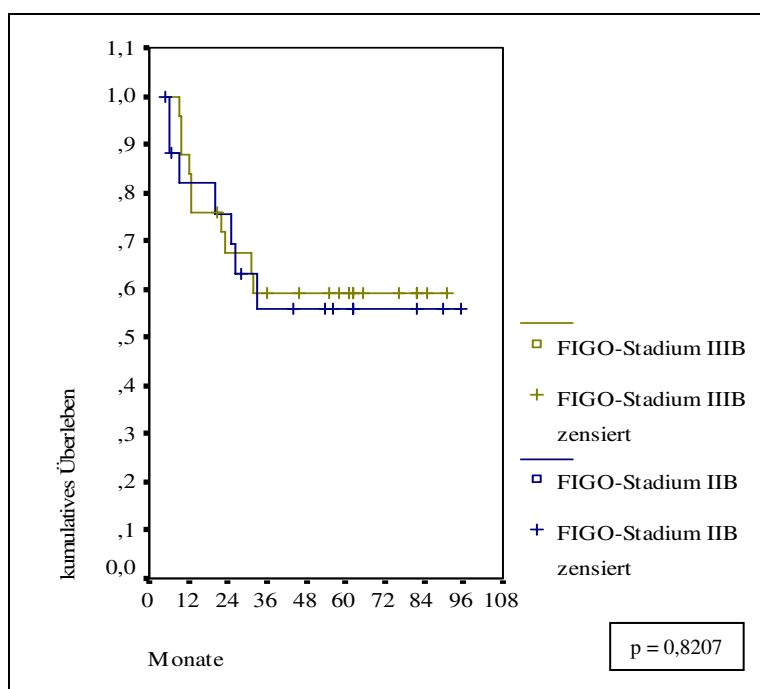


Abb. 11: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit des Erkrankungsstadiums

Von den 39 Frauen mit einem Plattenepithelkarzinom sind 15 verstorben. Drei Patientinnen sind lost to Follow-up. Nach zwei bzw. fünf Jahren beträgt das Überleben 72,9 % bzw. 58,5 %. Von den zwei Patientinnen mit einem Adenokarzinom ist eine Patientin nach neun Monaten verstorben, eine Patientin war nach 56 Monaten zuletzt vorstellig und krankheitsfrei. Eine der zwei Patientinnen mit einem adenosquamösen Karzinom ist nach 13 Monaten verstorben, zu der anderen Patientin bestand der letzte Kontakt nach 62 Monaten, als sie rezidivfrei war. Aufgrund der kleinen Fallzahl ($n = 2$) der beiden Vergleichsgruppen (Adenokarzinom und adenosquamöses Karzinom) besteht statistisch keine Signifikanz.

Die Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit des Differenzierungsgrades veranschaulicht Abbildung 12. Insgesamt hatten 18 Frauen ein mäßig differenziertes Karzinom (G2), wovon vier Patientinnen verstorben sind und bei zwei Patientinnen ein Kontaktverlust festgestellt wurde. Das 2-Jahres-Überleben beträgt 82,4 % und das 5-Jahres-Überleben beträgt 76 %. Von den 21 Frauen mit einem schlecht differenzierten Karzinom (G3) sind zehn Patientinnen verstorben und eine lost to Follow-up. Nach zwei bzw. fünf Jahren besteht eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 60,2 % bzw. 50,1 % für diese Patientinnengruppe. Vier Patientinnen hatten einen mäßig bis schlecht differenzierten Tumor (G2 – G3). Von diesen sind drei Patientinnen verstorben und eine Patientin war nach 62 Monaten rezidivfrei. Die Überlebenswahrscheinlichkeit in

Abhängigkeit des Differenzierungsgrades ist statistisch nicht signifikant. Dennoch zeigt sich ein deutlicher Unterschied im Kurvenverlauf mit einem besseren Überleben der Patientinnen mit einem mäßig differenzierten Karzinom.

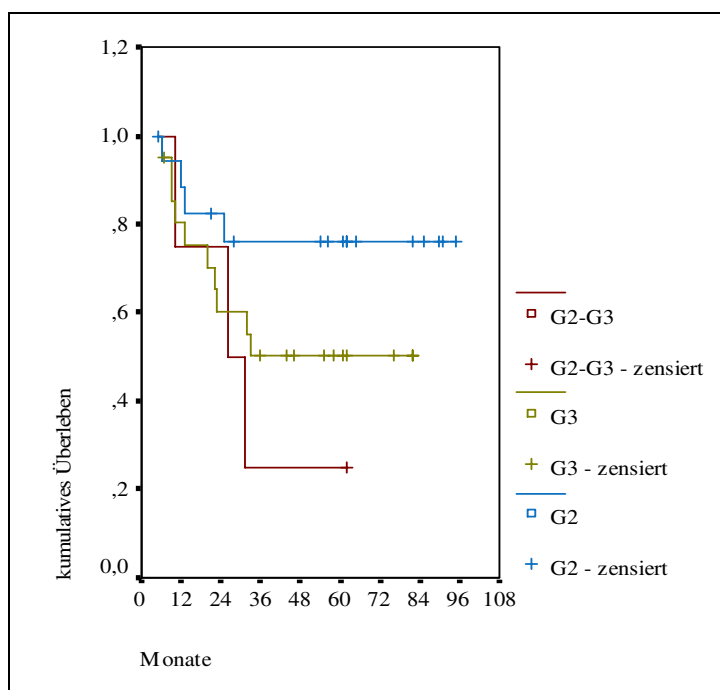


Abb. 12: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit des Differenzierungsgrades

Hinsichtlich der Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit der Tumorgöße besteht aufgrund der kleinen Fallzahl der Vergleichsgruppe keine statistische Signifikanz. Fünf Patientinnen hatten einen Tumor kleiner als vier Zentimeter. Zwei dieser Patientinnen sind nach neun bzw. 20 Monaten verstorben und eine Patientin ist lost to Follow-up. Damit besteht eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 50 % nach 20 Monaten. Von den 28 Frauen mit einer Tumorgöße von mehr als vier Zentimetern sind 11 Patientinnen verstorben und zwei Patientinnen lost to Follow-up. Die Überlebenswahrscheinlichkeit nach zwei bzw. fünf Jahren beträgt 70,4 % bzw. 58,2 %. Von zehn Frauen ist die Tumorgöße nicht übermittelt worden. Vier dieser Patientinnen sind verstorben.

Die Analyse des Überlebens in Abhängigkeit der verabreichten Chemotherapiezyklen ergibt ein 2-Jahres- bzw. 5-Jahres-Überleben von 75,6 % bzw. 61,3 % für die Patientinnen, welche drei Chemotherapiezyklen erhalten haben. Innerhalb der Studie konnten 39 Patientinnen drei Therapiezyklen appliziert werden. Von diesen sind 14 Patientinnen verstorben, bei drei Patientinnen wurde ein Kontaktverlust verzeichnet.

Drei Patientinnen erhielten nur zwei Chemotherapiezyklen. Von diesen sind zwei Patientinnen nach sechs und 23 Monaten verstorben. Eine Patientin war nach 55 Monaten krankheitsfrei. Die Patientin, welche nur einen Chemotherapiezyklus erhalten hat, ist nach 12 Monaten an ihrer Erkrankung verstorben. Auch beim Vergleich der Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit der applizierten Therapiezyklen besteht aufgrund der kleinen Vergleichsgruppen keine statistische Signifikanz.

Die Überlebensanalyse getrennt nach Remissionsgrad ergibt ein Überleben von 75 % bzw. 58,3 % nach zwei bzw. fünf Jahren für die Patientinnen, welche eine komplette Remission erreicht haben. Von den 13 Patientin mit einer Komplettremission sind fünf Patientinnen verstorben, eine Patientin ist lost to Follow-up. Von den 27 Patientinnen mit einer partiellen Remission sind zehn Patientinnen verstorben und zwei lost to Follow-up. Hier beträgt das 2-Jahres- bzw. 5-Jahres-Überleben 73 % bzw. 60,3 %. Bei zwei Frauen wurde eine Stabilisierung der Erkrankung erreicht. Eine dieser Patientinnen ist nach 13 Monaten verstorben, bei der anderen Patientin bestand nach 62 Monaten kein Anhalt für ein Rezidiv. Die Überlebenszeitkurven zeigt Abbildung 13.

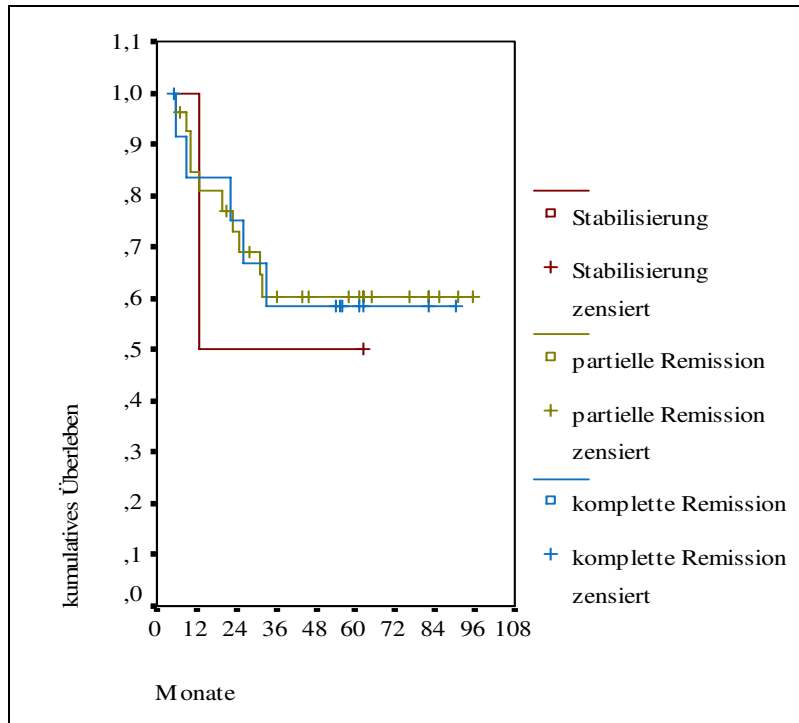


Abb. 13: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit des Remissionsgrades

Bei 30 Patientinnen konnte die Operation vollständig durchgeführt werden. Von diesen sind sieben Patientinnen verstorben, zwei Patientinnen sind lost to Follow-up. Das Überleben nach zwei bzw. fünf Jahren für dieses Kollektiv beträgt 82,3 % bzw. 74,9 %. Von den zehn Patientinnen mit histopathologischem Tumorstadium pT0 und pTX lebten zum Zeitpunkt des letzten Patientinnenkontaktes acht Frauen, eine Patientin war lost to Follow-up. Fünf der sechs Patientinnen mit histopathologischem Tumorstadium pT1a, pT1a1 und pT1a2 waren zum Zeitpunkt der letzten Follow-up-Untersuchung krankheitsfrei, von einer Patientin wurden nach fünf Monaten keine weiteren Nachsorge-daten übermittelt. Die zehn Patientinnen im histopathologischen Tumorstadium pT1b, pT1b1 und pT1b2 hatten eine Überlebenschance von 70 % bzw. 60 % nach zwei bzw. fünf Jahren. Vier dieser Patientinnen sind verstorben. Von den zwei Patientinnen im Tumorstadium pT2a ist eine Patientin nach 32 Monaten verstorben. Eine Patientin im Tumorstadium pT3a lebte nach 95 Monaten und eine weitere Patientin mit Nachweis vitaler Resttumorwucherungen ist nach neun Monaten verstorben.

Bei drei Patientinnen wurde die Operation abgebrochen und bei zehn Patientinnen wurde keine Operation durchgeführt. Von diesen 13 Frauen sind zehn verstorben, eine Patientin ist lost to Follow-up. Das 2-Jahres- bzw. 5-Jahres-Überleben beträgt 44,9 % bzw. 18 % für diese Patientinnengruppe und die mediane Überlebenszeit beträgt 23 Monate.

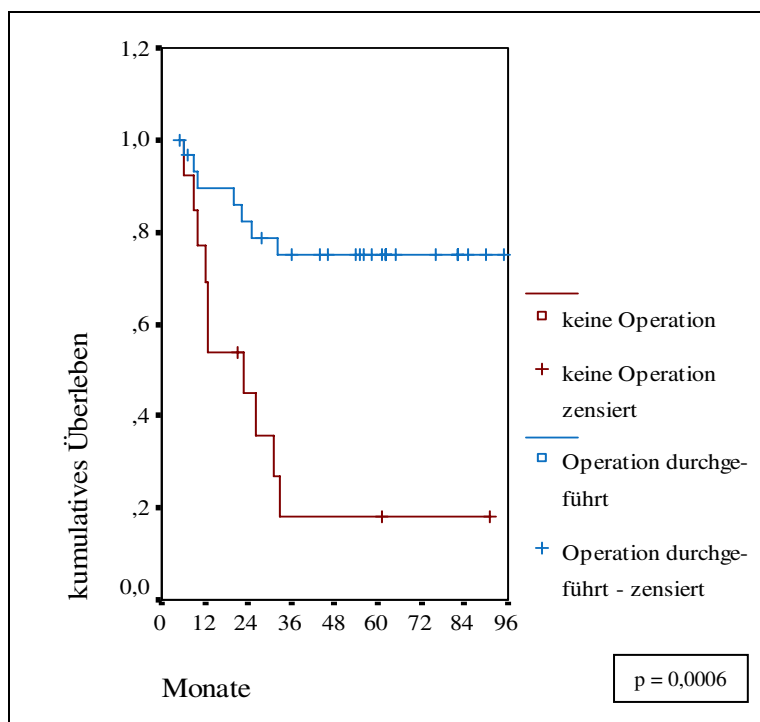


Abb. 14: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit der Operation

Mit einem p-Wert von 0,0006 ist die Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit der Operation, welche in Abbildung 14 veranschaulicht wird, statistisch signifikant.

Von den 30 operierten Patientinnen wurden bei 25 Frauen keine Lymphknotenmetastasen (LK-Metastasen) nachgewiesen. Vier dieser Patientinnen sind im weiteren Verlauf verstorben, bei zwei Patientinnen wurde ein Kontaktverlust berichtet. Die Überlebenswahrscheinlichkeit für die Patientinnen ohne LK-Metastasen beträgt nach zwei Jahren 87,1 % und nach fünf Jahren 82,8 %. Von den fünf Patientinnen mit einem Lymphknotenbefall sind drei verstorben, eine Patientin war rezidivfrei nach 65 Monaten und bei einer weiteren Patientin wurden nach 72 Monaten rezidivfreiem Überleben bildgebend erneut vergrößerte Lymphknoten diagnostiziert. Der letzte Kontakt zu dieser Patientin wurde nach 76 Monaten dokumentiert. Für die Patientinnen mit einem Nachweis von LK-Metastasen beträgt das mediane Überleben 32 Monate.

