

Therapie des Zervixkarzinoms – State of the Art

Josef Jansa, Karl R. Aigner

Nach dem Mammakarzinom liegt das Zervixkarzinom in den Sterblichkeitsraten bei gynäkologischen Tumoren weltweit an 2. Stelle. Dabei beträgt die Ziffer in westlichen Industrienationen jährlich 40 000 Patienten und in Entwicklungsländern grob gerechnet 6-mal soviel. Die Ursache liegt im etablierten Screening nach Papanicolaou und in der Früherkennung. Nachdem die Entstehung dieses Tumors zu über 99%, also fast ausschließlich, mit dem HPV-Virus (HPV: humane Papillomviren) korreliert und bei Früherkennung allein durch einen kleinen operativen Eingriff, der Konisation, geheilt werden kann, ist es nur eine Frage der Prophylaxe, d. h. der organisierten Früherkennung, um die Mortalitätsraten weltweit drastisch zu senken.

In den fortgeschrittenen Stadien FIGO IIa–IVa (FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique) ist die Radiotherapie als Standard etabliert. Der Zusatz von Cisplatin als kombinierte Radiochemotherapie brachte einen gewaltigen Schritt nach vorne, da die Lokalrezidiv- und Fernmetastasierungsrate um etwa 50% gesenkt wurde.

■ Stadieneinteilung

Zur Stadieneinteilung von Tumoren ist das TNM-System (T: Tumor; N: Node; M: Metastasis) von der UICC (Union Internationale Contre le Cancer) und dem AJCC (American Joint Committee on Cancer) allgemein anerkannt. Nur gynäkologische Tumoren, das Mammakarzinom ausgenommen, werden nach dem FIGO-System klassifiziert. Dabei sind die T-Kategorien des TNM-Systems mit den FIGO-Stadien identisch.

■ Diagnostik

Da das Zervixkarzinom zunächst lokal und in die umgebenen Beckenorgane und Lymphknoten wächst und erst spät fernmetastasiert,

kommt der lokalen Untersuchung zur späteren Therapieentscheidung größte Bedeutung zu. Nach den FIGO-Richtlinien gehören dazu die

- Palpation,
- Inspektion,
- Kolposkopie und
- Abstrichuntersuchungen.

Die Konisation der Zervix ist bei positivem Papanicolaou-Abstrich ebenfalls als diagnostische Maßnahme angesehen. Weiteren Aufschluss zur Ausdehnung des Tumors kann die Hysteroskopie, Zystoskopie, Proktoskopie und die i.v.-Urografie bringen. Bei Verdacht auf Invasion der Blase oder des Rektums sollte eine histologische Sicherung angestrebt werden. Den wohl wichtigsten Prognosefaktor stellt der Lymphknotenbefall dar. Bei Verdacht auf Lymphknotenmetastasen nach Ultraschall oder CT-Untersuchung (CT: Computertomografie) sollte die Diagnose im Zweifelsfall bioptisch gesichert werden. Grundsätzlich ist die Frequenz invasiver diagnostischer Verfahren infolge der immer besseren Treffsicherheit bildgebender

Verfahren wie CT oder Kernspintomografie rückläufig (2). Die Kernspintomografie scheint dabei der CT in klinischen Untersuchungen überlegen zu sein (3, 4). Während CT und Magnetresonanztomografie (MRT) auf die Darstellung messbarer Strukturen wie anatomische Veränderungen beschränkt sind, lassen sich mit der Positronenemissionstomografie (PET) pathologische Gewebe aufgrund der Anreicherung radioaktiver Tracer-Substanzen darstellen (5). Dass die PET-Untersuchung der Kernspintomografie eindeutig überlegen ist, wurde in einer prospektiven Studie nachgewiesen (6).

Das chirurgische Staging mit pelviner und paraaortokavaler Lymphdissektion liefert die genauesten Ergebnisse und hat den Vorteil, dass eventuell vorhandene voluminöse Lymphknotenverbände entfernt werden können. Diese Tumormassenreduktion vermag das verdrängende Wachstum und eventuelle Komprimierung anliegender Organe wie Blutgefäße und Ureteren zu beseitigen, erfordert aber andererseits einen invasiven Eingriff (7). Die laparoskopische Lymphdissektion ist weit weniger invasiv als die offene chirurgische Dissektion. Diese ermöglicht allerdings, eine größere Menge Lymphknoten zu entfernen als das laparoskopische Vorgehen (9), obwohl die prognostische Bedeutung der Zahl der entfernten Lymphknoten letztlich unklar ist. Werden jedoch okkulte Metastasen in paraaortalen Knoten histologisch nachgewiesen, so kann dies das zu bestrahlende Areal ausweiten und damit die Prognose verbessern.

