

1. EINLEITUNG

1.1. Das Endometriumkarzinom

In den westlichen Industrieländern ist das Endometriumkarzinom das häufigste Malignom des weiblichen Genitaltraktes und steht an 6. Stelle aller malignen Tumoren der Frau (Sehouli et al., 2008). Die Inzidenz ist in den letzten Jahren konstant geblieben, die Anzahl der Todesfälle stieg (Soroski et al., 2008). Die Gründe hierfür liegen zum einen in der demographischen Entwicklung und zum anderen leiden die Patientinnen unter zahlreichen Komorbiditäten. Das Endometriumkarzinom ist eine Erkrankung der älteren Frau (Soroski et al., 2008; Fleming, 2006). Der Altergipfel liegt zwischen 55 und 70 Jahren (van de Poll-Franse et al., 2007).

Als gesicherte Risikofaktoren in der Kanzerogenese des Endometriumkarzinoms, insbesondere bei Typ I Karzinomen, gelten die Langzeiteinnahme von Östrogenen ohne Gestagenschutz, eine Hormontherapie mit einer kürzer als 12 Tagen pro Monat dauernden Gestagengabe, ein metabolisches Syndrom, ein Diabetes mellitus, ein PCO-Syndrom, eine frühe Menarche, eine späte Menopause, Nulliparität, ein Mammakarzinom in der Eigenanamnese, hohe Östradiolserumkonzentrationen, eine Tamoxifen-Therapie und das HNPCC-Syndrom als autosomal-dominant vererbte Erkrankung (S2 - Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe 2008).

Durch das Leitsymptom der postmenopausalen vaginalen Blutung ist oft eine frühe Diagnose möglich (Sehouli et al., 2008). Allerdings gibt es bisher kein effektives Screening für diese Tumorerkrankung (Soroski et al., 2008).

Daher betrifft die Diagnostik vor allem symptomatische Patientinnen, bei denen die postmenopausale Blutung abgeklärt werden soll. Dazu empfiehlt die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe zur Beurteilung der Blutungsquelle und der Tumorausdehnung an erster Stelle eine gynäkologische Untersuchung. Zusätzlich sind eine transvaginale Sonographie, zur Beurteilung und zum Ausschluss anderer pathologischer Prozesse im Bereich des Beckens, und die Hysteroskopie mit fraktionierter Abrasio indiziert.

Histologisch lassen sich folgende Tumortypen klassifizieren: endometrioide Adenokarzinome, serös-papilläre Karzinome, klarzellige Karzinome, muzinöse Adenokarzinome, primäre Plattenepithelkarzinome sowie undifferenzierte Karzinome. Mit einem Anteil von 95% sind endometrioide Adenokarzinome am häufigsten (van de Poll-Franse et al., 2007).

Eine weitere Klassifikation wird anhand der Östrogenabhängigkeit vorgenommen. Dabei sind Typ I Karzinome östrogenabhängig, hierbei handelt es sich vor allem um endometrioide Adenokarzinome, und Typ II Karzinome östrogenunabhängig (S2-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe 2008).

Seit 1988 ist ein operatives Staging obligat. Die Stadieneinteilung erfolgt anhand der FIGO-Klassifikation, diese ist aus der Tabelle 1.1.1. ersichtlich. Hierbei ist anzumerken, dass inzwischen eine neue FIGO Klassifikation für das Endometriumkarzinom etabliert wurde (Petru et al., 2009). Die wesentlichen Veränderungen beinhalten, dass zum einen eine positive peritoneale Spülzytologie allein nicht genügt, eine Patientin in Stadium IIIA zu klassifizieren, zum anderen wird eine Lymphonodektomie bei Patientinnen mit High-risk-Karzinomen bereits ab Stadium I empfohlen und für Patientinnen mit selten histologischen Typen (Petru et al., 2009). Dieser Studie liegt die alte Klassifikation zu Grunde, daher erscheint diese hier in den Übersichten.

Die Abbildung 1.1. verdeutlicht die Tumorstadien anhand eines Schemas des Uterus.