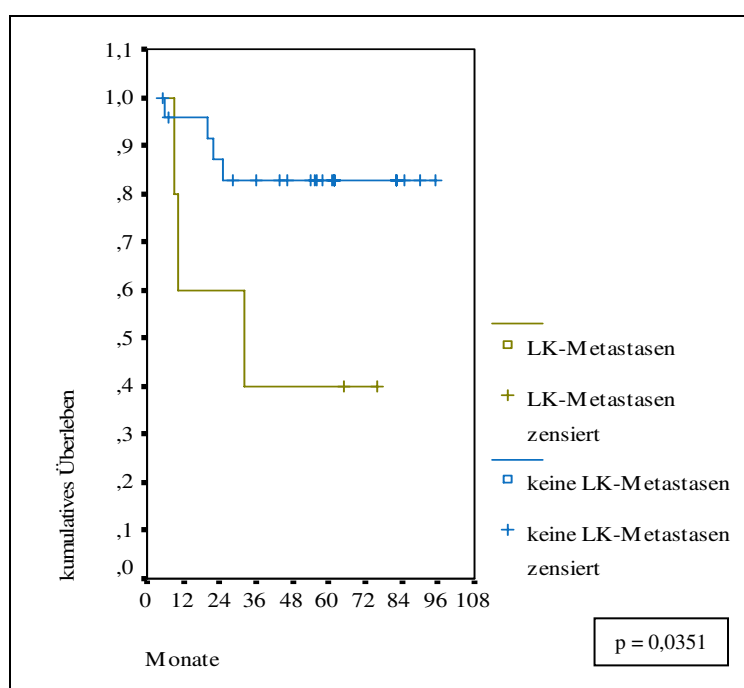


Abb. 15: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit des LK-Befalls

Nach dem Log-rank-Test ist die Überlebenswahrscheinlichkeit nach Vergleich zwischen diesen beiden Kollektiven mit einem p-Wert von 0,0351 statistisch signifikant. Die Überlebenskurven in Abhängigkeit der Lymphknotenmetastasierung sind in Abbildung 15 dargestellt.

Ein Zweitkarzinom wurde im Verlauf der Nachsorge bei zwei Patientinnen beobachtet. Bei einer Patientin wurde 64 Monate nach Erstdiagnose des Zervixkarzinoms im Stadium IIB im Alter von 48 Jahren ein invasiv-duktales Mammakarzinom rechts diagnostiziert. Sie erhielt eine neoadjuvante Chemotherapie mit 6 Zyklen Carboplatin/Docetaxel und Herceptin. Der fünfte und sechste Chemotherapiezyklus mussten dosisreduziert (75 %) appliziert werden. Nach sonographischer Komplettremission wurde die brusterhaltende Therapie und im Anschluss die Bestrahlung des Restbrustparenchyms sowie die weitere Herceptintherapie durchgeführt. Die Patientin lebte 18 Monate nach Erstdiagnose des Mammakarzinoms.

Die andere Patientin erkrankte 29 Monate nach Diagnosestellung des Zervixkarzinoms im Stadium IIIB an einem Mammakarzinom links. Sie wurde brusterhaltend operiert, nachbestrahlt und erhielt anschließend 6 Zyklen der Zytostatikakombination 5-Fluorouracil, Epirubicin und Cyclophosphamid. Die Patientin lebte 33 Monate nachdem das Mammakarzinom festgestellt wurde.

4. Diskussion

Die Prognose des fortgeschrittenen Zervixkarzinoms ist trotz der Weiterentwicklung der Therapieoptionen in den letzten Jahrzehnten noch immer relativ schlecht. In Deutschland lag für den Zeitraum 2007 bis 2008 die absolute 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate für alle Tumorstadien bei 65 % [49]. Beim Vergleich mit Tumoren der Brustdrüse (78 %), des Corpus uteri (70 %) und der Ovarien (37 %) nimmt das Zervixkarzinom damit hinsichtlich des Gesamtüberlebens der frauenspezifischen Krebserkrankungen die dritte Stelle ein [49]. Dennoch gibt es bei Berücksichtigung von Tumorstadium und Therapiemodus große Unterschiede. In Tabelle 20 werden die internationalen Überlebensdaten der FIGO-Berichte aus den Behandlungsjahren 1993 bis 2001 in Bezug auf die jeweilige Therapie gegenübergestellt [9, 10, 75].

Tabelle 20: 5-Jahres-Gesamtüberleben der FIGO-Stadien IIB und IIIB im Behandlungszeitraum 1993 – 2001 in Abhängigkeit der Therapie (Angaben in Prozent)

	1999 - 2001		1996 - 1998		1993 - 1995	
	IIB	IIIB	IIB	IIIB	IIB	IIIB
Gesamtüberleben	65,8	41,5	64,7	43,3	73,3	46,4
Therapieart						
Operation	82,1	-	73,0	-	58,4	-
Bestrahlung	63,4	42,8	64,2	43,7	73,9	46,4
Operation + adjuvante Bestrahlung	70,8	34,5	64,3	45,0	76,4	49,4
Bestrahlung + Operation	64,6	19,2	73,9	55,3	78,0	51,3
Chemotherapie + Operation	68,8	58,2	74,2	45,0	74,9	67,1
Radiochemotherapie	70,5	50,2	64,4	52,8	68,2	53,7

Aus den Daten wird einerseits deutlich, dass sich das Gesamtüberleben nicht wesentlich verbessert, sondern eher etwas verschlechtert hat. Dies könnte u.a. an der unterschiedlichen Zusammensetzung der Nationalität der Patientinnen in den verschiedenen Behandlungszeiträumen liegen. Ein deutlich positiver Trend hinsichtlich des Überlebens im Stadium IIB ist nach alleiniger Operation zu verzeichnen, was möglicherweise an verbesserten Operationsmethoden und vielleicht auch an der besseren Selektion der sicher operablen Patientinnen liegen könnte. Da Zervixtumoren im Stadium IIB nicht immer operabel und im Stadium IIIB aufgrund der Ausbreitung bis zur Beckenwand inoperabel sind, wurde wegen der stagnierenden Überlebensdaten in den letzten Jahrzehnten an der Kombination verschiedener Therapiearten geforscht. Die alleinige Bestrahlung stellt keinen Therapiestandard für fortgeschrittene Zervixkarzinome dar

[18]. Anhand der Daten in Tabelle 20 ist bei Einsatz der Radiochemotherapie ein deutlicher Vorteil im Gesamtüberleben im Vergleich zur alleinigen Bestrahlung ersichtlich. Auch nach Chemotherapie gefolgt von einer Operation kann im Vergleich ein besseres Überleben erreicht werden.

Ziel dieser Arbeit ist es, die Wirksamkeit der simultanen Radiochemotherapie zu überprüfen. Die Standardtherapie der fortgeschrittenen Tumorstadien besteht aus der Radiochemotherapie unter Verwendung von Cisplatin [33]. Die Wirkung des in der Studie eingesetzten Platinderivates Carboplatin, das ein anderes Nebenwirkungsspektrum als Cisplatin aufweist, ist in der Therapie des Zervixkarzinoms durch Studien belegt worden. Ein weiteres Ziel dieser Arbeit ist die Überprüfung der Verträglichkeit bei Einsatz von Carboplatin in Verbindung mit Ifosfamid. Art, Häufigkeit und Grad unerwünschter Nebenwirkungen sollen analysiert und mit den Ergebnissen anderer Autoren verglichen werden.

Patientinnenkollektiv

Im vorliegenden Patientinnenkollektiv betrug das durchschnittliche Erkrankungsalter 50,8 Jahre mit einem Median von 48,5 Jahren. Dies deckt sich mit den epidemiologischen Daten der Jahre 2007 und 2008 aus Deutschland mit der höchsten Erkrankungsrate bei Frauen zwischen 40 und 49 Jahren sowie einem mittleren Erkrankungsalter von 52 Jahren [49]. Sechs unserer Patientinnen verletzten das Einschlusskriterium Alter, da sie zum Zeitpunkt der Diagnosestellung älter als 65 Jahre alt waren.

In der Allgemeinbevölkerung liegt bei ca. 80 % der Patientinnen ein Plattenepithelkarzinom und in etwa 20 % der Fälle ein Adenokarzinom oder Mischformen vor [93]. Die in die Studie eingeschlossenen Frauen hatten in 91 % der Fälle ein Plattenepithelkarzinom. Adenokarzinome und adenosquamöse Karzinome wurden bei jeweils 4,5 % der Frauen nachgewiesen. Damit ist der Anteil der Plattenepithelkarzinome der Studienpatientinnen etwas höher als in der Allgemeinbevölkerung und dementsprechend der histologische Nachweis von Adenokarzinomen geringer als in der Literatur beschrieben. Die häufigsten von Patientinnen mit einem Zervixkarzinom beschriebenen Symptome sind ungewöhnliche vaginale Blutungen, Kontaktblutungen, vaginaler Ausfluss sowie Schmerzen im Becken oder Rücken, die Anzeichen einer fortgeschrittenen Erkrankung sind [8]. Selten treten die Blase bzw. Harnwege betreffende Symptome auf, die auch auf ein höheres Tumorstadium hinweisen können [8]. Sowohl ein auffälliger zytologischer Befund bei inspektorisch unauffälliger Zervix als auch ein großer exophytischer Tumor

können Krankheitserscheinungen sein [8]. Innerhalb der Studie konnte bei 19 Patientinnen die zur Diagnose führende Symptomatik analysiert werden. Neben pathologischen Blutungen, die am häufigsten beobachtet wurden, gaben einige Patientinnen auch die oben beschriebenen Krankheitsanzeichen an.

Nach der FIGO-Klassifikation werden Tumoren der Cervix uteri mit einer Größe von mehr als 4 cm dem Stadium IB2 zugeordnet [8, 41]. Die Studienpatientinnen hatten in beiden Stadien eine mediane Tumorgöße von 60 mm. Dies zeigt, dass bei Patientinnen mit einem generell höheren Tumorstadium der Tumor meist auch ein größeres Volumen aufweist. Bei einigen der Studienpatientinnen (11,4 %) war der Tumor kleiner als 4 cm. Jedoch ist im Tumorstadium IIB und IIIB die Infiltration der Parametrien bzw. der Beckenwand das entscheidende Kriterium für die Stadieneinteilung. Darüber hinaus wird ein Tumor, der größer als 4 cm ist, bei einem weiteren Wachstum zwangsläufig die Organgrenzen überschreiten und diese anatomischen Strukturen infiltrieren.

Die Stadieneinteilung des Zervixkarzinoms wird nach der klinischen Untersuchung anhand der FIGO-Klassifikation festgelegt und ist wesentlich von der Übung und Kenntnis des Untersuchers abhängig [41]. Eine Hilfestellung bei der Diagnostik ist das operative Staging, das zunehmend an Relevanz gewinnt. Beispielsweise bleibt der Lymphknotenstatus bei der klinischen Stadieneinteilung nach der FIGO-Klassifikation unberücksichtigt [56]. Auch bildgebende Verfahren wie CT und MRT haben nur eine geringe Sensitivität hinsichtlich des Nachweises von Lymphknotenmetastasen [56]. Dies ist jedoch ein wichtiger Prognoseparameter und es besteht die Gefahr einer Unter- oder Übertherapie [56]. Vor Therapiebeginn ist daher ein operatives, möglichst laparoskopisches Staging mit Exstirpation auffälliger pelviner oder paraaortaler Lymphknoten, Peritonealbiopsien und Möglichkeit zur Beurteilung der Nachbarorgane in Erwägung zu ziehen [56]. Auch Colombo verdeutlicht in ihrer Übersichtsarbeit die Relevanz der Detektion von Lymphknotenmetastasen beispielsweise nach neoadjuvanter Chemotherapie, um die für die Patientinnen optimale Folgetherapie festlegen zu können [18].

Zusammenfassend kann davon ausgegangen werden, dass es sich bei den in die Studie eingeschlossenen Frauen, mit kleinen Abweichungen bei der Verteilung des histologischen Zelltyps und mit Einschränkungen in Bezug auf das Tumorstadium, um ein realistisches Patientinnenkollektiv hinsichtlich des nun folgenden Vergleichs der Studiendaten mit den Ergebnissen anderer Autoren handelt.

Wirksamkeit

Innerhalb der vorliegenden Untersuchung wurde nach erfolgter Radiochemotherapie ein Therapieansprechen von 95,2 % erreicht, mit einer Komplettremission bei 31 % sowie einer Teilremission bei 64,2 % der behandelten Frauen. Getrennt nach Tumorstadium IIB und IIIB zeigten 44,4 % bzw. 20,8 % der Patientinnen eine komplette Remission und 50 % bzw. 75 % eine partielle Remission. Laut Studienprotokoll war die Carboplatindosis nach folgender Formel zu bestimmen: Carboplatin (mg) = AUC 4 x (GFR + 25) und die Maximaldosis von 500 mg nicht zu überschreiten. Carboplatin wurde an Tag 1 appliziert und Ifosfamid (Ifosfamid 1,2 g/m²) an Tag 1 bis 3. Der Zyklus wurde nach 21 Tagen wiederholt. Die simultane perkutane Bestrahlung sollte mit einer Einzeldosis von 1,8 Gy in 28 Fraktionen (Gesamtdosis 50,4 Gy) durchgeführt werden.

In der Pilotstudie von Meden und Mitarbeitern aus dem Jahre 1998 wurde nach alleiniger Polychemotherapie bei Patientinnen mit einem Zervixkarzinom im Stadium IIB und IIIB eine Teilremission bei acht von 14 Frauen erreicht, was einem Therapieerfolg von 57,1 % entspricht [58]. Bei sechs Patientinnen wurde eine Stabilisierung der Erkrankung beobachtet [58]. Von diesen wurde eine Patientin operiert und vier wurden anstelle der operativen Therapie bestrahlt [58]. Eine Patientin lehnte die weitere Therapie ab [58]. Von den 14 Frauen erhielten zehn Patientinnen eine Kombination aus Carboplatin und Ifosfamid, drei Patientinnen wurden mit einer Kombination aus Carboplatin und Paclitaxel behandelt und eine Patientin erhielt aufgrund der hämatologischen Toxizität nach einem Zyklus Carboplatin/ Ifosfamid zwei weitere Zyklen Cisplatin/ Cyclophosphamid [58]. Die mit Carboplatin/ Ifosfamid therapierten Frauen hatten in vier bzw. sechs Fällen einen Tumor im Stadium IIB bzw. IIIB [58]. Neun dieser Frauen erhielten drei Therapiezyklen (Carboplatin 300 mg/m² an Tag 1; Ifosfamid 1,6 g/m² in 24 h, Tag 1 bis 3), eine Patientin erhielt vier Therapiezyklen [58]. Die Wiederholung des Chemotherapiezyklus erfolgte nach 28 Tagen [58]. Sechs der Patientinnen, die Carboplatin und Ifosfamid bekamen, erreichten eine partielle Remission (60 %), bei vier Patientinnen trat eine Stabilisierung ein [58].