■ Therapie

Externe Strahlentherapie

Unabdingbare Voraussetzung für die Therapieplanung beim Zervixkarzinom ist die absolut genaue Stadieneinteilung: Nur damit kann die Indikation adäquat zur Operation bzw. Strahlen- oder Radiochemotherapie gestellt werden. Der Strahlentherapie kommt dabei wesentliche

Bedeutung zu. Schon im Stadium Ib/II, das heißt bei einem klinisch sichtbaren, auf die Zervix begrenzten Knoten von mehr als 4 cm Durchmesser, ist nur etwa jede 10. Patientin mit alleiniger operativer Behandlung ausreichend therapiert (10). Aus diesem Grund werden Primärtumoren von mehr als 4 cm Durchmesser im Stadium Ib/II und im Stadium IIa (T2-Tumor ohne Invasion der Parametrien) schon zu den lokal fortgeschrittenen Karzinomen gezählt. Bei diesen ist das Rezidivrisiko nach alleiniger Operation schon so hoch, dass grundsätzlich die Indikation zur Radiochemotherapie besteht. Außerdem ist eine Induktionschemotherapie zur Tumorschrumpfung mit nachfolgender Operation wie Hysterektomie sowie paraailakale und aortokavale Lymphdissektion ggf. kombiniert mit externer Strahlentherapie möglich.

Die Radiochemotherapie ist somit in jedem Tumorstadium, von Ib/II und IIa mit Tumoren über 4 cm Größe bis zum Stadium IVa mit Tumorerkrankung in die Blase oder das Rektum gegeben. Selbst wenn sich ein operativer Eingriff in Form einer Exenteration des Beckens bei fehlender Tumorerkrankung der Beckenwand anbietet, ist die Induktions- oder adjuvante Radiochemotherapie wegen der hohen Rezidivgefahr indiziert (11).

Brachytherapie

Beim lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinom hat die intrakavitäre Brachytherapie überragende Bedeutung. Durch sie kann der Primärtumor einer weit höheren Strahlendosis ausgesetzt werden als mit der externen Strahlentherapie. Sie wird je nach Stadium und Metastasierungsmuster mit der externen Strahlentherapie kombiniert. Seit der erstmaligen Anwendung zu Beginn des letzten Jahrhunderts wurden die Applikationstechniken ständig verbessert. Vor allem die After-Loading-Applikatoren und die computergesteuerte Volumen- und Dosisbe-

stimmung erlauben sowohl eine wesentlich exaktere Kalkulation der Strahlenbelastung der Zielgebiete wie dem Primärtumor und möglicher Lymphknotenmetastasen in der direkten Umgebung des Primärtumors oder von der Beckenwand als auch die Berechnung der maximal verträglichen Dosen an angrenzenden Organen wie Blase und Rektum. Grundsätzlich sollte versucht werden, tumorletale Dosierungen im Zielgebiet anzubringen, auch wenn umgebende empfindliche Regionen einer geringgradig höheren Strahlenbelastung ausgesetzt sind (12, 13).

Chemotherapie und Radiochemotherapie

Die Kombination von Bestrahlung und Chemotherapie ist bei verschiedenen Tumorarten wie im Kopf-Hals-Bereich oder beim Analkarzinom erfolgreich eingesetzt worden. Die Strahlentherapie, als lokal begrenztes Verfahren, wird eingesetzt, um den Primärherd bzw. das zentrale Tumorgeschehen zu zerstören; die systemische Chemotherapie zur Behandlung von Metastasen außerhalb des Bestrahlungsbereichs. Sie soll etwaige, noch okkulte Mikrometastasen außerhalb des Strahlenfelds zerstören und als Induktionschemotherapie eine Tumerverkleinerung (Downsizing) induzieren.

Cisplatin

Cisplatin hat sich in der Kombination mit Strahlentherapie als das eindeutig wirkungsvollste Chemotherapeutikum erwiesen. Sowohl die Rate der Lokalrezidive als auch der Fernmetastasen konnte dadurch um 50% gesenkt werden, sodass die Radiochemotherapie mit Cisplatin als Standard anzusehen ist (14, 15). In mehreren randomisierten Studien, in denen die Radiochemotherapie der alleinigen Strahlentherapie (Brachytherapie allein oder mit Feldbestrahlung) gegenübergestellt wurde, zeigte sich ein eindeutiger Vorteil

der Kombinationstherapie sowohl hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens als auch des Gesamtüberlebens (16–18). Der Versuch einer Kombinationstherapie Cisplatin und 5-Fluorouracil (5-FU) brachte weder bessere klinische Ergebnisse noch verlängerte sich das progressionsfreie Überleben gegenüber der Monotherapie mit Cisplatin und wurde daher abgebrochen. Die Knochenmarkstoxizität in Form der Grad-3- oder Grad-4-Neutropenie bzw. Leukopenie war jedoch stark erhöht (19). Die Kombination von Cisplatin mit Paclitaxel verdoppelte beim rezidierten Zervixkarzinom die Ansprechrate (19 auf 36%) und verlängerte das progressionsfreie Intervall von 2,8 auf 4,8 Monate.