Tab. 1.1.1.: FIGO-Klassifikation des Endometriumkarzinoms 1988 (nach operativem Staging) – in dieser Studie verwendet

Stadium	Befund
I A	Tumor auf Endometrium beschränkt
I B	Invasion auf weniger als die Hälfte des Myometriums
I C	Invasion zur Hälfte oder mehr des Myometriums
II A	Nur endozervikale Beteiligung
II B	Invasion des zervikalen Stromas
III A	Invasion des Tumors bis zur Serosa des Corpus uteri und/oder Adnexe und/oder positive Spülzytologie
III B	Vaginale Metastasen
III C	Metastasen der pelvinen und/oder paraaortalen Lymphknoten
IV A	Tumorinvasion in Blase und /oder ins Peritoneum
IV B	Fernmetastasen, insbesondere intraabdominal und/oder inguinale Lymphknoten

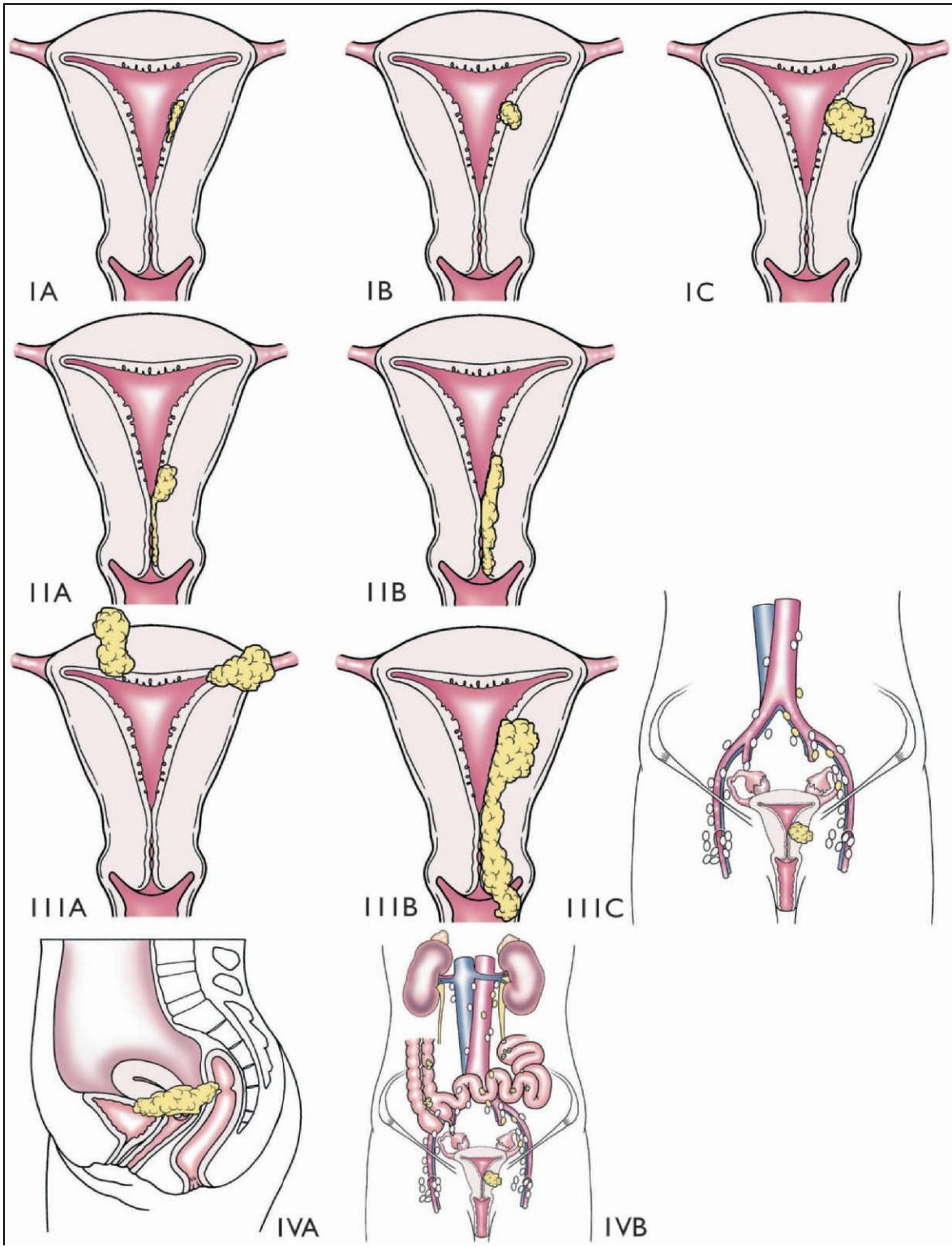


Abb. 1.1.: Stadieneinteilung des Endometriumkarzinoms nach FIGO am Uterus

(Creasman et al., 2006)

Eine weitere Einteilung ist mittels des TNM-Systems notwendig (Tab. 1.1.2.), die der genauen histopathologischen Klassifikation dient. Mittlerweile gibt es auch eine aktuellere TNM-Klassifikation. Hier wurden die früheren Stadien pT1a und pT1b in der Kategorie pT1a zusammengefasst. Das Stadium pT1c entfällt und wird von nun als pT1b klassifiziert (Horn et al., 2010).