In einer weiteren Phase-II-Studie von Kühnle et al. wurden insgesamt 32 Frauen mit einem inoperablen Zervixkarzinom behandelt [51]. Bei den 19 Patientinnen mit einem Tumor der Stadien IIB bis IIIB wurde nach der neoadjuvanten Chemotherapie mit Carboplatin (Carboplatin 300 mg/m² an Tag 1) und Ifosfamid (Ifosfamid 5 g/m² in 24 h an Tag 1) eine Gesamtremission von 63,2 % beobachtet [51]. Das Gesamtkollektiv hatte mindestens einen Therapiezyklus bzw. median zwei Zyklen erhalten, wobei die Behand-

lung alle vier Wochen wiederholt wurde [51]. Myelosuppression war die häufigste und schwerwiegendste Toxizität [51].

In einer prospektiven randomisierten Studie von Wen et al. wurden Wirksamkeit und Überlebensraten drei verschiedener neoadjuvanter Therapieregime mit den Überlebensdaten der alleinigen Operation verglichen [95]. Eingeschlossen waren 123 Patientinnen mit einem Zervixkarzinom der FIGO-Stadien IB2 bis IIA [95]. Eine klinische Komplettremission wurde in keinem der Therapiearme erreicht [95]. In der Gruppe, die eine Brachytherapie mit einer Gesamtdosis von 15 Gy in drei Einzelfraktionen erhielt, erreichten 61,3 % der Frauen eine partielle Remission [95]. In der Gruppe, die zwei Zyklen einer intravenösen Chemotherapie mit Cisplatin (Cisplatin 50 mg/m²) und 5-Fluorouracil (5-Fluorouracil 750 mg/m²) im 2-wöchentlichen Abstand erhielt, wurde eine partielle Remissionsrate von 42,9 % beobachtet [95]. Die dritte Gruppe erhielt die o.g. Zytostatikakombination als intraarterielle Infusion und wies eine Teilremissionsrate von 79,3 % auf [95]. Beim Vergleich des Therapieansprechens zwischen den beiden Chemotherapiegruppen wurde ein statistisch signifikanter Unterschied ($p < 0,01$) festgestellt [95]. Nach histopathologischer Aufarbeitung war eine Patientin nach Brachytherapie und eine Patientin nach intraarterieller Chemotherapie in Komplettremission [95].

Muderspach und Mitarbeiter veröffentlichten 1997 die Ergebnisse einer simultanen Radiochemotherapie mit Carboplatin (Phase-I-II-Studie) von 22 Patientinnen mit einem Zervixkarzinom der Stadien IIA bis IIIB [65]. Carboplatin wurde in steigender Dosierung zwei Mal pro Woche appliziert, mit einer medianen Gesamtdosis von 554 mg pro Patientin [65]. Parallel erfolgte die perkutane Bestrahlung mit 1,8 Gy in 25 Fraktionen, gefolgt von ein- bis zweimaligem Afterloading und Parametrienboost nach Einschätzung des Strahlentherapeuten [65]. Eine Komplett- bzw. Teilremission erreichten 19 (86,4 %) bzw. zwei (9,1 %) Patientinnen, eine Patientin erreichte eine Krankheitsstabilisierung [65].

In einer Studie der Universitätsfrauenklinik Greifswald hatten 44 Patientinnen mit einem Zervixkarzinom im Stadium IIB bzw. IIIB eine neoadjuvante Chemotherapie mit drei Zyklen Carboplatin (Carboplatin 300 mg/m² an Tag 1) und Ifosfamid (Ifosfamid 2 g/m² an Tag 1 bis 3) in Kombination mit einer simultanen Brachytherapie (5 Mal Afterloading, Gesamtdosis 40 Gy/A) erhalten [46]. Die Chemotherapie wurde im Abstand von vier Wochen wiederholt [46]. Es wurde ein Gesamtansprechen von 86,3 % mit einer kompletten bzw. partiellen Remission von 15,9 % bzw. 70,4 % ermittelt [46].

Bei Gegenüberstellung der erreichten Remissionsrate mit den Literaturangaben ist in der vorliegenden Untersuchung ein sehr gutes Therapieansprechen erreicht worden und somit die Wirksamkeit des geprüften Therapieregimes bewiesen. Beim Vergleich mit den drei erstgenannten Studien konnte durch Hinzuziehung der simultanen Bestrahlung ein besserer Therapieerfolg erzielt werden. Die Ergebnisse sind mit denen von Muder-spach vergleichbar, wenn auch in unserer Studie eine höhere Carboplatinesamt-dosis verabreicht wurde. Weiterhin wurde in der aktuellen Studie eine um ca. 10 % höhere Gesamtremission erreicht, allerdings wiesen in der Vorläuferstudie von Köhler und Mitarbeitern nur drei Patientinnen ein Tumorstadium IIB auf.

Singh und Mitarbeiter veröffentlichten im Jahre 2013 die Daten einer Pilotstudie. Eingeschlossen waren 28 Patientinnen mit einem Zervixkarzinom FIGO IIB bis IVA [83]. Nach sechs Zyklen einer neoadjuvanten dosisdichten Chemotherapie mit wöchentlicher Gabe von Paclitaxel (Paclitaxel 60 mg/m² an Tag 1) und Carboplatin (Carboplatin AUC 2 an Tag 1) wurde die Radiochemotherapie mit wöchentlicher Cisplatingabe (6 Zyklen Cisplatin 40 mg/m²) durchgeführt [83]. Die Bestrahlung erfolgte perkutan mit einer Gesamtdosis von 50,4 Gy in 27 Fraktionen über 5½ Wochen und anschließender Brachytherapie mit insgesamt 21 Gy [83]. Nach der neoadjuvanten Chemotherapie erreichten 7,1 % der Patientinnen eine komplette Remission und 60,7 % der Patientinnen eine partielle Remission, bei 25 % der Patientinnen war eine Stabilisierung eingetreten und bei 7,1 % war die Erkrankung progredient [83]. Nach der anschließenden Radiochemotherapie, die 24 der 28 eingeschlossenen Patientinnen erhielten, wurde bei 85,7 % eine Komplettremission und bei 7,1 % eine Teilremission beobachtet [83]. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 12 Monaten lebten 22 Patientinnen rezidivfrei [83].

Nach Ende der Radiochemotherapie ist die erreichte Gesamtremissionsrate von 92,8 % in der Studie von Singh et al. mit unserem Ergebnis (95,2 %) vergleichbar. In der Studie von Singh erreichten jedoch mehr Patientinnen eine komplette Remission (85,7 % vs. 31 %).

Bei den in der vorliegenden Studie behandelten Patientinnen wurde mit einer Operabilität von 85,7 % ein gutes Ergebnis erzielt. Von diesen 36 Patientinnen wurden 30 vollständig operiert und bei drei Patientinnen wurde die Operation wegen intraoperativ festgestellter Metastasierung oder nicht erreichbarer Tumorfreiheit vorzeitig abgebrochen.

In der Arbeit von Meden et al. wurde eine Operabilität von 57,1 % belegt [58]. Köhler et al. konnten in 34,1 % der Fälle eine Operation durchführen [46].

Tsuda und Mitarbeiter überprüften Ansprechen und Operabilität (Phase-I-II-Studie) von 16 Patientinnen mit einem Zervixkarzinom IIB bis IVA nach zweimaliger Brachytherapie im Abstand von vier Wochen und einer Gesamtdosierung von 7 Gy/A und paralleler intraarterieller Chemotherapie mit Carboplatin an Tag 1 (Dosisescalation von 200 mg/m² bis 400 mg/m²) [91]. Im Anschluss erfolgte die Operation nach Wertheim und postoperativ wurde die perkutane Bestrahlung mit 50,4 Gy in 28 Einzelfractionen appliziert [91]. Das Gesamtansprechen betrug 93,8 % mit einer vollständigen Remission bei 37,5 % und einer teilweisen Remission bei 56,3 % der Frauen [91]. Alle Patientinnen mit nachgewiesenem Therapieerfolg wurden operiert [91]. Bei einem Drittel der Patientinnen wurden histologisch pelvine Lymphknotenmetastasen nachgewiesen und bei 40 % der Operationspräparate lag eine Parametrieninfiltration vor [91].

Distefano und Mitarbeiter veröffentlichten im Jahre 2004 die Ergebnisse einer neoadjuvanten Chemotherapie mit Cisplatin (Cisplatin 20 mg/m² an Tag 1 bis 4 und 27 bis 30) und 5-Fluorouracil (5-Fluorouracil 1 g/m² in 24 h an Tag 1 bis 4 und 27 bis 30) und simultaner perkutaner Bestrahlung (1,8 Gy/ Tag in 22 Fractionen) [20]. Von 53 Patientinnen mit einem Zervixkarzinom IIB oder IIIB wurde bei 75,5 % eine komplette Remission und bei 24,5 % eine partielle Remission beobachtet. Es wurden 51 Frauen operiert [20].

Die in der vorliegenden Studie erreichte Operabilität ist höher als in den von Meden und Köhler publizierten Untersuchungen. Die Vergleichskollektive von Tsuda und Distefano zeigten ähnliche Gesamtremissionsraten, jedoch konnten jeweils fast alle behandelten Patientinnen auch operiert werden. Die in die Studie von Distefano eingeschlossenen Patientinnen hatten in 79,6 % der Fälle ein Zervixkarzinom Stadium IIB, in 5,6 % einen Tumor im Stadium IIIA und in 14,8 % der Fälle ein Karzinom im Stadium IIIB [20]. Weiterhin war in der Untersuchung von Distefano bei 31,5 % der Frauen der Tumor kleiner als 4 cm [20]. In unserem Patientinnenkollektiv traf dies auf fünf Frauen (11,4 %) zu. Diese beiden Aspekte könnten möglicherweise die höhere Rate an operablen Patientinnen erklären. Weiterhin wurden trotz des guten Therapieansprechens und der erreichten Operabilität bei einem Drittel der Studienpatientinnen von Tsuda pelvine LK-Metastasen nachgewiesen [91]. Im Vergleich wurden in unserer Analyse bei einem Sechstel der Patientinnen LK-Metastasen belegt (10 % pelvin, 3,3 % paraaortal,

3,3 % pelvin und paraaortal). Bei Distefano et al. hatten fünf Patientinnen (9,8 %) LK-Metastasen [20].

Sowohl der Nodalstatus als auch die Tumorgöße sind wichtige prognostische Kriterien, wobei die Wahrscheinlichkeit von Lymphknotenmetastasen mit der Tumorgöße korreliert und sich ein Lymphknotenbefall negativ auf das Gesamtüberleben auswirkt und das Risiko eines Rezidivs oder einer Metastasierung erhöht [32].

In der randomisierten Studie von Wen et al. war nach neoadjuvanter Behandlung der Anteil von Tumoren, die größer als 4 cm waren, signifikant geringer ($p < 0,01$) als nach alleiniger Operation [95]. Weiterhin war die Rate an Lymphknotenmetastasen in den beiden Chemotherapiearmen signifikant kleiner ($p = 0,031$) als bei den Patientinnen, die eine neoadjuvante Brachytherapie erhielten oder primär operiert wurden [95].

In unserer Untersuchung wurden nach histopathologischer Aufarbeitung der Operationspräparate von 30 Patientinnen in 8 Fällen (26,7 %) keine Tumorzellen mehr nachgewiesen, während bei 20 Patientinnen (66,7 %) Karzinomzellen nachweisbar waren. In der Vorgängerstudie von Köhler und Mitarbeitern wurden 66,7 % komplette histopathologische Remissionen beobachtet [46]. In der Veröffentlichung von Distefano wurde in 45,1 % der Fälle die histopathologische Komplettremission belegt und in 54,9 % der Fälle wurde der Nachweis von Tumorzellen dokumentiert [20].

Poujade et al. analysierten im Rahmen einer retrospektiven Multizenterstudie die Wirksamkeit einer neoadjuvanten Radiochemotherapie bei 54 eingeschlossenen Frauen mit einem Adenokarzinom der Cervix uteri FIGO-Stadium IB2 bis IIIB [74]. Im Median erhielten die Patientinnen 45 Gy einer perkutanen Bestrahlung über 25 Einzelfractionen an 5 Tagen pro Woche [74]. Cisplatin wurde 63 % der Frauen als Monotherapie verabreicht, 37 % der Frauen erhielten Cisplatin in Kombination mit Fluorouracil, Paclitaxel, Mitomycin, Vindesin oder Farmorubicin [74]. Die mediane Cisplatindosis betrug 40 mg/m² [74]. Eine Brachytherapie wurde bei 76 % der Frauen mit einer mittleren Dosierung von 15 Gy an 3 Tagen durchgeführt [74]. Nach Abschluss der Radiochemotherapie wurde bei 93 % der Frauen die Hysterektomie mit Lymphonodektomie durchgeführt, bei 5 % der Frauen erfolgte die Entnahme von Zervixbiopsien und die paraaortale Lymphonodektomie [74]. Bei einer weiteren Patientin wurde intraoperativ eine Peritonealkarzinose diagnostiziert [74]. Eine klinische Komplettremission erreichten 33,5 % der Frauen [74]. Histopathologisch wurde bei 33 % der Patientinnen eine Komplettremission nachgewiesen, während bei 67 % der Patientinnen Tumorresiduen gefunden wurden [74].

Bei Vergleich der Daten von Poujade mit den Ergebnissen unseres Patientinnenkollektivs sind die erreichte klinische Komplettremission (33,5 % vs. 31 %) und die histopathologische Komplettremission (33 % vs. 26,7 %) sowie der Nachweis von Tumorresiduen (67 % vs. 66,7 %) nahezu identisch. Bei zwei unserer Patientinnen (6,7 %) lag nach der histologischen Untersuchung das Stadium pTX vor. Die Operation wurde in der Studie von Poujade bei allen Patientinnen geplant und bei 93 % als Hysterektomie mit Lymphonodektomie durchgeführt [74]. Dies entspricht einer höheren Rate an vollständig operierten Patientinnen beim Vergleich mit unserem Patientinnenkollektiv (71,4 %). Allerdings hatten in der Studie von Poujade über die Hälfte der Patientinnen ein besseres Tumorstadium (44 % FIGO IB2, 13 % FIGO IIA) und bei 6 % der Patientinnen lag das Tumorstadium FIGO IIIB vor [74]. In unserer Untersuchung wurden histopathologisch bei fünf Patientinnen (16,7 %) Lymphknotenmetastasen nachgewiesen, während dies bei 19 % der Patientinnen von Poujade [74] zutraf.