Der Unterschied in der medianen Überlebenszeit von 8,8 auf 9,7 Monate ist unwesentlich. Die Nebenwirkungen wie Grad-3- oder Grad-4-Anämie und Neutropenie waren jedoch höher (20). Auch die Kombinationen von Cisplatin mit Gemcitabin, Topotecan oder Vinorelbin brachten keine besseren Ergebnisse in den Überlebensdaten. Sie waren der Kombination Cisplatin, Paclitaxel eher unterlegen (21).

■ **Lebensqualität**

Bei allem bahnbrechenden klinischen Fortschritt der letzten 10–15 Jahre durch gute vergleichende Studien, die zu besseren therapeutischen Ergebnissen führten, stand die Lebensqualität der behandelten Patientinnen nicht im Fokus. Die indizierten Therapieverfahren sind wohlbegründet und klar definiert – ferner zeigten sie Erfolge hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens und Gesamtüberlebens über die 4-Jahresgrenze und länger hinweg. Dies ist bei anderen Tumorentitäten, wo Überlebensvorteile oder Verlängerungen der progressionsfreien Zeit sich nur im Rahmen weniger Monate bewegen, nicht der Fall. Insofern sind die Fortschritte in der Behandlung des Zervixkarzinoms hinsichtlich rezidivfreier und Über-

lebenszeit eindrucksvoll – wäre da nicht die Problematik der Nebenwirkungen. Die Folgen der Bestrahlung sind, was die Schäden an angrenzenden Organen wie Blase, Rektum und Vagina sowie der psychosozialen und sexuellen Funktion angeht, sehr wohl dokumentiert (20, 23, 24). Wird eine lokal tumortoxische Strahlendosis angestrebt, so sind wegen der unmittelbaren Nähe die umgebenen Organe sehr gefährdet. Dies führt imminently zu lokaler Strahlenfibrose mit Lymphstau, Lymphödem in den Beinen bis hin zur Elephantiasis. Abhängig von der Intensität der Strahlung droht die rektovaginale und vesikovaginale Fistel und als Spätfolge die Strahlenfibrose der distalen Ureteren mit Harnstau. Im Extremfall besteht die Indikation zur beidseitigen Nierenfistelung. Die verabreichten Chemotherapien führen bei etwa 50% aller Patienten mitunter zu schwersten Neutropenien Grad 4 und 5. Lediglich die Kombination Gemcitabin und Cisplatin mit „nur“ 15% schwerer Neutropenien ist etwas weniger toxisch. Auch chemotherapiebedingte Todesfälle wurden beobachtet (21).

In einer jüngsten Phase-III-Multicenterstudie mit 515 Patientinnen

mit Zervixkarzinom im Stadium IIb–IVa betrug die Grad-3- bzw. Grad-4-Toxizität unter der Kombination Cisplatin/Gemcitabin 86,5% gegenüber 46,3% unter Cisplatin-Monotherapie. Die hohe Toxizität erklärt sich hier durch das dosisintensivierte Therapieschema. Es wurden auch 2 therapiebedingte Todesfälle in der Kombinationstherapiegruppe beschrieben (25). Die chemotherapiebedingte Toxizität beeinträchtigt zwar die Lebensqualität der Patientin, ist aber reversibel. Spätfolgen irreversibler strahlenbedingter Toxizität stellen das größere Problem dar. Daher besteht der dringende Bedarf nach Methoden, um diese erheblichen und sehr belastenden Nebenwirkungen und Spätschäden einzuschränken (11).