Tab. 1.1.2.: Stadieneinteilung TNM des Endometriumkarzinoms – in dieser Studie verwendet

TNM	Befund
T1	Tumor begrenzt auf Corpus uteri
T1a	Tumor begrenzt auf Endometrium
T1b	Infiltration in die innere Hälfte des Myometriums
T1c	Infiltration in die äußere Hälfte des Myometriums
T2	Tumor infiltriert die Zervix uteri, überschreitet nicht den Uterus
T2a	Befall endozervikaler Drüsen
T2b	Invasion des Zervixstromas
T3	Tumor überschreitet die Grenzen des Uterus, begrenzt auf das kleine Becken
T3a	Infiltration der Serosa des Uterus und/oder der Adnexe (durch direkte Ausbreitung oder Metastasierung) und/oder Tumorzellen in Aszites oder Peritoneallavage
T3b	Infiltration der Vagina
T4	Infiltration von Blase und/oder Darm
N0	Keine Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen im Bereich der pelvinen LK und/oder paraaortalen LK
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Das Tumorausbreitungsmuster lässt sich wie folgt beschreiben: Lymphknotenmetastasen treten bevorzugt in den pelvinen und paraaortalen Lymphknoten auf, während Fernmetastasen vor allem die Lunge befallen. Ebenfalls ist eine Tumorausbreitung in die Vagina möglich (Creasman et al., 2006).

Als prognostische Faktoren gelten der histologische Typ, das Grading, die Lymph- und Blutgefäßinvasion, die Tiefe der Myometriuminvasion, der Lymphknotenstatus, der

Tumordurchmesser sowie die Zervixbeteiligung (Sehouli et al., 2008; Obermair et al., 2008).

Insgesamt hat das serös-papilläre Karzinom (Typ II) mit einem 5-Jahresgesamtüberleben von etwa 46% die mit Abstand schlechteste Prognose (Fields et al., 2008). Außerdem ist das Grading ein wesentlicher Faktor für lokale Rezidive und Fernmetastasen, so geht das G3 Karzinom mit einem wesentlich schlechteren Überleben einher (Kodama et al., 2007; Jobsen et al., 2008).

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass es signifikante Überlebensunterschiede zwischen Low-, Intermediate- und High-risk-Endometriumkarzinomen gibt (Mountzious et al., 2008), wobei die Differenzierung von den genannten prognostischen Parametern abhängig ist. Als Beispiel müssen folgende Faktoren erfüllt sein, damit man von einem Low-risk-Endometriumkarzinom spricht: es muss ein endometrioides Karzinom sein, Grading G1 oder G2 muss diagnostiziert worden sein, es darf sich maximal um FIGO Stadium IB handeln, der Tumordurchmesser darf nicht mehr als zwei Zentimeter betragen und die tumorfreie Distanz des Myometriums muss über einem Zentimeter liegen (Todo et al., 2007).

Insgesamt haben also Hochrisikogruppen ein hohes Risiko ein Lokalrezidiv oder Fernmetastasen zu bekommen und damit ein verkürztes progressionsfreies Überleben sowie Gesamtüberleben (Fakiris et al., 2009).

Als prätherapeutische Untersuchungen werden entsprechend aktueller Leitlinie eine Röntgen-Aufnahme des Thorax in zwei Ebenen, eine Abdominalsonographie zum Ausschluss einer Harnstauung und einer seltenen Metastasierung in die parenchymatösen Oberbauchorgane und fakultativ eine Zystoskopie sowie Rektoskopie zum Ausschluss eines FIGO-Stadiums IVa empfohlen. Ist aufgrund von ausgeprägter Komorbidität der Patientin eine primäre Strahlentherapie geplant, kann eine zusätzliche Kernspintomographie zur Therapieplanung sinnvoll sein.