Verträglichkeit

Bezüglich der aufgetretenen Nebenwirkungen waren laut Studienprotokoll alle Patientinnen, die mindestens einen Therapiezyklus erhielten, in die Analyse einzuschließen. Innerhalb der vorliegenden Studie wiesen vor Beginn der Radiochemotherapie sechs Patientinnen eine erstgradige und drei Frauen eine zweitgradige Anämie auf. Da aufgrund der prognostischen Relevanz des Hämoglobinwertes laut Studienprotokoll ein Hb-Wert von 6,8 mmol/l vor Beginn der Chemotherapie gefordert wurde ist somit ein Protokollverstoß in neun Fällen (20,9 %) erfolgt. Bei 47,5 % der Zyklen traten erst- bzw. zweitgradige Anämien und bei 3,2 % der Zyklen traten drittgradige Anämien auf. Anämien Grad 4 wurden nicht beobachtet. Eine Leukozytopenie ersten und zweiten Grades wurde bei 40,3 % der Therapiezyklen, eine Leukopenie dritten Grades bei 7,3 % der Chemotherapiezyklen dokumentiert. Leukozytopenien Grad 4 kamen nicht vor. Bei 10,5 % der Zyklen wurden Thrombopenien Grad 1 und 2 beschrieben, bei 1,6 % der Zyklen wurden Thrombozytopenien Grad 3 und 4 diagnostiziert.

Kühnle und Mitarbeiter beobachteten in 69 % der Fälle erst- und zweitgradige Anämien sowie bei einer Patientin (3 %) eine viertgradige Anämie. Leukopenien ersten und zweiten bzw. dritten und vierten Grades traten bei 41 % bzw. 59 % der Patientinnen auf und Thrombopenien Grad 1 und 2 bzw. Grad 3 und 4 bei 19 % bzw. 29 % der Patientinnen auf [51].

In der Publikation von Köhler wurden dritt- und viertgradige Leukozytopenien bzw. Thrombozytopenien bei 55 % bzw. 39 % der Zyklen beschrieben [46].

Muderspach veröffentlichte erst- und zweitgradige Anämien bei 63,6 % und drittgradige Anämien bei 13,6 % der Zyklen [65]. Neutropenien ersten und zweiten Grades traten bei 50 % und Neutropenien dritten Grades bei 4,5 % der Zyklen auf [65]. Bei 18,2 % der Zyklen wurden Thrombopenien Grad 1 und 2 diagnostiziert [65]. Drittgradige Thrombopenien und viertgradige hämatologische Toxizitäten wurden nicht beobachtet [65].

In der Phase-II-Studie von Blohmer wurden 30 % Anämien Grad 1 und 2 sowie 10,4 % Anämien Grad 3 und 4, 21,7 % erst- und zweitgradige Leukopenien sowie 13 % dritt- und viertgradige Leukopenien und 5 % Thrombozytopenien ersten und zweiten Grades sowie 1,3 % Thrombozytopenien dritten und vierten Grades registriert [12].

In der Pilotstudie von Singh wurden drittgradige Anämien bei 14 % der Patientinnen während der neoadjuvanten Chemotherapie und bei 16,5 % der Patientinnen während der Radiochemotherapie beobachtet [83]. Dritt- und viertgradige Leukopenien traten bei 32,2 % bzw. 29 % der Frauen während der neoadjuvanten Chemotherapie bzw. während der Radiochemotherapie auf [83]. Eine viertgradige Thrombozytopenie wurde bei 3,5 % bzw. 4,1 % der Frauen während der einzelnen Therapiearten diagnostiziert [83]. Drittgradige Thrombozytopenien traten nicht auf [83]. Wie die Autoren der Studie anmerken, kann ein Nichtansprechen auf die neoadjuvante Chemotherapie zu einer Verzögerung der definitiven Radiochemotherapie sowie zur Ausbildung strahlenresistenter Zellklone führen [83]. Auch die Nebenwirkungen der neoadjuvanten Chemotherapie können zu einer Therapieverzögerung der definitiven Therapie führen. Beispielsweise erhielt eine Patientin aufgrund einer persistierenden Thrombozytopenie nach der neoadjuvanten Chemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel nur einen Zyklus der anschließenden Radiochemotherapie [83]. Von den insgesamt 24 Frauen, die die cisplatinhaltige Radiochemotherapie bekamen, erhielten nur 3 Frauen (12,5 %) die vollständige Anzahl von 6 Zyklen [83].

Beim Vergleich der aufgetretenen Toxizitäten zeigt sich, dass nach unserem Therapie regime ähnliche bzw. teils weniger häufig und weniger schwerwiegende hämatologische Nebenwirkungen als in anderen Studiengruppen ermittelt wurden. Insbesondere Thrombozytopenien waren selten, wenn auch dritt- und viertgradige Thrombopenien auftraten. Grundlage für die Analyse der hämatologischen Toxizitäten in unserer Studie war die

Bestimmung der Blutwerte zum Zeitpunkt des geplanten Folgezyklus mit einer erlaubten Abweichung von bis zu drei Tagen. Die Nadirwerte innerhalb unserer Studie wurden nur selten nach Studienprotokoll übermittelt, so dass diese nicht adäquat ausgewertet werden konnten. In den Arbeiten von Kühnle und Muderspach wurden wöchentliche Laborkontrollen für die Analyse verwendet [51, 65]. Ohne Kenntnis der genauen Analysemethoden der anderen Arbeitsgruppen ist ein direkter Vergleich somit schwierig. In den Studien von Kühnle [51] und Singh [83] wurden die aufgetretenen Toxizitäten in Bezug zur Anzahl der betroffenen Patientinnen und nicht in Bezug zur Anzahl der Zyklen ermittelt, was einen direkten Vergleich ebenfalls erschwert. Auch die Dokumentation der supportiven Therapie durch die an der vorliegenden Studie teilnehmenden Kliniken ist lückenhaft, so dass eine adäquate Auswertung der Gabe von Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten, von G-CSF, Eisenpräparaten und Antibiotika nicht möglich war. Weiterhin fehlen beispielsweise nach dem dritten Chemotherapiezyklus die Laborwerte von zehn Patientinnen, die auch retrospektiv nicht erhoben werden konnten.

Die Übermittlung der vollständig ausgefüllten Toxizitätsbögen für die Auswertung der nicht-hämatologischen Toxizität erfolgte nach dem ersten, zweiten und dritten Therapiezyklus von 76,7 %, 78,6 % und 64,4 % der Patientinnen.

Die häufigsten gastrointestinalen Nebenwirkungen waren Übelkeit Grad 1 und 2 bei 28,2 % der Zyklen, Erbrechen Grad 1 und 2 bei 15,3 % der Therapiezyklen sowie Diarrhoe Grad 1 und 2 bei 37,1 % der Zyklen. In einem Fall (0,8 %) kam es zu einer drittgradigen Diarrhoe. Übelkeit dritten Grades, dritt- und viertgradiges Erbrechen sowie viertgradige Diarrhoen wurden nicht beschrieben.

Stomatitiden, Parästhesien, Bewusstseinsstörungen und Fieber wurden selten dokumentiert und waren nicht schwerwiegend. Schmerzen ersten und zweiten Grades traten bei 23,4 % der Zyklen auf, drittgradige Schmerzen bei 1,6 % der Zyklen. Infektionen Grad 1 und 2 wurden bei 8,8 % der Therapiezyklen berichtet, eine Infektion Grad 3 bei 0,8 % der Therapiezyklen. Erst- und zweitgradige Hautveränderungen waren bei 12,1 % der Therapiezyklen dokumentiert, drittgradige Hautveränderungen bei 1,6 % der Zyklen. Eine Alopezie ersten und zweiten Grades wurde bei 54,8 % der Chemotherapiezyklen beschrieben.

In der Phase-II-Studie von Kühnle wurden bei 88 % der Patientinnen Übelkeit und Erbrechen ersten und zweiten Grades und bei 6 % drittgradige Übelkeit und Erbrechen

beobachtet [51]. Bei 31 % der Patientinnen traten Alopezien Grad 1 und 2 und bei 50 % der Patientinnen Alopezien Grad 3 auf [51]. Diarrhoen, Infektionen und Blutungen wurden selten dokumentiert [51].

In den Phase-II-Studien von Coleman, Hannigan und Meanwell wurde die Ifosfamidmonotherapie in höherer Dosierung untersucht. Hämatotoxizität sowie Übelkeit und Erbrechen wurden in der Studie von Coleman häufig beobachtet und waren oft schwerwiegend, Enzephalopathien traten selten auf bzw. waren gering ausgeprägt [17]. In den Studien von Hannigan und Meanwell traten häufiger bzw. ausgeprägtere neurotoxische Nebenwirkungen als in unserer Studie auf [35, 57]. Hannigan et al. beschrieben signifikante neurotoxische Symptome sowie einen Todesfall, nachdem die Patientin ins Koma fiel und eine viertgradige Neutro- und Thrombopenie entwickelte [35]. In der Untersuchung von Meanwell wurde bei drei Patientinnen eine hochgradige Enzephalopathie beobachtet, von denen eine Patientin nach komatösem Zustand verstarb [57].

Zusammenfassend wurden in unserer Studie selten und weniger schwerwiegende sowie gut behandelbare nicht-hämatologische Nebenwirkungen von den Patientinnen berichtet.

Tumormarker

Die Tumormarker SCC und CEA wurden von den an der Studie teilnehmenden Kliniken nur vereinzelt bestimmt, so dass eine adäquate Analyse dieser Laborwerte nicht erbracht werden konnte.

Laut Beckmann ist die Bestimmung der Tumormarker im Rahmen der Nachsorge nur sinnvoll, wenn sie bei Diagnosestellung erhöht waren [41].

Das Squamous Cell Carcinoma Antigen (SCC) ist der am häufigsten verwendete Tumormarker beim Zervixkarzinom und weist erhöhte Werte bei 27 % bis 87,7 % der Patientinnen mit einem Plattenepithelkarzinom der Zervix auf [30]. Eine Korrelation der Werte vor Therapiebeginn wurde in Bezug auf Tumorstadium [62, 101], Tumorgöße [27, 62, 86, 101], Histologie [62], Differenzierungsgrad [61], Parametrieninfiltration [62, 86, 101], Invasionstiefe [86], Lymphgefäßeinbrüche [86] und Lymphknotenstatus [48, 62, 86, 101] nachgewiesen. Ebenso konnte ein Zusammenhang zwischen den Tumormarkerwerten nach Therapieende und Therapieansprechen [27, 61] sowie Rezidivrisiko [27, 29] gezeigt werden. Weiterhin belegen einige Studien schlechtere Überlebensdaten bei erhöhten SCC-Werten zu Therapiebeginn [62, 86].

Forni und Mitarbeiter fanden bei einer SCC-Erhöhung einen positiven Vorhersagewert für ein Rezidiv von 89,5 %, wobei 70,6 % dieser Patientinnen ein isoliertes Beckenrezidiv und 23,5 % Fernmetastasen hatten [29]. Von den Patientinnen mit unauffälligen SCC-Werten wurde bei 9,3 % der Frauen ein Rezidiv durch die gynäkologische Untersuchung und/ oder bildgebend diagnostiziert [29]. Bei Kombination von Tumormarkerbestimmung und gynäkologischer Untersuchung wurde ein negativer Vorhersagewert von 97,8 % und eine Sensitivität von 95,3 %, mit deutlicher Kosteneffektivität im Vergleich zum Einsatz intensiverer diagnostischer Maßnahmen wie CT oder MRT erreicht [29]. Durch dieses Vorgehen betrug die Rate nicht entdeckter Rezidive 2,2 %, welche Fernmetastasen waren und somit keiner kurativen Therapie mehr zugeführt werden konnten [29]. Die Autoren dieser Studie favorisieren daher den oben beschriebenen Nachsorgemodus im Rahmen des Follow-up, um insbesondere die Diagnostik von Lokalrezidiven, die einer chirurgischen Therapie zugänglich sind, zu ermöglichen [29]. Bei pathologischen SCC-Werten oder Untersuchungsergebnissen sowie Symptomen sollten jedoch weiterführende Maßnahmen ergänzt werden [29].

In der Publikation von Takeda korrelierte die Kombination von SCC- und CA125-Werten sowohl mit der Anzahl der Lymphknotenmetastasen und der Rate befallener Lymphknotenstationen (keine/ pelvine/ paraaortale) als auch mit der Prognose [86].

Für das Carcinoembryonale Antigen (CEA) wurde von Yoon eine Sensitivität von 30,9 % bei Plattenepithelkarzinomen, 40 % bei Adenokarzinomen und 60 % bei adeno-squamösen Karzinomen publiziert [101]. In der Studie von Molina betrugen die Werte 30 %, 12 % und 0 % [62]. Eine Korrelation der CEA-Werte wurde hinsichtlich Tumorgroße [101], Lymphknotenbefall [101] und Parametrieninfiltration [62] gefunden.

Aufgrund der geringen Sensitivität von CEA bei Diagnosestellung favorisieren Yoon und Mitarbeiter die alleinige Bestimmung von SCC, da die kombinierte Bestimmung von SCC und CEA nur eine geringe zusätzliche prognostische Signifikanz zeigte [101]. Auch in der Publikation von Molina wurde keine signifikante Verbesserung der Sensitivität durch die zusätzliche Bestimmung des CEA erreicht [62].

In einer Untersuchung von Meier und Mitarbeitern aus dem Jahre 1989 wurden 36 Patientinnen mit einem primären oder rezidivierten Zervixkarzinom zytostatisch behandelt und im Therapieverlauf die Tumormarker SCC und CEA ermittelt [59]. Vor Beginn der Chemotherapie waren in über 90 % der Fälle einer oder beide Laborwerte erhöht [59]. Bei allen Patientinnen mit einem Adenokarzinom wurde eine Erhöhung des CEA-Wertes beobachtet, bei den Plattenepithelkarzinomen zeigten 24 von 26 Frauen

eine Erhöhung von SCC oder CEA [59]. Ziel der Untersuchung war die Überprüfung des Tumormarkerverlaufes unter der Therapie, um ein Ansprechen bzw. Nichtansprechen auf die Chemotherapie rechtzeitig zu erkennen [59]. Da die Lebensqualität der Frauen unter zytostatischer Therapie stark eingeschränkt werden kann, sollten die Frauen mit unveränderten Tumormarkern herausgefiltert werden, um die Lebensqualität durch eine möglicherweise nicht wirksame Therapie nicht zu beeinträchtigen [59]. In der Studie zeigten die Patientinnen mit einem Therapieerfolg einen korrelierenden steilen Abfall der SCC- bzw. CEA-Werte [59]. Die Autoren postulierten die Beendigung einer Chemotherapie bei erfolgreichem Ansprechen auf eine Therapie und diese erst bei ansteigenden Tumormarkern fortzuführen [59]. Bei primärer Progression sei mit einem Anstieg der Marker nach etwa zwei bis drei Monaten zu rechnen und auch bei fehlenden klinischen oder bildgebenden Zeichen auf eine systemische Therapie zu verzichten [59].