■ **Ausblick**

Die Ursache der Spätschäden im Becken ist die lokal intensivierte Strahlentherapie. Gelingt es, diese durch eine andere Therapie, wie die regionale Perfusion mit hochkonzentrierten Zytostatika, ganz oder teilweise zu ersetzen, dann wird außerdem die gesamte Behandlung verträglicher. Bei einem an sich chemosensiblen Tumor kann durch re-

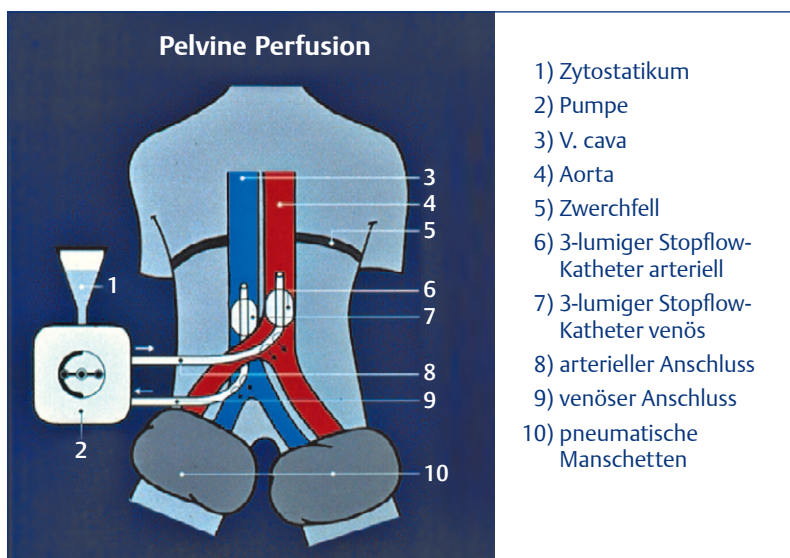


Abb. 1 Schema der isolierten Beckenperfusion. Über A. und V. femoralis werden 3-lumige Stopflow-Ballonkatheter eingeführt und über den Bifurkationen von Aorta und V. cava geblockt. Das Chemotherapeutikum wird durch die arterielle Linie infundiert.



Abb. 2 Chemo-filtration nach isolierter Beckenperfusion. Von den beiden kanülierten Femoralgefäßen (links im Bild) führen die arterielle und venöse Linie des isolierten Perfusionskreislaufs zum Filtrationskreislauf (Hämoprosessor).

gionale Chemotherapie mit lokal weit höherer Zytostatikakonzentration eine erhebliche Wirkungssteigerung bei nur minimalen Nebenwirkungen erzielt werden. Die Kombination von Strahlentherapie in reduzierter Herddosis und regionaler Chemotherapie entfaltet eine synergistische Wirkung. Einerseits sind die Nebenwirkungen der Bestrahlung im vertretbaren Rahmen, andererseits steigert die Hyperämie durch Vorbestrahlung die Durchblutung des zu therapierenden Areal und damit die Zytostatikaexposition. Der Zweck der minimierten Nebenwirkungen bei gesteigerter lokaler Wirkung wäre damit erreicht.

Bisher gibt es wenige Studien zu dieser Fragestellung (26–28). In ei-

ner Studie an 12 Patientinnen im klinischen Stadium Ib bis IIb mit Tumoren von über 4cm Durchmesser führte die intraarterielle Infusion über die A. uterina in 7 Fällen schon nach 2 Zyklen zu einer Tumormassenreduktion von über 50% des Ausgangsvolumens (26). Die intraarterielle Infusionschemotherapie mit Cisplatin, Adriamycin und Melphalan über die Aa. iliacae internae erzielte eine Remissionsrate (komplette Remission [CR] bzw. partielle Remission [PR]) von 65%, davon 8,3% Komplettremissionen (4/48 Patientinnen), wovon 2 Patientinnen nach Resektion auch pathohistologisch eine Komplettremission aufwiesen (27). Betrachtet man dies vor dem Hintergrund minimaler oder fehlen-

der Toxizität und im Vergleich zur lokalen Strahlentherapie nicht auftretender Dauerschäden, so ist es nur eine Frage der Optimierung der lokalen Dosis und Zytostatikaexposition, dass ein optimales Therapieergebnis erreicht wird. Diese ist am besten mit der isolierten Perfusionstechnik steuerbar. Dabei werden die Beckenorgane über einen Zugang durch die A. und V. femoralis mit Ballonkathetern und Oberschenkelstaumanschetten isoliert und über einen externen Kreislauf mit hochkonzentrierten Chemotherapeutika beschickt (Abb. 1). Die anschließende Chemofiltration (Abb. 2) kuptiert Spitzenkonzentrationen an Zytostatika im systemischen Kreislauf und verhindert so weitgehend systemische Toxizität (28). Lokale Schäden an Beckenorganen treten nicht auf. Eine prospektive kontrollierte Studie mit isolierter Beckenperfusion als Induktionschemotherapie ist in Vorbereitung.

Literatur bei den Autoren

Josef Jansa
Gynäkologische Praxis Traunstein
m.jansa@gmx.de