1.2. Operative Therapie

Die Primärtherapie des Endometriumkarzinoms ist die Operation. Durch diese wird ein histologisches Staging möglich (Sehouli et al., 2008).

Die deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe hat in ihrer S2-Leitlinie folgende Statements zur operativen Therapie herausgegeben - orientierend an der TNM-Klassifikation:

- die operative Behandlung des Endometriumkarzinoms sollte die Entnahme einer Zytologie aus der Bauchhöhle, die Hysterektomie, die beidseitige Adnexexstirpation sowie die pelvine und paraaortale Lymphonodektomie bis zum Nierenstiel umfassen
- bei Vorliegen eines serös-papillären oder klarzelligen Karzinoms sollte die zusätzliche Entnahme von multiplen peritonealen Biopsien sowie eine Omentektomie erfolgen
- in den Stadien pT1a, pT1b und Vorliegen von G1 oder G2 ist die Lymphonodektomie fakultativ
- im Stadium pT2b sollten die Parametrien mitreseziert werden
- in fortgeschrittenen Stadium sollte eine möglichst komplette Resektion des Tumors erfolgen, um die Effizienz der adjuvanten systemischen und strahlentherapeutischen Maßnahmen zu verbessern

Anzumerken ist, dass in den meisten Fällen keine systematische Lymphonodektomie durchgeführt wird (Sehouli et al., 2008). Es werden nur etwa 5 – 10% der Patientinnen vor der Operation als Hochrisikofall erkannt (Barakat et al., 2007). Allerdings vermag es keine präoperative Diagnostik alle bekannten Risikofaktoren zu identifizieren. Damit ist keine Einteilung in die Gruppen Low- oder High-Risk-Karzinom möglich (Neubauer et al., 2009). Dennoch ist das operative Staging, inklusive des Nodalstatus, die einzige Möglichkeit das gesamte Ausmaß der Erkrankung zu erkennen und nur dies kann die Grundlage für die Entscheidung über eine adjuvante Therapie bilden (Chang et al., 2008; Naumann et al., 2007).

Die pelvine und paraaortale Lymphonodektomie bringen als Therapeutikum selbst keinen Überlebensvorteil. Diese operativen Verfahren sind aber aus den oben genannten Gründen für die Stadieneinteilung entscheidend (Barton et al., 2009).

1.3. Adjuvante Therapie

1.3.1. Strahlentherapie

Nach der aktuellen Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe sollten Patientinnen mit einem hohen Lokalrezidivrisiko, nach den oben genannten Risikofaktoren, eine adjuvante Strahlentherapie zur Risikoreduktion erhalten.

Diese Behandlungsstrategie wird weiterhin kontrovers diskutiert. Für Frauen mit einem High-risk-Endometriumkarzinom stellt die Radiatio derzeit die häufigste adjuvante Therapie dar (Blake et al., 2009).

Bereits im Jahr 2007 konnten eine Reihe retrospektiver Studien zeigen, dass eine Nachbestrahlung für die Patientinnen keinen Überlebensvorteil bringt. Allerdings konnte mit einer vaginalen Brachytherapie eine gute lokale Kontrolle erzielt werden (Pankins et al., 2007; Barakat et al., 2007; Röper et al., 2007).

In der ASTEC Studie zeigte sich ebenfalls kein Überlebensvorteil für die randomisierte Gruppe der perkutan pelvin bestrahlten Patientinnen (Blake et al., 2009). Die Autoren schlussfolgerten, dass es keinen Hinweis für den Vorteil von perkutan pelviner Radiatio in Frühstadien des Endometriumkarzinoms für Gesamtüberleben, krankheitsspezifischem sowie progressionsfreiem Überleben gibt. Im nicht-randomisierten Teil der Studie gab es nur einen geringen Anhalt dafür, dass die Brachytherapie lokale Erkrankungskontrolle erzielen kann. (Blake et al., 2009).

Weiterhin wurde aus der ASTEC Studie gefolgert, dass die vaginale Radiatio nur einen kleinen Benefit für die lokale Kontrolle bringt, dennoch gibt es Toxizitäten (Blake et al., 2009). Das Problem hierbei sind vor allem Spättoxizitäten in Form von vaginalen Stenosen (Bolukbasi et al., 2008).