Zusammenfassend erscheint die Bestimmung von SCC sinnvoll, um im Hinblick auf eine optimale Therapieplanung das Risiko einer Parametrieninfiltration und des wichtigen prognostischen Parameters Lymphknotenmetastasierung vor Therapiebeginn zu evaluieren. Innerhalb der Nachsorge scheint die Bestimmung des Tumormarkers SCC in Verbindung mit der gynäkologischen Untersuchung hinsichtlich einer möglichst frühzeitigen operativen Resektion von Lokalrezidiven hilfreich zu sein. Bedingung hierfür sollte jedoch sein, dass sich dadurch das Gesamtüberleben verbessert und dies keinen negativen Einfluss auf die Lebensqualität der Patientinnen hat.

Es besteht jedoch die Gefahr, dass sich bei den Therapeuten durch einen Anstieg von Tumormarkern, insbesondere bei klinisch noch nicht manifstem Rezidiv, ein Behandlungsdruck aufbaut. Weiterhin könnten intensive und ggf. wiederholte bildgebende Untersuchungen die Patientinnen psychologisch belasten und zudem eine vorzeitige Therapie die Lebensqualität beeinträchtigen.

Lebensqualität

Im medizinischen Sinn wird der Begriff Lebensqualität als Zustand vollständigen körperlichen, psychischen und sozialen Wohlbefindens und nicht nur als das Fehlen von Krankheit und Gebrechen verstanden und orientiert sich damit an der WHO-Definition der Gesundheit aus dem Jahre 1946 [28, 50, 94, 97]. Für onkologische Patienten ist die Lebensqualität nach der Überlebenszeit das wichtigste Behandlungsziel während des gesamten Krankheits- und Behandlungszeitraumes [50] und wird maßgeblich durch die

möglichen therapieassoziierten Nebenwirkungen beeinflusst [81]. Insbesondere innerhalb palliativer und supportiver Therapiestudien, zur Beurteilung neuer Therapieverfahren und bei geringen Unterschieden von Remissions- und Überlebensdaten spielt die im Vergleich bessere Lebensqualität eine große Rolle [28]. Um diese unter den Einwirkungen von Erkrankung und Therapie zu erfassen, kann u.a. die subjektive Einschätzung der Patienten genutzt werden, welche in Studien zumeist in Form eines multidimensionalen Fragebogens überprüft wird [16, 28].

In der vorliegenden Arbeit konnte aufgrund der nicht repräsentativen Anzahl der rückläufigen Lebensqualitätsbögen keine adäquate Analyse der Lebensqualität durchgeführt werden. Ob die Fragebögen immer an die Frauen übergeben wurden, ist nicht bekannt. Andere Gründe für den geringen Rücklauf der Fragebögen konnten nicht ermittelt werden.

Im Gegensatz zu der erreichten Rücklaufquote in der vorliegenden Arbeit werden in der Literatur höhere Complianceraten angegeben. Hahn und Mitarbeiter werteten die Rücklaufquoten von Lebensqualitätsfragebögen aus acht ECOG Studien aus [34]. Zu Studienbeginn wurden durchschnittlich 93,7 % und während der Therapie durchschnittlich 73,3 % der ausgehändigten Fragebögen ausgefüllt [34]. Bei fehlendem Rücklauf wurde jeweils in mehr als 51 % der Fälle keine Begründung angegeben [34]. Die Auswertung der Complianceraten von Lebensqualitätsfragebögen in drei Brustkrebsstudien ergab durchschnittliche Rücklaufquoten von 63 %, 66 % und 55 % [70]. In allen drei Studien war eine Abnahme des Rücklaufes der Fragebögen zu späteren Evaluationszeitpunkten im Studienverlauf zu beobachten [70]. In Großbritannien wurden im Rahmen dreier Brustkrebsstudien die Fragebögen zur Lebensqualität direkt an die Patienten gesendet, nachdem dies zuvor telefonisch angekündigt wurde [24]. So wurden Rücklaufquoten von durchschnittlich 87 % erreicht [24]. In einer weiteren Untersuchung an insgesamt 203 Patienten mit einem Lungenkarzinom wurde eine Rücklaufquote von 82,8 % zu Studienbeginn erreicht [63]. Zu allen geforderten Zeitpunkten füllten 57,7 % der Patienten Fragebögen aus [63].

Bei der Datenerhebung nehmen logistische und administrative Faktoren bzw. Probleme eine wichtige Rolle ein [11]. Mögliche Gründe für eine unvollständige Erhebung von Daten zur Lebensqualität sind, dass die Fragebögen nicht den Patienten ausgehändigt werden, dass falsche Fragebögen oder die Fragebögen zum falschen Zeitpunkt ausgeteilt werden oder dass die Patienten keine ausreichenden Hinweise zum Ausfüllen der

Fragebögen erhalten und dass die Fragebögen nach Erhalt nicht hinsichtlich fehlender Antworten überprüft werden [11]. Auch die ungenügende Bereitstellung von Personal und die Befragung der Patienten bzw. Datenerfassung in der klinischen Routine sind denkbare Ursachen hierfür [11]. Zu den patientenbezogenen Faktoren zählen ältere Patienten, niedriger Bildungsstatus, ein fortgeschrittenes Erkrankungsstadium und kulturelle Aspekte [11].

Möglichkeiten, das Fehlen von Daten zur Lebensqualität zu vermindern bzw. die Rücklaufquoten zu verbessern, sind Personalschulungen [11], die Einführung von Überwachungssystemen, Erinnerungsschreiben, Veranstaltung von Studientreffen und die Weitergabe regelmäßiger Informationen über den Studienfortschritt an alle teilnehmenden Studienzentren [70]. Bei der Studienplanung sollten die Häufigkeit einer Aushändigung der Fragebögen im Verlauf der Studie sowie die Zeit und Mühe, die die Patienten zum Ausfüllen benötigen, bedacht werden [1]. Zur Erhöhung der Compliance sollte darauf geachtet werden, wie die Fragebögen den Patientinnen ausgehändigt werden und vielleicht auch, wer den Fragebogen überreicht [50]. Beispielsweise müsste den Patienten die Bedeutung ihrer Mitarbeit und das Interesse an ihrer subjektiven Lebensqualität verdeutlicht werden [50]. Eine weitere Option ist es, Fragebögen auf Vollständigkeit zu überprüfen, bevor die Patienten die Klinik verlassen [37]. Andere Arbeitsgruppen konnten die Compliance und die Anzahl vollständiger Fragebögen durch Telefonbefragungen verbessern [37].

Progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben

In der vorliegenden Untersuchung wurde bei 17 Patientinnen (39,5 %), von denen 16 Frauen verstarben, ein Rezidiv oder eine Metastasierung diagnostiziert. Von diesen waren sieben Frauen im Rahmen der Primärtherapie vollständig operiert worden, bei drei Patientinnen wurde die Operation aufgrund der nicht erreichbaren Tumorfreiheit oder intraabdominaler Tumorausssaat abgebrochen.

Bei vier Patientinnen mit einem Rezidiv bzw. einer Metastasierung wurden intraoperativ zuvor LK-Metastasen nachgewiesen. Bis zum Therapieversagen betrug die mediane behandlungsfreie Zeit zehn Monate. Innerhalb der ersten 12 bzw. 24 Monate wurde bei 64,7 % bzw. 29,4 % dieser Patientinnen ein Erkrankungsrückfall festgestellt, bei einer weiteren Patientin (5,9 %) wurden 72 Monate nach Therapiebeginn LK-Metastasen diagnostiziert. Zwei bzw. fünf Jahre nach Behandlungsbeginn beläuft sich die rezidivfreie Überlebensrate auf jeweils 60,4 % für das gesamte Patientinnenkollektiv

sowie 64,2 % für die Patientinnen, die drei Chemotherapiezyklen erhielten. Das Gesamtüberleben nach zwei bzw. fünf Jahren beträgt 70,7 % bzw. 57,7 % für das Gesamtkollektiv. Laut Studienprotokoll waren in einer zweiten Analyse diejenigen Patientinnen in die Auswertung einzubeziehen, die die vorgesehene Anzahl an Therapiezyklen gemäß Protokoll durchliefen. Für die Patientinnen, die drei Chemotherapiezyklen erhielten, beträgt das 2-Jahres- und 5-Jahres-Überleben 75,6 % bzw. 61,3 %. Für die Patientinnen, die drei Therapiezyklen erhielten und vollständig operiert wurden, betragen die Überlebensdaten 81,6 % bzw. 74 %.

In der bereits erwähnten prospektiven randomisierten Studie von Wen et al. erhielten die Patientinnen, die nach neoadjuvanter Brachy- oder Chemotherapie nicht operabel waren, eine Radiochemotherapie [95]. Cisplatin wurde mit einer wöchentlichen Dosis von 30 mg/m² in sechs Zyklen simultan mit einer perkutanen Bestrahlung (Gesamtdosis 45 – 50 Gy, in Einzelfractionen von jeweils 2 Gy) und anschließender Brachytherapie mit einer Dosis von 20 – 30 Gy verabreicht [95]. Patientinnen mit suspekten paraaortalen Lymphknoten erhielten eine perkutane Bestrahlung mit 45 Gy in dieser Region [95]. Patientinnen mit einem hohen Rezidivrisiko, wie großem Tumor, Lymphgefäßinvasion, Nachweis von Lymphknotenmetastasen, tiefer Stromainvasion, Parametrieninfiltration oder positiven Resektionsrändern, erhielten eine postoperative adjuvante Therapie, bestehend aus Bestrahlung oder Chemotherapie nach dem o.g. Schema [95]. Dies betraf 102 der insgesamt 123 eingeschlossenen Patientinnen [95]. Nach drei Jahren betrug das progressionsfreie Überleben bzw. Gesamtüberleben für die verschiedenen Behandlungsgruppen 70,7 % bzw. 73,3 % (keine neoadjuvante Behandlung), 66,3 % bzw. 68,3 % (neoadjuvante Brachytherapie), 81,5 % bzw. 82,9 % (neoadjuvante intravenöse Chemotherapie) sowie 79,7 % bzw. 80,4 % (neoadjuvante intraarterielle Chemotherapie) [95]. Die in unsere Studie eingeschlossenen Frauen, die die Radiochemotherapie nach Studienprotokoll erhielten und vollständig operiert wurden, erreichten nach drei Jahren ein rezidivfreies Überleben von 76,9 % und ein Gesamtüberleben von 74 %. Die von unseren Patientinnen erreichten Überlebensraten sind mit denen der ersten Behandlungsgruppe (keine neoadjuvante Behandlung) vergleichbar und besser, als die Daten der zweiten Behandlungsgruppe (neoadjuvante Brachytherapie). Nach neoadjuvanter Chemotherapie erreichten die Patientinnen in der Studie von Wen bessere Überlebensraten. Auch hier sollte berücksichtigt werden, dass in der Studie von Wen Patientinnen mit Tumoren der FIGO-Stadien IB2 bis IIA eingeschlossen waren und dass trotz neoad-

juvanter Vorbehandlung bei 83 % der Patientinnen eine postoperative Folgetherapie notwendig war.

In einer retrospektiven Analyse von Yin et al. wurden das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben von 476 bisher unbehandelten Patientinnen mit einem Zervixkarzinom Stadium IB2 – IIB analysiert [100]. Die Patientinnen erhielten entweder eine neoadjuvante cisplatinhaltige Chemotherapie mit nachfolgender Hysterektomie und pelviner Lymphonodektomie, die alleinige Operation oder eine primäre cisplatinhaltige Radiochemotherapie [100]. Die neoadjuvante Chemotherapie wurde mit jeweils zwei bis drei Zyklen entweder als Kombination aus Cisplatin und Paclitaxel (Paclitaxel 135 – 175 mg/m² an Tag 1; Cisplatin 50 mg/m² an Tag 1 und 2) oder als Kombination aus Cisplatin, Vincristin und Bleomycin (Cisplatin 50 mg/m² an Tag 1 und 2; Vincristin 1 mg/m² an 1 bis 2 Tagen; Bleomycin 30 mg/m² als 24h-Infusion) appliziert und im Abstand von drei Wochen wiederholt [100]. Die Patientinnen mit Lymphknotenmetastasen erhielten im Anschluss an die Operation eine adjuvante Bestrahlung oder Radiochemotherapie [100]. Ein signifikant besseres Überleben hatten die Patientinnen im neoadjuvanten Therapiearm mit einem progressionsfreien Überleben bzw. Gesamtüberleben von 85 % bzw. 88,67 % nach fünf Jahren [100]. Im Vergleich betragen die Überlebensdaten nach fünf Jahren für die Patientinnen nach alleiniger Operation 77,4 % bzw. 80,21 % und nach primärer Radiochemotherapie 52,94 % bzw. 64,37 % [100]. Im Hinblick auf die verwendeten Zytostatika wurde ein statistisch signifikanter Vorteil für die Kombination aus Cisplatin und Paclitaxel mit einem 5-Jahres-Gesamtüberleben von 96,75 % gegenüber 70,09 % bei Einsatz des Vergleichsregimes beobachtet [100].

Beim Vergleich mit den Ergebnissen von Yin et al. erreichten unsere Patientinnen, die drei Chemotherapiezyklen erhielten und vollständig operiert wurden, mit 76,9 % ein besseres rezidivfreies Überleben nach fünf Jahren als die Patientinnen, die eine primäre Radiochemotherapie erhielten und ein vergleichbares rezidivfreies Überleben gegenüber den Patientinnen, die primär operiert wurden. Weiterhin hatten die Patientinnen in unserer Studie mit 74 % einen Vorteil im 5-Jahres-Gesamtüberleben gegenüber den Patientinnen, die die alleinige Radiochemotherapie erhielten. Mit einem progressionsfreien Überleben und Gesamtüberleben von über 85 % hatten die von Yin et al. beobachteten Frauen, von denen fast zwei Drittel ein besseres Tumorstadium aufwiesen, einen Vorteil von etwa 10 % gegenüber unserem Patientinnenkollektiv, in das auch Frauen mit einem Zervixkarzinom Stadium IIIB eingeschlossen waren. Ein deutlicher Vorteil ist bei der Hinzuziehung des Taxans erkennbar.