1.3.2. Chemotherapie

Die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe hat zur adjuvanten Chemotherapie beim Endometriumkarzinom in ihrer S2-Leitlinie folgende Statements angegeben:

- bei optimal operierten Endometriumkarzinomen des Stadiums IV ist die Chemotherapie eine Alternative zur Strahlentherapie
- bei Endometriumkarzinomen des Stadiums Ic G3, II G3 und III kann die adjuvante Chemotherapie eine Alternative zur Strahlentherapie darstellen

Zur palliativen systemischen Behandlung gibt es in dieser Leitlinie nur zurückhaltende Aussagen. Als wirksame Substanzen werden hier Adriamycin, Cisplatin, Carboplatin, Paclitaxel und Docetaxel genannt.

In einer Metaanalyse aus dem Jahr 2007, in der 2288 Patientinnen mit fortgeschrittenem Endometriumkarzinom eingeschlossen worden sind, wurden folgende Zytostatika als vielversprechend identifiziert: platinhaltige Substanzen, Anthrazykline sowie Taxane (Humber et al., 2007).

Eine Reihe von Autoren halten Kombinationschemotherapien für wirksamer als eine Monosubstanz (Shidama et al., 2007; Fleming, 2007). Als Beispiel konnte in einer Phase-II-Studie eine Responderate für Paclitaxel allein von 27-36% gefunden werden. Wohingegen gegen Paclitaxel in einer Kombination mit jeweils einer anderen wirksamen Substanz, hier waren es Cisplatin, Carboplatin, Epirubicin oder Topotecan, ein Ansprechen von 40-60% erreichen konnte (Mountzious et al., 2008).

Allerdings geht die bessere Wirksamkeit von Kombinationstherapien oft mit einer ebenfalls höheren Nebenwirkungsrate einher. Dieses Problem macht eine Phase-II-Studie mit Doxorubicin und Carboplatin bei fortgeschrittenen Endometrium- und Zervixkarzinom deutlich. Es gibt eine große Anzahl von schweren hämatologischen Toxizitäten bei diesem Therapieregimen, so kam es in 24% der Fälle zu schweren (NCI Grad III/IV) Neutropenie, gefolgt von Thrombozytopenien (14%) und Anämien (8%). Zusätzlich konnten in 2% der Fälle neutropenes Fieber beobachtet werden. Durch das erhöhte Auftreten von Nebenwirkungen wurden zahlreiche supportive Therapien, zum Beispiel in Form von Antibiotika, granulopoese-stimulierenden Faktoren und Transfusionen, erforderlich (du Bois et al., 2007). Kofaktor dieser hämatologischen Komplikationen ist die häufige Multimorbidität der älteren Patientinnen mit Endometriumkarzinom und die dadurch limitierte hämatologische Reserve (Sehouli et al., 2008; Fleming et al., 2007).

Zahlreiche Autoren halten die Kombination von Carboplatin/Paclitaxel für das vielversprechenste Therapieregimen, da es ein gutes Toxizitätsprofil aufweist und leicht ambulant anwendbar ist. Außerdem konnten viele Erfahrungen mit diesem

Therapieprotokoll bei der Behandlung des Ovarialkarzinoms gesammelt werden (Sehouli et al., 2008; Stangievic et al., 2008; Sorbe et al., 2008; Kodama et al., 2007).

Eine frühe Untersuchung zu diesem Therapieregimen beim High-risk-Endometriumkarzinom wurde 2006 veröffentlicht. Es handelt sich um eine retrospektive Analyse mit 48 Patientinnen. Die Kombination von Carboplatin/Paclitaxel wurde auch hier als gut verträglich abgeschätzt. Die wesentliche hämatologische Toxizität war die NCI Grad III Neutropenie. Bei den nicht-hämatologischen Nebenwirkungen handelte es sich vor allem um die Neurotoxizität. Todesfälle unter der Chemotherapie wurden nicht beobachtet. Ohne Rezidiv blieben 40% der Patientinnen bei einer medianen Follow Up Zeit von 20 Monaten. Diese Untersuchung bildet eine Grundlage dafür, dass Therapieregimen von Carboplatin/Taxol beim Endometriumkarzinom in größeren klinischen Studien zu evaluieren (Sovak et al., 2006).