In der bereits erwähnten Veröffentlichung von Poujade et al. erreichten die Patientinnen nach neoadjuvanter cisplatinhaltiger Radiochemotherapie und anschließender Operation ein rezidivfreies Überleben von 52 % und ein Gesamtüberleben von 62 % nach fünf Jahren [74]. Damit hatten die in unsere Untersuchung eingeschlossenen Frauen bei nahezu identischer klinischer und histopathologischer Remission einen deutlichen Vorteil von etwa 20 % im rezidivfreien Überleben und von etwa 10 % im Gesamtüberleben. Da in der Studie von Poujade alle behandelten Frauen ein Adenokarzinom aufwiesen, könnte eine mögliche Erklärung hierfür der histologische Tumortyp sein, auch wenn der Einfluss dieses Kriteriums auf die Prognose noch nicht abschließend geklärt ist [38].

Beim Vergleich des Überlebens in Abhängigkeit der Faktoren Alter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose, Tumorstadium, Histologie, Tumorgröße, Remission konnten in unserem Patientinnenkollektiv keine eindeutigen Unterschiede herausgestellt werden.

Die Patientinnen mit einem mäßig differenzierten Karzinom hatten ein besseres Überleben als die Patientinnen mit einem schlecht differenzierten Karzinom. Ebenso ist ein deutlicher Vorteil hinsichtlich der Überlebensraten für die Patientinnen, die die Chemotherapie vollständig nach Studienprotokoll erhielten, zu erkennen. Jedoch sind die Ergebnisse für die Kriterien Differenzierungsgrad und Anzahl der Chemotherapiezyklen statistisch nicht signifikant.

Die Durchführung der vollständigen Operation zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil hinsichtlich des Überlebens. Weiterhin ist aus den Daten ersichtlich, dass die Patientinnen, welche histopathologisch eine komplette Remission hatten bzw. bis zum Nachweis des Tumorstadiums pT1a2 eine hohe 5-Jahresüberlebensrate von 92,9 % aufzeigten. Zudem hatten die Frauen, bei denen die Operation abgebrochen bzw. nicht durchgeführt wurde, eine niedrige Überlebenswahrscheinlichkeit von 44,9 % bzw. 18 % nach zwei bzw. fünf Jahren. Die Beeinflussung des Überlebens durch den metastatischen Befall von Lymphknoten wird durch die vorliegende Untersuchung bestätigt, da Patientinnen ohne LK-Metastasen eine höhere Überlebenswahrscheinlichkeit von 87,1 % bzw. 82,8 % nach zwei bzw. fünf Jahren hatten und von den fünf Frauen mit Nachweis von LK-Metastasen drei verstarben.

Die Bedeutung eines Lymphknotenbefalls für die Prognose wird durch eine retrospektive Studie von Uegaki et al. bestätigt. Von insgesamt 62 Patientinnen mit einem Zervixkarzinom FIGO-Stadium IB2 bis IIB wurde bei 37,1 % der Patientinnen eine

Lymphknotenmetastasierung festgestellt [92]. Für Patientinnen ohne bzw. mit Nachweis von Lymphknotenmetastasen war der Einfluss auf das rezidivfreie Überleben (80,1 % vs. 30,9 %) und auf das Gesamtüberleben (96,6 % vs. 41,2 %) nach fünf Jahren statistisch signifikant [92]. Von den 11 Patientinnen, die später an ihrer Erkrankung verstarben, hatten zehn Patientinnen einen Lymphknotenbefall [92]. Neun Patientinnen (39,1 %) mit Nachweis von Lymphknotenmetastasen waren im Follow-up rezidivfrei [92].

In der Pilotstudie von Meden wurde ein medianes Überleben von 29,4 Monaten für die acht Patientinnen, bei denen eine partielle Remission beobachtet wurde und von denen sieben Patientinnen operiert wurden, ermittelt [58]. Die Patientinnen, bei denen eine Krankheitsstabilisierung eintrat, hatten ein medianes Überleben von 18,2 Monaten [58]. Die 2-Jahres-Überlebensrate der Patientinnen, die nach der Chemotherapie operiert wurden beträgt über 72 %, nach drei Jahren über 54 % [58]. Die Patientinnen, die nicht operiert wurden, hatten eine Überlebenswahrscheinlichkeit von etwa 40 % nach zwei Jahren [58].

Im vorliegenden Patientinnenkollektiv beträgt die Überlebensrate nach zwei bzw. fünf Jahren für die Frauen, die drei Therapiezyklen erhielten und vollständig operiert wurden, im Stadium IIB 77,4 % bzw. 69,6 % und im Stadium IIIB 85,7 % bzw. 78,6 %. Beim Vergleich dieser Daten mit den FIGO-Daten in Tabelle 20 ist zu erkennen, dass durch die innerhalb der vorliegenden Studie geprüfte Therapie für Frauen mit einem Zervixkarzinom Stadium IIB ähnliche Überlebensraten wie bei Einsatz anderer Therapieoptionen bestehen. Für Frauen mit einem Tumorstadium IIIB jedoch ist ein Vorteil im Gesamtüberleben von mindestens 20 % festzustellen.

Laut Marnitz et al. existieren keine Daten hinsichtlich des Überlebensvorteils einer Hysterektomie nach primärer Radiochemotherapie [56]. Die Autorin zitiert die Ergebnisse dreier französischer Kliniken, die die Überlebensraten der alleinigen Radiochemotherapie (74 %) mit denen der Radiochemotherapie gefolgt von einfacher (76 %) oder radikaler Hysterektomie (81 %) von Patientinnen mit einem Zervixkarzinom Stadium IB1N1 bis IVA verglichen [56]. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Überleben, jedoch war die Komplikationsrate nach radikaler Hysterektomie um 9 % höher als beim Verzicht auf die sekundäre Operation [56]. Die zusätzliche Operation stelle somit eine weitere Gefahr für die Patientinnen dar [56]. In einer weiteren von der Autorin zitierten Studie wurde jedoch gezeigt, dass eine sekundäre Operation im Falle eines nicht erfolgten intrazervikalen Afterloadings nach primärer Radiochemotherapie

das Risiko für ein Rezidiv bei nicht erhöhter Langzeittoxizität senken kann [56]. Von den Patientinnen, die statt der Operation einen perkutanen Boost erhielten, verstarben 42,9 % der Frauen, während alle operierten Frauen lebten [56].

Innerhalb der vorliegenden Studie wurde bei 20 (66,7 %) der 30 operierten Frauen histopathologisch Resttumorgewebe nachgewiesen. Dieser Anteil korreliert weitgehend mit den von Houvenaeghel et al. zitierten Daten aus anderen Studien (41 % bis 56 % im Stadium II und 51,6 % bis 68 % im Stadium III) [39]. In einer eigenen Studie von Houvenaeghel war die Rate von histologisch nachgewiesenem Resttumorgewebe nach Radiochemotherapie mit Cisplatin oder Cisplatin und 5-Fluorouracil mit 50,9 % niedriger als in unserem Patientinnenkollektiv [39]. Die Überlebensdaten der Frauen in unserer Studie, die die Radiochemotherapie neoadjuvant nach Studienprotokoll erhielten und vollständig operiert wurden, sind mit 81,6 % bzw. 74 % nach zwei bzw. fünf Jahren im Vergleich mit den Daten der Frauen, bei denen die Operation nicht durchgeführt oder abgebrochen wurde mit 44,9 % bzw. 18 % nach zwei bzw. fünf Jahren statistisch signifikant besser ($p = 0,0006$). Diese Daten sprechen für die Durchführung der Operation nach neoadjuvanter Radiochemotherapie, um bei primär inoperablen Tumoren und mit hoher Wahrscheinlichkeit vorhandenen Resttumorzellen das Auftreten eines Rezidivs zu verhindern und somit das Überleben zu verbessern.

In unserer Studie kam es bei einer Operation während der Lymphonodektomie zur Läsion der A. iliaca communis sinistra mit notwendiger intraoperativer Versorgung durch einen Gefäßchirurgen. Bei einer weiteren Patientin trat während der Operation eine massive Blutung auf. Nach Austamponieren des kleinen Beckens konnte die Operation ohne weitere Probleme beendet werden. Bei vier Patientinnen kam es postoperativ zu einer Wunddehiszenz. Vier Frauen hatten postoperativ Miktionsprobleme. Von den anderen Patientinnen sind keine gravierenden intraoperativen Komplikationen bekannt, so dass in der beschriebenen Studie eine moderate Komplikationsrate vorliegt. Auch wenn die Komplikationsrate bei radikaleren Operationsmethoden erhöht sein kann und eine Vielzahl von Studien existiert, die das Konzept der Sentinellymphonodektomie innerhalb der Therapie des Zervixkarzinoms überprüft, stellt die radikale Operation einschließlich der pelvinen Lymphonodektomie den Goldstandard dar [3, 5, 36]. Bei metastatischem Befall der pelvinen Lymphknoten sollte die paraaortale Lymphonodektomie angeschlossen werden [41, 47]. Dass der Nachweis von Lymphknotenmetastasen von entscheidender prognostischer Relevanz ist, belegt auch eine Untersuchung von Marnitz et al. Hier wurde vor primärer Radiochemotherapie ein laparoskopisches

Staging durchgeführt und nachgewiesen, dass die prätherapeutische systematische Lymphonodektomie mit Exzision von Lymphknotenmetastasen die Prognose nodal positiver Patientinnen signifikant verbessert [55].

Die Problematik Überlebensvorteil gegenüber intraoperativen Komplikationen wäre eventuell in weiteren Untersuchungen näher zu betrachten.

Abschließend ist zu kritisieren, dass die Dokumentation während der Studienphase in vielen Fällen nicht im Dokumentationsbogen erfolgte und viele Daten erst retrospektiv und somit lückenhaft ermittelt werden konnten. Beispielsweise erfolgte die Nachsorge von sechs auswärtigen Kliniken bei den niedergelassenen Gynäkologen, die im Nachhinein entweder nicht bekannt waren, gewechselt wurden oder nicht zur Auskunft bereit waren. Auch die Bestimmung der Laborwerte sowie die Dokumentation der Toxizitäten und der Lebensqualität wurden oftmals nicht gemäß Studienprotokoll durchgeführt. In weiterführenden Untersuchungen mit einem großen repräsentativen Patientinnenkollektiv müsste darauf mehr geachtet werden.

Zusammenfassend konnten in der vorliegenden Arbeit die gestellten Ziele erreicht und die Hypothese bestätigt werden. Bezüglich der Operabilität konnte eine Rate von mehr als 85 % (Zielwert über 35 %) und eine Gesamtremissionsrate von 95,2 % (Zielwert 95 %) erzielt werden. Lediglich bei der partiellen Remission wurde der geplante Wert von über 80 % mit 64,2 % nicht erreicht. Allerdings konnte die Rate der Komplettremissionen mit 31 % im Vergleich zur Vorgängerstudie der Universitätsfrauenklinik Greifswald verdoppelt werden. Die Häufigkeit und Ausprägung der dokumentierten unerwünschten Nebenwirkungen ist insgesamt als moderat anzusehen.

5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden im Rahmen einer multizentrischen Machbarkeitsstudie 44 Patientinnen mit inoperablen Zervixkarzinomen der Stadien IIB und IIIB mit einer neoadjuvanten simultanen Radiochemotherapie behandelt. Studienziele waren die Überprüfung der Wirksamkeit mit Bestimmung von Remissionsgrad und -rate sowie die Auswertung der Erreichbarkeit einer Operabilität und die Analyse dieser Ergebnisse hinsichtlich eines verbesserten Überlebens. Als sekundäre Ziele waren die Erfassung der unerwünschten Nebenwirkungen unter der Therapie und der Lebensqualität definiert.

Die Therapie erfolgte als perkutane Bestrahlung mit einer Einzeldosis von 1,8 Gy in insgesamt 28 Fraktionen und einer Gesamtdosis von 50,4 Gy. Parallel dazu wurde eine Chemotherapie, bestehend aus drei Zyklen der Zytostatikakombination Carboplatin (AUC 4 in mg x [GFR + 25]) an Tag 1 und Ifosfamid (1,2 g pro m² Körperoberfläche) an Tag 1 bis 3, im dreiwöchentlichen Intervall appliziert.

Eingeschlossen waren 19 Frauen im Stadium IIB und 25 Frauen im Stadium IIIB. Das mediane Erkrankungsalter betrug 48,5 Jahre. In 91 % der Fälle lag ein Plattenepithelkarzinom und in jeweils 4,5 % der Fälle lagen Adenokarzinome bzw. adenosquamöse Karzinome vor. Insgesamt konnten 124 von 132 Chemotherapiezyklen appliziert werden. Eine Patientin erhielt keine Studientherapie und ist noch vor Therapiebeginn verstorben.

Die Analyse der hämatologischen Toxizität zeigte drittgradige Anämien bei 3,2 % der Zyklen, drittgradige Leukopenien bei 7,3 % der Zyklen und dritt- bzw. viertgradige Thrombopenien bei jeweils 0,8 % der Zyklen. Anämien und Leukopenien vierten Grades wurden nicht beobachtet. Die häufigsten nicht-hämatologischen Toxizitäten waren Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Schmerzen und Alopezie, wobei eine drittgradige Diarrhoe und Infektion bei jeweils 0,8 % der Zyklen auftrat und drittgradige Schmerzen sowie Hautveränderungen bei jeweils 1,6 % der Zyklen beobachtet wurden.

Es wurde bei 13 Patientinnen (31 %) eine Komplettremission und bei 27 Patientinnen (64,2 %) eine Teilremission erreicht. Daraus resultierte eine Operabilität bei 36 Patientinnen (85,7 %), von denen 30 Patientinnen vollständig operiert werden konnten. Nach histopathologischer Aufarbeitung wurde bei acht Frauen (26,7 %) eine komplette Remission nachgewiesen.

Im Nachbeobachtungszeitraum von median 36 Monaten (Range 5 – 95 Monate) entwickelten 17 (39,5 %) der 43 nachbeobachteten Patientinnen ein Rezidiv oder eine Metastasierung. Ein Lokalrezidiv wurde bei sieben Patientinnen, Fernmetastasen bei fünf Patientinnen und eine paraaortale Lymphknotenmetastasierung bei einer Patientin festgestellt. Bei jeweils einer Patientin musste die sich an die Radiochemotherapie anschließende Operation wegen einer Netzmetastasierung sowie einer Peritonealkarzinose abgebrochen werden. Bei einer weiteren Patientin wurde nach primär nicht erreichbarer Tumorfreiheit ein lokaler Progress festgestellt und bei einer Patientin wurden vitale Tumorresiduen im Rahmen einer Abszessoperation nachgewiesen.

Nach zwei bzw. fünf Jahren betrug die rezidivfreie Überlebensrate jeweils 60,4 % und die Gesamtüberlebensrate betrug 70,7 % bzw. 57,7 % für das Gesamtkollektiv. Die Patientinnen, die die Radiochemotherapie mit drei Therapiezyklen nach Studienprotokoll erhielten und vollständig operiert wurden, erreichten eine Gesamtüberlebensrate von 81,6 % bzw. 74 % nach zwei bzw. fünf Jahren.

Zusammenfassend wurde belegt, dass die innerhalb der Studie geprüfte Therapie mit einer Remissionsrate von 95,2 %, einer Operabilität von 85,7 % und einer histopathologischen Komplettremissionsrate von 26,7 % sehr wirksam ist und die Überlebensdaten der Patientinnen mit einem fortgeschrittenen Zervixkarzinom verbessern kann. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass bei einer geringen Rate dritt- und viertgradiger hämatologischer und nicht-hämatologischer Toxizitäten die geprüfte Therapie gut verträglich ist.

6. Literaturverzeichnis

1. Aaronson NK. Assessing the quality of life of patients in cancer clinical trials: common problems and common sense solutions. *Eur J Cancer* (1992) 28A(8/9): 1304-1307.
2. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, Filiberti A, Flechtner H, Fleishman SB, de Haes JCJM, Kaasa S, Klee M, Osoba D, Razavi D, Rofe PB, Schraub S, Sneeuw K, Sullivan M, Takeda F. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* (1993) 85(5): 365-376.
3. Altgassen C, Hertel H, Brandstädt A, Köhler C, Dürst M, Schneider A. Multicenter validation study of the sentinel lymph node concept in cervical cancer: AGO Study Group. *J Clin Oncol* (2008) 26(18): 2943-2951.
4. Arsenau J, Blessing JA, Stehman FB, McGehee R. A phase II study of carboplatin in advanced squamous cell carcinoma of the cervix (a Gynecologic Oncology Group study). *Invest New Drugs* (1986) 4: 187-191.
5. Balega J, Van Trappen PO. The sentinel node in gynaecological malignancies. *Cancer Imaging* (2006) 6: 7-15.
6. Baltzer J, Meerpohl HG, Bahnsen J, Ulsenheimer K, Delbrück H, Schuth W, Baumgarten-Elms. *Praxis der Frauenheilkunde, Band III. Praxis der gynäkologischen Onkologie: Konzepte für das differenzierte Vorgehen in Diagnostik, Therapie und Nachsorge. 2. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart* (2000).
7. Becker N, Holzmeier S. Zeitlicher Trend der Fallzahlen und standardisierte Mortalitätsraten (ICD 180). Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg. Abteilung Epidemiologie von Krebserkrankungen. Online im Internet: http://www.dkfz.de/de/krebsatlas/organe/download/180_5.pdf [Stand 04.11.2013].
8. Benedet JL, Bender H, Jones H III, Ngan HYS, Pecorelli S. FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. *Int J Gynaecol Obstet* (2000) 70: 209-262.
9. Benedet JL, Odicino F, Maisonneuve P, Beller U, Creasman WT, Heintz APM, Ngan HYS, Sideri M, Pecorelli S. Carcinoma of the cervix uteri. *J Epidemiol Biostat* (2001) 6(1): 7-43.
10. Benedet JL, Odicino F, Maisonneuve P, Beller U, Creasman WT, Heintz APM, Ngan HYS, Pecorelli S. Carcinoma of the cervix uteri. *Int J Gynaecol Obstet* (2003) 83(Suppl 1): 41-78.
11. Bernhard J, Cella DF, Coates AS, Fallowfield L, Ganz PA, Moinpour CM, Mosconi P, Osoba D, Simes J, Hürny C. Missing quality of life data in cancer clinical trials: serious problems and challenges. *Stat Med* (1998) 17: 517-532.

12. Blohmer JU, Paepke S, Böhmer D, Ernhardt B, Sehouli J, Elling D, Lichtenegger W. Die adjuvante Chemotherapie des Zervixkarzinoms – Ergebnisse einer Phase II-Studie. *Zentralbl Gynakol* (2001) 123: 286-291.
13. Blohmer JU, Paepke S, Sehouli J, Boehmer D, Kolben M, Würschmidt F, Petry KU, Kimmig R, Elling D, Thomssen C, von Minckwitz G, Möbus V, Hinke A, Kümmel S, Budach V, Lichtenegger W, Schmid P. Randomized phase III trial of sequential adjuvant chemoradiotherapy with or without erythropoietin alfa in patients with high-risk cervical cancer: results of the NOGGO-AGO intergroup study. *J Clin Oncol* (2011) 29(28): 3791-3797.
14. Bonomi P, Blessing JA, Stehman FB, DiSaia PJ, Walton L, Major FJ. Randomized trial of three cisplatin dose schedules in squamous-cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* (1985) 3(8): 1079-1085.
15. Brotherton JML, Fridman M, May CL, Chappell G, Saville AM, Gertig DM. Early effect of the HPV vaccination programme on cervical abnormalities in Victoria, Australia: an ecological study. *Lancet* (2011) 377: 2085-2092.
16. Bullinger M. Lebensqualität: Ein neues Thema in der Medizin? *Zentralbl Gynakol* (2002) 124: 153-156.
17. Coleman RE, Harper PG, Gallagher C, Osborne R, Rankin EM, Silverstone AC, Slevin ML, Souhami RL, Tobias JS, Trask CW, Wiltshaw E. A phase II study of ifosfamide in advanced and relapsed carcinoma of the cervix. *Cancer Chemother Pharmacol* (1986) 18: 280-283.
18. Colombo N, Peiretti M. Critical review of neoadjuvant chemotherapy followed by surgery for locally advanced cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* (2010) 20: S47-S48.
19. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.0. National Cancer Institute, National Institutes of Health Publication No. 09-5410, USA (2010). Online im Internet: http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf [Stand 06.11.2013].
20. Distefano M, Ferrandina G, Smaniotto D, Margariti AP, Zannoni G, Macchia G, Manfredi R, Mangiacotti MG, Cellini N, Scambia G. Concomitant radiochemotherapy plus surgery in locally advanced cervical cancer: update of clinical outcome and cyclooxygenase-2 as predictor of treatment susceptibility. *Oncology* (2004) 67: 103-111.
21. Dunst J. Zervixkarzinom. Simultane Radiochemotherapie mit Cisplatin verbessert Überleben. *Onkologe* (1999) 5: 935-938.
22. Engel J, Schubert-Fritschle G. Epidemiologie des Zervixkarzinoms. S. 1-14. In: Hillemanns P, Höß C, Kürzl R. *MANUAL Zervixkarzinom*. 3. Aufl., Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag GmbH München (2004).

23. Fachinformation Carboplatin onkovis 10 mg/ ml Infusionslösung. Online im Internet: <http://www.fachinfo.de/data/fi/jsearch?praep> [Stand 05.11.2013].
24. Fallowfield L. Compliance issues in quality of life assessment: experiences of two Cancer Research Campaign sponsored groups. *Stat Med* (1998) 17: 541-546.
25. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A on behalf of the EORTC Quality of Life Group. EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd edition). EORTC, Brüssel (2001).
26. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C and Parkin DM. GLOBOCAN 2008 v2.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Available from: <http://globocan.iarc.fr> [Stand 04.11.2013].
27. Ferrandina G, Macchia G, Legge F, Deodato F, Forni F, Digesù C, Carone V, Morganti AG, Scambia G. Squamous cell carcinoma antigen in patients with locally advanced cervical carcinoma undergoing preoperative radiochemotherapy: association with pathological response to treatment and clinical outcome. *Oncology* (2008) 74: 42-49.
28. Fetscher S, Bertz H. Lebensqualität von Tumorpatienten. S. 62-63. In: Berger DP, Engelhardt R, Mertelsmann R. Das Rote Buch. Hämatologie und Internistische Onkologie. 4. Aufl., ecomed Medizin, Heidelberg, München, Landsberg, Frechen, Hamburg (2010).
29. Forni F, Ferrandina G, Deodato F, Macchia G, Morganti AG, Smaniotto D, Luzi S, D'Agostino G, Valentini V, Cellini N, Giardina B, Scambia G. Squamous cell carcinoma antigen in follow-up of cervical cancer treated with radiotherapy: evaluation of cost-effectiveness. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (2007) 69(4): 1145-1149.
30. Gadducci A, Cosio S, Carpi A, Nicolini A, Genazzani AR. Serum tumor markers in the management of ovarian, endometrial and cervical cancer. *Biomed Pharmacother* (2004) 58: 24-38.
31. Glaubitz M, Vahl U, Günter HH, Petry U, Lück HJ, Kühnle H. Die Chemotherapie des Zervixkarzinoms. Review. *TumorDiagn u Ther* (1993) 14: 209-219.
32. Hänsgen G, Dunst J. Adjuvante Radio- und Chemotherapie beim Zervixkarzinom. *Zentralbl Gynakol* (2001) 123(5): 280-285.
33. Hänsgen G. Radiochemotherapie beim Zervixkarzinom. *Onkologe* (2006) 12(9): 917-922.
34. Hahn EA, Webster KA, Cella D, Fairclough DL. Missing data in quality of life research in Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) clinical trials: problems and solutions. *Stat Med* (1998) 17: 547-559.
35. Hannigan EV, Dinh TV, Doherty MG. Ifosfamide with mesna in squamous carcinoma of the cervix: phase II results in patients with advanced or recurrent disease. *Gynecol Oncol* (1991) 43(2): 123-128.

36. Hauspy J, Beiner M, Harley I, Ehrlich L, Rasty G, Covens A. Sentinel lymph nodes in early stage cervical cancer. *Gynecol Oncol* (2007) 105(2): 285-290.
37. Hayden KA, Moinpour CM, Metch B, Feigl P, O'Bryan RM, Green S, Osborne CK. Pitfalls in quality-of-life assessment: lessons from a Southwest Oncology Group breast cancer clinical trial. *Oncol Nurs Forum* (1993) 20(9): 1415-1419.
38. Horn LC, Fischer U, Bilek K. Histopathologische Prognosefaktoren beim primär operativ therapierten Zervixkarzinom. *Zentralbl Gynakol* (2001) 123(5): 266-274.
39. Houvenaeghel G, Lelievre L, Rigouard AL, Buttarelli M, Jacquemier J, Viens P, Gonzague-Casabianca L. Residual pelvic lymph node involvement after concomitant chemoradiation for locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* (2006) 102: 74-79.
40. Husstedt W, Jenz R, Bauer O, Diedrich K. Chemosensitivitätstestungen beim Kollumkarzinom. *Geburtsh Frauenheilk* (2007) 67: 639-643.
41. Interdisziplinäre S2k-Leitlinie für die Diagnostik und Therapie des Zervixkarzinoms. W. Zuckschwerdt Verlag GmbH, München (2008).
42. Jahn I, Eberle A, Niehues C, Birn A, Horch K. Gebärmuttererkrankungen. Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Heft 37. Robert Koch Institut in Zusammenarbeit mit dem Statistischen Bundesamt, Berlin (2007).
43. Jonat W, Bauerschlag D, Schem C, Maass-Poppenhusen K, Maass N, Löning M, Friedrich M, Lehmann-Willenbrock E, Bonatz G, Pfisterer J, Schollmeyer T, Kiechle M. Gut- und bösartige Neubildungen der Cervix uteri. Zervixkarzinom. S. 227-235. In: Diedrich K, Holzgreve W, Jonat W, Schultze-Mosgau A, Schneider KTM, Weiss JM. *Gynäkologie und Geburtshilfe*. 2. Aufl., Springer Medizin Verlag, Heidelberg (2007).
44. Kaufmann AM. Primäre Prävention des Zervixkarzinoms und dessen Vorstufen. *Onkologie* (2012) 18(1): 20-26.
45. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, Muderspach LI, Chafe WE, Suggs CL III, Walker JL, Gersell D. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N Engl J Med* (1999) 340(15): 1154-1161.
46. Köhler G, Weise J, Breitsprecher R, Nehmzow M, Schwesinger G. Neoadjuvant chemotherapy and brachytherapy – a new perspective in the therapy of advanced cervical carcinoma. *Onkologie* (1998) 21(Suppl 2): 19-22.
47. Kölbl H. Die operative Standardtherapie des mikro- und makroinvasiven Karzinoms der Zervix. *Zentralbl Gynakol* (2001) 123: 237-244.
48. Kotowicz B, Fuksiewicz M, Kowalska M, Jonska-Gmyrek J, Bidzinski M, Kaminska J. The value of tumor marker and cytokine analysis for the assessment of regional lymph node status in cervical cancer patients. *Int J Gynecol Cancer* (2008) 18: 1279-1284.

49. Krebs in Deutschland 2007/ 2008. 8. Ausgabe. Robert-Koch-Institut (Hrsg.) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.). Berlin (2012).
50. Küchler T, Behrend M. Der onkologische Patient – Lebensqualität und supportive Therapie. Im Focus Onkologie (2001) 4: 49-52.
51. Kuehnle H, Meerpohl HG, Eiermann W, Achterrath W. Neoadjuvant therapy for cervical cancer. *Semin Oncol* (1992) 19(1 Suppl 2): 94-98.
52. Lehtinen M, Paavonen J, Wheeler CM, Jaisamrarn U, Garland SM, Castellsagué X, Skinner SR, Apter D, Naud P, Salmerón J, Chow SN, Kitchener H, Teixeira JC, Hedrick J, Limson G, Szarewski A, Romanowski B, Aoki FY, Schwarz TF, Poppe WAJ, De Carvalho NS, Germar MJV, Peters K, Mindel A, De Sutter P, Bosch FX, David MP, Descamps D, Struyf F, Dubin G, for the HPV PATRICIA Study Group. Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-of-study analysis of the randomized, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol* (2012) 13: 89-99.
53. Lellé RJ, Küppers V. Kolposkopie in der Praxis. 1. Aufl., Springer Medizin Verlag, Heidelberg (2008).
54. Lira-Puerto V, Silva A, Morris M, Martinez R, Groshen S, Morales-Canfield F, Tenorio F, Muggia F. Phase II trial of carboplatin or iproplatin in cervical cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* (1991) 28(5): 391-396.
55. Marnitz S, Köhler C, Roth C, Füller J, Bischoff A, Wendt T, Schneider A, Budach V. Stage-adjusted chemoradiation in cervical cancer after transperitoneal laparoscopic staging. *Strahlenther Onkol* (2007) 183(9): 473-478.
56. Marnitz S, Köhler C. Innovative interdisziplinäre Konzepte der Radioonkologie. *Onkologe* (2012) 18(1): 47-55.
57. Meanwell CA, Mould JJ, Blackledge G, Lawton FG, Stuart NSA, Kavanagh J, Latief TN, Spooner D, Chetiyawardana AD. Phase II study of ifosfamide in cervical cancer. *Cancer Treat Rep* (1986) 70(6): 727-730.
58. Meden H, Fattahi-Meibodi A, Osmers R, Krauss T, Kuhn W. Wertheim's hysterectomy after neoadjuvant carboplatin-based chemotherapy in patients with cervical cancer stage IIB and IIIB. *Anticancer Res* (1998) 18: 4575-4579.
59. Meier W, Eiermann W, Stieber P, Fateh-Moghadam A, Hepp H. SCC- und CEA-Verlauf als Prognosekriterium für das Ansprechen einer Chemotherapie beim Zervixkarzinom. *Geburtsh Frauenheilk* (1989) 49: 1050-1055.
60. Menton M, Wallwiener D. Zervixkarzinom. S. 492-512. In: Dudenhausen JW, Schneider HPG, Bastert G. *Frauenheilkunde und Geburtshilfe*. 2. Aufl., Walter de Gruyter Verlag, Berlin (2003).