Zusätzlich wurden 2007 Daten veröffentlicht, die zeigten, dass eine adjuvante systemische Chemotherapie beim High-risk-Endometriumkarzinom das progressionsfreie Überleben und Gesamtüberleben signifikant verbessern kann (Kodama et al., 2007). Allerdings wird ebenfalls eine genauere klinische Evaluation benötigt – mit dem weiteren Aspekt klare Subgruppen des Endometriumkarzinoms zu identifizieren, die von einer Chemotherapie profitieren. Derzeit laufen einige Phase-II-Studien (Sehouli et al., 2008).

1.3.3. Radiochemotherapie

Laut der aktuellen S2-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe gibt es bisher keine Empfehlungen zur adjuvanten Radiochemotherapie beim Endometriumkarzinom.

In einigen retrospektiven Untersuchungen konnte allerdings gezeigt werden, dass es Hinweise dafür gibt, dass bei High-risk-Patientinnen die Radiochemotherapie bessere Effekte und Überlebensvorteile zeigt als eine alleinige Chemotherapie oder Radiatio. Doch es bedarf deutlich mehr klinischer Studien, um eine endgültige Aussage treffen zu können (Sehouli et al., 2008).

In einer Phase-I-Studie beim fortgeschrittenen Endometriumkarzinom (FIGO-Stadium III und IV) wurden 31 Patientinnen untersucht. Das Therapieprotokoll umfasste drei

Zyklen Carboplatin/Doxorubicin, gefolgt von einer perkutan pelvinen Abdomenbestrahlung mit pelvinem und paraaortalem Strahlenboost. Insgesamt gab es 14% schwere Toxizitäten und einen Todesfall unter der Behandlung. Das 5-Jahres-progressionsfreie-Überleben lag bei 52%, das Gesamtüberleben bei 60,1%. Die Autoren schlussfolgerten, dass die Toxizität so akzeptabel sei, dieses Therapieregimen bei High-risk-Patientinnen weiter zu evaluieren (Fowler et al., 2009).

Aber anthrazyklinhaltige Protokolle gehen oft mit schweren Toxizitäten einher, so dass fraglich bleibt, ob die Patientinnen in Hinblick auf Lebensqualität und Überleben tatsächlich profitieren. Ein Beispiel dafür bietet eine randomisierte Phase-III-Studie beim fortgeschrittenen Endometriumkarzinom mit perkutan pelviner Bestrahlung gefolgt von Cisplatin/Doxorubicin mit oder ohne Paclitaxel. Es konnten 552 Patientinnen eingeschlossen werden, doch nur 80% beendeten die Behandlung. Zusammenfassend gab es in dieser Studienpopulation keinen Überlebensvorteil für die adjuvant-behandelten Patientinnen, dafür aber zahlreiche Toxizitäten und eine verminderte Lebensqualität (Homesley et al., 2009).

Carboplatin/Paclitaxel bietet ein gutes Toxizitätsprofil und wird auch im Setting der Radiochemotherapie als viel versprechend angesehen.

So wurde prospektiv ein Patientenkollektiv von 43 Frauen mit fortgeschrittenem Endometriumkarzinom untersucht. Initial wurden vier Zyklen Carboplatin/Paclitaxel verabreicht, es folgte eine perkutan pelvine Radiatio sowie anschließend zwei weitere Zyklen der Chemotherapie. Die vorherrschenden Toxizitäten unter systemischer Therapie waren die Neutropenie und Polyneuropathie. Nach der Bestrahlung traten vor allem chronische Beschwerden in Form von Zystitis und Proktitis auf. Insgesamt wurde diese Therapieform gut toleriert. Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 50 Monate. Diese Studie zeigt, dass weitere Untersuchungen notwendig und viel versprechend sein könnten (Lupe et al., 2009).

Eine kleinere Studie beschäftigte sich mit einem ähnlichen Therapieprotokoll beim serös-papillären Endometriumkarzinom. Bei ihr wurde Carboplatin/Paclitaxel mit einer vaginalen Brachytherapie kombiniert. Das Ergebnis ist vergleichbar, mit einem guten Nebenwirkungsprofil sowie dem Anhalt, dass es sich um eine effektive Therapie handelt (Alektiar et al., 2009).

Erwähnenswert ist noch eine Phase-I-Studie beim High-risk-Endometriumkarzinom im FIGO-Stadium III und IV. Die Behandlung umfasste eine sechsmalige wöchentliche

Gabe Carboplatin/Paclitaxel gefolgt von einer perkutan pelvinen Radiatio. Es konnten 35 Patientinnen eingeschlossen werden. Beim Nebenwirkungsprofil der Chemotherapie standen die hämatologischen Toxizitäten im Vordergrund und bei der Bestrahlung wieder die Spättoxizitäten, wie Proktitis und Zystis. Die Autoren schätzten das Toxizitätsprofil als moderat ein (McMeekin et al., 2009).