61. Micke O, Prott FJ, Schäfer U, Tangerding S, Pötter R, Willich N. The impact of squamous cell carcinoma (SCC) antigen in the follow-up after radiotherapy in patients with cervical cancer. *Anticancer Res* (2000) 20: 5113-5115.
62. Molina R, Filella X, Augé JM, Bosch E, Torne A, Pahisa J, Lejarcegui JA, Rovirosa A, Mellado B, Ordi J, Biete A. CYFRA 21.1 in patients with cervical cancer: comparison with SCC and CEA. *Anticancer Res* (2005) 25: 1765-1771.
63. Morita S, Kobayashi K, Eguchi K, Matsumoto T, Shibuya M, Yamaji Y, Ohashi Y. Analysis of incomplete quality of life data in advanced stage cancer: a practical application of multiple imputation. *Qual Life Res* (2005) 14: 1533-1544.
64. Morris M, Eifel PJ, Lu J, Grigsby PW, Levenback C, Stevens RE, Rotman M, Gershenson DM, Mutch DG. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med* (1999) 340(15): 1137-1143.
65. Muderspach LI, Curtin JP, Roman LD, Gebhardt JA, Klement V, Qian D, Morrow CP, Felix JC, Formenti SC, Muggia FM. Carboplatin as a radiation sensitizer in locally advanced cervical cancer: a pilot study. *Gynecol Oncol* (1997) 65: 336-342.
66. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, Snijders PJF, Meijer CJLM, for the International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* (2003) 348(6): 518-527.
67. Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, Schäfer-Korting M. Mutschler Arzneimittelwirkungen: Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie. 8. Aufl., Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart (2001).
68. Oberlechner E. Chemotherapie des Zervixkarzinoms. S. 58-61. In: Hillemanns P, Höß C, Kürzl R. *MANUAL Zervixkarzinom*. 3. Aufl., Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag GmbH München (2004).
69. Oettling G, Kreienberg R. Cervix uteri. S. 329-353. In: Kaufmann M, Costa SD, Scharl A. *Die Gynäkologie*. 2. Aufl., Springer Medizin Verlag, Berlin, Heidelberg, (2006).
70. Olschewski M. Compliance with QOL assessment in multi-centre German breast cancer trials. *Stat Med* (1998) 17: 571-575.
71. Park RC, Thigpen JT. Chemotherapy in advanced and recurrent cervical cancer. A review. *Cancer* (1993) 71: 1446-1450.
72. Pearcey R, Brundage M, Drouin P, Jeffrey J, Johnston D, Lukka H, MacLean G, Souhami L, Stuart G, Tu D. 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): 966-972.

73. Petru E, Kapp K, Poschauko J, Pickel H. Primäre Chemo-Radiotherapie beim Zervixkarzinom als neuer Therapiestandard anstelle einer alleinigen Radiotherapie. Ein Überblick über randomisierte Studien. *Geburtsh Frauenheilk* (2000) 60: 503-507.
74. Poujade O, Morice P, Rouzier R, Madelenat P, Lecuru F, Muray JM, Mathevet P, Alran S, Salmon RJ, Reyat F. Pathologic response rate after concomitant neo-adjuvant radiotherapy and chemotherapy for adenocarcinoma of the uterine cervix: a retrospective multicentric study. *Int J Gynecol Cancer* (2010) 20: 815-820.
75. Quinn MA, Benedet JL, Odicino F, Maisonneuve P, Beller U, Creasman WT, Heintz AP, Ngan HYS, Pecorelli S. Carcinoma of the cervix uteri. *Int J Gynaecol Obstet* (2006) 95(Suppl 1): 43-103.
76. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Früherkennung von Krebserkrankungen (Krebsfrüherkennungs-Richtlinie/ KFE-RL). Fassung vom 18. Juni 2009, veröffentlicht im Bundesanzeiger 2009, Nr. 148a, in Kraft getreten am 3. Oktober 2009, zuletzt geändert am 16. Dezember 2010, veröffentlicht im Bundesanzeiger 2011, Nr. 34: S. 864, in Kraft getreten am 3. März 2011.
77. Röper B, Sommer H, Lindner H, Panzer M, Schaffer P. Strahlentherapie und Radiochemotherapie des Zervixkarzinoms. S. 43-57. In: Hillemanns P, Höß C, Kürzl R. *MANUAL Zervixkarzinom*. 3. Aufl., Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag München (2004).
78. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, Thigpen JT, Deppe G, Maiman MA, Clarke-Pearson DL, Insalaco S. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med* (1999) 340(15): 1144-1153.
79. Sardi JE, Boixadera MA, Sardi JJ. Neoadjuvant chemotherapy in cervical cancer: a new trend. *Curr Opin Obstet Gynecol* (2005) 17: 43-47.
80. Schneider A, Dürst M, Klug SJ, Kaufmann A, Jochmus I, Gissmann L. Epidemiologie, Ätiologie und Prävention des Zervixkarzinoms. *Onkologe* (2001) 7(8): 814-826.
81. Seegenschmiedt MH, Müller RP, Höffken K, Junginger T, Sauer H. Common Toxicity Criteria (CTC): Dokumentation von Nebenwirkungen in der Onkologie. *Dtsch Arztebl* (1999) 96(8): A-489-495.
82. Shueng PW, Hsu WL, Jen YM, Wu CJ, Liu HS. Neoadjuvant chemotherapy followed by radiotherapy should not be a standard approach for locally advanced cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (1998) 40(4): 889-896.
83. Singh RB, Chander S, Mohanti BK, Pathy S, Kumar S, Bhatla N, Thulkar S, Vishnubhatla S, Kumar L. Neoadjuvant chemotherapy with weekly paclitaxel and carboplatin followed by chemoradiation in locally advanced cervical carcinoma: a pilot study. *Gynecol Oncol* (2013) 129: 124-128.

84. Sinn HP, Hermanek P, Wagner G, Wittekind C. Organspezifische Tumordokumentation. Empfehlungen zu Dokumentationsinhalten für Studien. Internetfassung („OTD-3-Internet“) 3. Auflage (2002). Online im Internet: http://www.krebsgesellschaft.de/download/1._grunddaten_fuer_therapiestudien_g_aktual._3-2.pdf [Stand 06.11.2013].
85. Ständige Impfkommission am Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin: Impfung gegen HPV – Aktuelle Bewertung der STIKO. *Epid Bull* (2009) 32: 319-328.
86. Takeda M, Sakuragi N, Okamoto K, Todo Y, Minobe S, Nomura E, Negishi H, Oikawa M, Yamamoto R, Fujimoto S. Preoperative serum SCC, CA125, and CA19-9 levels and lymph node status in squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Acta Obstet Gynecol Scand* (2002) 81: 451-457.
87. The FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* (2007) 356(19): 1915-1927.
88. Thigpen JT, Blessing JA, DiSaia PJ, Fowler WC Jr, Hatch KD. A randomized comparison of a rapid versus prolonged (24 hr) infusion of cisplatin in therapy of squamous cell carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* (1989) 32: 198-202.
89. Thigpen T, Shingleton H, Homesley H, Lagasse L, Blessing J. Cis-platinum in treatment of advanced or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix: a phase II study of the Gynecologic Oncology Group. *Cancer* (1981) 48(4): 899-903.
90. Thigpen T, Vance RB, Khansur T. Carcinoma of the uterine cervix: current status and future directions. *Semin Oncol* (1994) 21(2 Suppl 2): 43-54.
91. Tsuda H, Tanaka M, Manabe T, Nakata S, Ishiko O, Yamamoto K. Phase I-II study of neoadjuvant chemoradiotherapy followed by radical surgery in locally advanced cervical cancer. *Anticancer Drugs* (2001) 12: 853-858.
92. Uegaki K, Shimada M, Sato S, Deura I, Naniwa J, Sato S, Oishi T, Itamochi H, Harada T, Kigawa J. Outcome of stage IB2-IIB patients with bulky uterine cervical cancer who underwent neoadjuvant chemotherapy followed by radical hysterectomy. *Int J Clin Oncol* (2013), Internetveröffentlichung.
93. Waggoner SE. Cervical cancer. *Lancet* (2003) 361: 2217-2225.
94. Welpel I. Gesundheitsbezogene Lebensqualität. Ein Leben in autonomer Verantwortung. *Dtsch Arztebl* (2008) 105(10): A-514-517.
95. Wen H, Wu X, Li Z, Wang H, Zang R, Sun M, Huang X, Zhang Z, Cai S. A prospective randomized controlled study on multiple neoadjuvant treatments for patients with stage IB2 to IIA cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* (2012) 22: 296-302.
96. Whitney CW, Sause W, Bundy BN, Malfetano JH, Hannigan EV, Fowler WC Jr, Clarke-Pearson DL, Liao SY. 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): 1339-1348.
97. WHO. Constitution of the World Health Organization. New York (1946).
98. WHO handbook for reporting results of cancer treatment. WHO Offset publication No. 48, World Health Organization, Geneva (1979).
99. Wittekind C, Meyer HJ. TNM Klassifikation maligner Tumoren. 7. Aufl., Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim (2010).
100. Yin M, Zhao F, Lou G, Zhang H, Sun M, Li C, Hou Y, Li X, Meng F, Chen X. The long-term efficacy of neoadjuvant chemotherapy followed by radical hysterectomy compared with radical surgery alone or concurrent chemoradiotherapy on locally advanced-stage cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* (2011) 21: 92-99.
101. Yoon SM, Shin KH, Kim JY, Seo SS, Park SY, Kang S, Cho KH. The clinical values of squamous cell carcinoma antigen and carcinoembryonic antigen in patients with cervical cancer treated with concurrent chemoradiotherapy. *Int J Gynecol Cancer* (2007) 17: 872-878.

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Münchner Nomenklatur II der zervikalen Zytologie	10
Tabelle 2: Stadieneinteilung des Zervixkarzinoms	12
Tabelle 3: Teilnehmende Frauenkliniken	24
Tabelle 4: Gradeinteilung der Hämatoxizität.....	29
Tabelle 5: Gradeinteilung der nicht-hämatologischen Toxizität.....	30
Tabelle 6: Charakterisierung des Patientinnenkollektivs.....	39
Tabelle 7: Überblick Chemotherapie	42
Tabelle 8: Überblick Strahlentherapie	44
Tabelle 9: Remissionsbeurteilung nach Untersuchungsmodus (Anzahl der Patientinnen).....	46
Tabelle 10: Remissionsbeurteilung nach Erkrankungsstadium (Anzahl der Patientinnen).....	46
Tabelle 11: Zusammenfassung Durchführung/ Abbruch der Operation.....	48
Tabelle 12: Histopathologischer Tumornachweis der 30 operierten Patientinnen	50
Tabelle 13: Gastrointestinale Nebenwirkungen.....	56
Tabelle 14: Neurotoxizität	57
Tabelle 15: Infektiologische und dermatologische Nebenwirkungen.....	58
Tabelle 16: Sonstige Nebenwirkungen	58
Tabelle 17: Hospitalisation	60
Tabelle 18: Überblick Verträglichkeit der Radiochemotherapie	60
Tabelle 19: Lokalisation von Rezidiven und Metastasen (Anzahl der Patientinnen)	63
Tabelle 20: 5-Jahres-Gesamtüberleben der FIGO-Stadien IIB und IIIB im Behandlungszeitraum 1993 – 2001 in Abhängigkeit der Therapie (Angaben in Prozent).....	72

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Studienablauf	27
Abbildung 2:	Altersverteilung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in Jahren	37
Abbildung 3:	Histologischer Typ.....	38
Abbildung 4:	Remissionsgrad und Remissionsrate.....	46
Abbildung 5:	Anämien im Therapieverlauf	51
Abbildung 6:	Leukozytopenien im Therapieverlauf	53
Abbildung 7:	Granulozytopenien im Therapieverlauf	53
Abbildung 8:	Thrombozytopenien im Therapieverlauf.....	55
Abbildung 9:	rezidivfreies Überleben nach Kaplan-Meier	62
Abbildung 10:	Überlebenswahrscheinlichkeit des Gesamtkollektivs nach Kaplan-Meier	64
Abbildung 11:	Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit des Erkrankungsstadiums....	66
Abbildung 12:	Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit des Differenzierungsgrades	67
Abbildung 13:	Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit des Remissionsgrades	68
Abbildung 14:	Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit der Operation	69
Abbildung 15:	Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit des LK-Befalls	70

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

Die Dissertation ist bisher keiner anderen Fakultät, keiner anderen wissenschaftlichen Einrichtung vorgelegt worden.

Ich erkläre, dass ich bisher kein Promotionsverfahren erfolglos beendet habe und dass eine Aberkennung eines bereits erworbenen Doktorgrades nicht vorliegt.

Neubrandenburg, den

Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Günter Köhler möchte ich für die Überlassung des Themas und die Begeisterung für das Fachgebiet der gynäkologischen Onkologie danken.

Frau PD Dr. med. Dominique Könsgen-Mustea gilt mein besonderer Dank für ihre hervorragende Betreuung dieser Arbeit. Ihre fachliche und zielstrebige Begleitung und kontinuierliche Unterstützung beim Heranführen an das wissenschaftliche Arbeiten waren mir eine große Hilfe und Motivation beim Erstellen meiner Dissertation.

Danken möchte ich weiterhin Frau Dipl.-Kffr. Claudia Nordt und Frau Claudia Nölling aus dem Studiensekretariat der Universitätsfrauenklinik Greifswald für ihre Unterstützung und Hilfsbereitschaft bei der Zusammentragung der Dokumentationsbögen und Patientendaten.

Herrn Dr. rer. nat. Pawel Kolyschkow danke ich für die Hilfe und Beratung bei der statistischen Auswertung.

Allen Patientinnen gebührt ein großes Dankeschön für ihre Bereitschaft zur Teilnahme an der Studie. Mein Dank gilt auch allen betreuenden Ärzten und Studienassistenten der teilnehmenden Kliniken.

Meinem Freund Jan danke ich für die gewissenhafte Durchsicht und Korrektur des Manuskriptes, kritische Anmerkungen, seinen Ansporn und die mentale Unterstützung.

Mein herzlichster Dank gilt meinen Eltern für ihre bedingungslose Liebe, ihren ständigen Rückhalt, Förderung und stetige Motivation.