Abschließend ist eine Phase-II-Studie zur Radiochemotherapie beim serös-papillären Endometriumkarzinom zu betrachten. Hier wurden drei Zyklen Paclitaxel/Platin, dann eine perkutan pelvine Radiatio von 45 Gy und schließlich drei weitere Zyklen Chemotherapie appliziert. Bei den 30 Patientinnen konnte unter systemischer Therapie ein gutes Nebenwirkungsprofil beobachtet werden. Das wesentliche Problem stellte die Neutropenie dar. Sie trat als schwere Toxizität mit einer Häufigkeit von 42% auf. Es gab keine signifikanten Unterschiede im Nebenwirkungsprofil zwischen den ersten drei Zyklen und den Zweiten. Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 50 Monate. Als Hauptlokalisation für Rezidive konnte das Abdomen identifiziert werden. Insgesamt schätzten die Autoren dieses Therapieregimen als tolerabel und effektiv ein. Zusätzlich wurde betont, dass es bisher keine großen Multicenterstudien gibt, diese aber unbedingt notwendig seien (Fields et al., 2008).

Zusammenfassend wurde zumindest in kleineren Studien ein positiver Effekt der Radiochemotherapie mit Carboplatin/Paclitaxel gezeigt. Vorteile liegen besonders im moderaten Toxizitätsprofil. Die Rationale hinter der Kombination von Chemotherapie und Bestrahlung ist eine lokale Kontrolle zu erreichen und Fernmetastasen zu vermeiden (Fields et al., 2008).

1.4. Lebensqualität und supportive Therapie

Die S2-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe empfiehlt die Lebensqualität der Patientin während der Therapie, der Rehabilitation und der Nachsorge, regelmäßig zu beurteilen, auch um einen möglichen psychoonkologischen Handlungsbedarf zu identifizieren. Es wird weiterhin darauf hingewiesen, dass die Behandlung der allgemeinen Nebenwirkungen der Therapie ein interdisziplinäres Vorgehen, zum Beispiel von Psychologen und Gynäkologen, notwendig macht. Erfolgt die adjuvante Radiatio und Chemotherapie, sollten Neutropenie und Anämie mit granulopoese- und erythropoese-stimulierenden Faktoren

behandelt werden. Zusätzlich bedürfen lokale Nebenwirkungen wie Enteritis, Proktitis und Zystitis einer Therapie.

Gesamtüberleben und Lebensqualität sind größte klinische Indikatoren für Therapieeffektivität (Pankins et al., 2007). Viele Autoren fordern bei der Therapie, insbesondere bei adjuvanter Behandlung, weniger Toxizität und mehr Lebensqualität für die Patientinnen (Knops et al., 2009; Sehouli et al., 2008). Doch nur sehr wenige Lebensqualitätsdaten werden erhoben oder kommen zur Auswertung (Pankins et al., 2007).

Im adjuvanten Therapiesetting sollen die Daten zur Lebensqualität einer Arbeitsgemeinschaft als Beispiel dienen. Im Rahmen dieser Untersuchung wurden die Angaben von Patientinnen verglichen, die nur operiert worden sind, mit denen die zusätzlich perkutan pelvin bestrahlt worden. Es kam der QLQ-CS-36 nach EORTC zur Auswertung. Frauen die nur operiert wurden, hatten eine niedrigere Lebensqualität in allen Scores als nachbestrahlte Patientinnen. Insgesamt hatten ältere Probandinnen geringere Scores für die physische Funktionsfähigkeit. Frauen mit einem höheren Bildungsstand hatten dagegen eine höhere physische Funktionsfähigkeit sowie einen besseren sozialen Status (van de Poll-Franse et al., 2007).

Ein weiteres Problem ist das höhere Lebensalter und die damit verbundene Multimorbidität der Patientinnen mit Endometriumkarzinom (Sehouli et al., 2008; van de Poll-Franse et al., 2007). Deshalb könnte auch ein geriatrisches Assessment notwendig sein, um die Lebensqualität der Patientin richtig einzuschätzen (Sehouli et al., 2008).

Bei der adjuvanten Chemotherapie stellen vor allem hämatologische Toxizitäten ein Problem dar, insbesondere bei der Kombination Carboplatin/Paclitaxel, während es bei der Radiatio eher Langzeitnebenwirkungen sind.

Daher ist die Erkenntnis wichtig, dass eine Anämie im Rahmen von Tumorerkrankungen die Lebensqualität von Patienten negativ beeinflusst und bei vielen malignen Neoplasien mit einer schlechteren Prognose assoziiert ist (Caro et al., 2001).

Crawford et al. untersuchten den Zusammenhang zwischen Hämoglobinanstieg und Verbesserung der Lebensqualität im Hämoglobinbereich von 8 bis 14 g/dl an 4382

Patienten aus zwei nicht-randomisierten Studien. Sie fanden einen nicht-linearen Zusammenhang zwischen Hämoglobinwert und Verbesserung der Lebensqualität (Crawford et al., 2002; Demetri et al., 1998; Glaspy et al., 1997).

Deshalb sollte die Behandlung der hämatologischen Toxizitäten im adjuvanten Setting im Mittelpunkt der supportiven Therapie stehen, wie es auch in der S2-Leitlinie empfohlen wird.

Zusammenfassend ist die Datenlage zur Lebensqualität während der Behandlung des Endometriumkarzinoms sehr begrenzt, obwohl ihr ein hoher Stellenwert beigemessen wird.

1.5. Rationale und Fragestellungen

Innerhalb der Population von Patientinnen mit Endometriumkarzinom gibt es eine Subgruppe, die mit einer deutlich schlechteren Prognose assoziiert ist. Diese werden als High-risk-Endometriumkarzinome klassifiziert. Einer der folgenden Faktoren ist ausreichend, um diese Tumorerkrankung als High-risk-Endometriumkarzinom zu charakterisieren:

- gering differenziertes Karzinom (G3)
- Myometriuminvasion > 50%
- Blut- und Lymphgefäßeinbruch
- Tumordurchmesser > 2cm
- alle nichtendometrioiden Karzinome (serös-papilläres, klarzelliges, plattenepitheliales undifferenzierte Karzinome und muzinöse Adenokarzinome = Typ II Endometriumkarzinome)
- positive pelvine und/oder paraaortale Lymphknoten

Als weiterer Risikofaktor gilt die Zervixbeteiligung.

Es gibt Daten dafür, dass Patientinnen in dieser Situation von einer adjuvanten Radiochemotherapie profitieren (Fields et al. 2008; Lupe et al., 2009; Alektiar et al. 2009). Durch die Bestrahlung kann eine lokale Kontrolle der Erkrankung erreicht werden, allerdings wird das Überleben nicht beeinflusst. Die Chemotherapie dagegen kann die Rate der Fernmetastasen senken und es gibt Daten, dafür dass sie das progressionsfreie und das Gesamtüberleben verbessert.

Für den sequentiellen Einsatz sprechen einige Studien bei fortgeschrittenem Endometriumkarzinom, aber auch die Erfahrungen aus der Therapie des Zervixkarzinoms.

Für die Kombination von Carboplatin/Paclitaxel spricht das gute Toxizitätsprofil, welche bereits in zahlreichen Studien zur Behandlung des fortgeschrittenen Endometriumkarzinoms bestätigt wurde. Außerdem gibt es mit diesem Protokoll zahlreiche Erfahrungen, die durch die Therapie des Ovarialkarzinoms gesammelt worden sind.

In dieser Auswertung einer Phase-II-Studie soll daher die Machbarkeit einer sequentiellen Radiochemotherapie, bestehend aus Carboplatin/Paclitaxel gefolgt von einer Strahlentherapie, untersucht werden.

Besondere Aufmerksamkeit soll auch der Lebensqualität der Patientinnen zuteil werden.

Primäre Fragestellungen:

1. Wie gut ist dieses Therapieschema verträglich (Art, Häufigkeit und Grad der unerwünschten Nebenwirkungen)?
2. Wie stellt sich die Lebensqualität der Patientinnen unter der Therapie dar?

Sekundäre Fragestellung:

1. Wie hoch ist das progressionsfreie Überleben (Nachbeobachtungszeit 24 Monate)?
Aus Gründen der Vollständigkeit wird auch das Gesamtüberleben ausgewertet.