

2. PATIENTINNEN UND METHODEN

2. 1. Studiendesign

Bei dieser Studie handelt es sich um eine einarmige, multizentrische, prospektive Phase-II-Studie zur adjuvanten sequentiellen Radiochemotherapie von High-risk-Endometriumkarzinomen.

In die Studie werden operierte Patientinnen mit einem High-risk-Endometriumkarzinom nach einer Hysterektomie mit beiden Adnexen oder einer zusätzlichen systematischen pelvinen und/oder paraaortalen Lymphonodektomie aufgenommen. Für die Einstufung als High-risk-Endometriumkarzinom reicht das Vorliegen eines Hochrisikofaktors (s. Einschlusskriterien) aus.

Frühestens 10 Tage und spätestens 6 Wochen nach der Operation erhalten die Patientinnen 4 Zyklen einer Chemotherapie bestehend aus Paclitaxel 175 mg/m² plus Carboplatin nach AUC5. Der Abstand zwischen den Zyklen beträgt 3 Wochen. Frühestens 3 und spätestens 6 Wochen nach der Chemotherapie erhalten die Patientinnen eine perkutane Strahlentherapie mit einer Einzeldosis von 1,8 Gy, 5 x wöchentlich appliziert in Kombination mit einer simultanen Brachytherapie des Scheidenstumpfes. Die Brachtherapie besteht aus 3 Fraktionen mit je 5 Gy, appliziert 0,5 cm Gewebetiefe. Die Gesamtdosis beträgt 45 Gy im Referenzpunkt gemäß ICRU-Report 50. Eine paraaortale perkutane Bestrahlung ist optional. Falls die Patientinnen eine Anämie schon vor Beginn oder unter der Studientherapie entwickeln, erfolgt die supportive Therapie mit Darbepoetin alpha.

Die Patientinnen werden 2 Jahre nach Therapiebeginn nachbeobachtet.

Die folgende Abbildung 2.1.1 verdeutlicht das Ablaufschema der Studie.

**Multizentrische einarmige offene
Machbarkeitsstudie (Phase II)
zur adjuvanten sequentiellen Chemo-Radiotherapie
von High-risk-Endometriumkarzinomen**

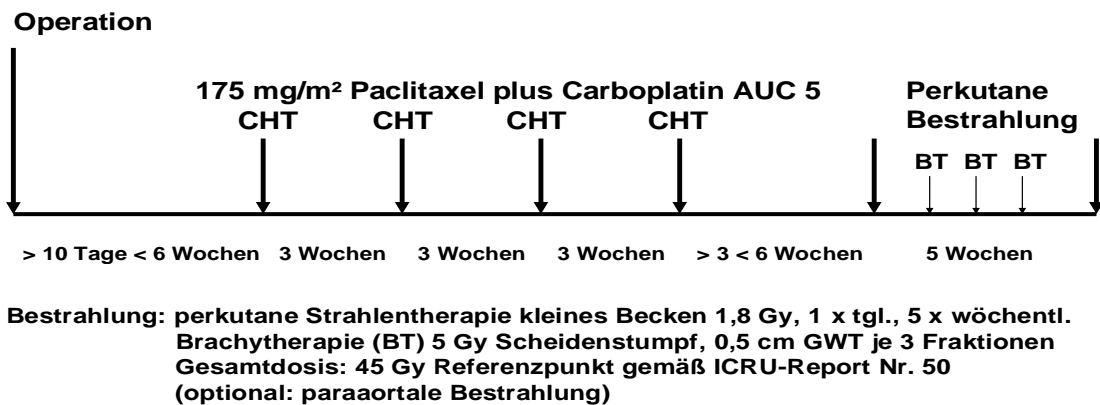


Abb. 2.1.1.: Ablaufschema (Flussdiagramm) der Studie

Die Studie erhielt ein positives Votum der Ethikkommission.

2.2. Patientenkollektiv

2.2.1. Einschlusskriterien

Im Einzelnen:

- endometrioides Endometriumkarzinom im Stadium IC G1/2 oder IA/B/C G3
(das Adenoakanthom und das adenosquamöse Karzinom werden den endometrioiden Karzinomen zugerechnet)
- Tumordurchmesser > 2 cm, G1/2/3, IA/B/C
- alle nichtendometrioiden Endometriumkarzinome
- Endometriumkarzinom mit Blut- und/oder Lymphgefäßeinbruch
- alle Karzinome Stadium II und IIIA/C (außer rein zytolog. IIIA)
- nach Hysterektomie mit bilateraler Adnexektomie oder
Hysterektomie mit bilateraler Adnexektomie mit pelviner und (paraaortaler)
Lymphonodektomie mit positiven Lymphknoten
- Alter > 18 Jahre

- Karnofsky-Index > 70%
- adäquate Funktion des Knochenmarks: Leukozyten > 3,0 Gpt/l, Thrombozyten > 100 Gpt/l, Hämoglobin > 11,0 g/dl (6,8 mmol/l)
- Normwerte folgender Laborparameter entsprechend dem Referenzbereich des lokalen Labors:
Gerinnung (Quick, PTT, Fibrinogen), Serumalbumin, Gesamtprotein, Elektrolyte,
- Werte innerhalb des 1,5fachen Wertes des lokal geltenden Referenzbereichs:
Bilirubin, ASAT, ALAT, AP
- schriftliche Einverständniserklärung

2.2.2. Ausschlusskriterien

Im Einzelnen:

- endometrioides Endometriumkarzinom IA/B G1/2 mit Tumordurchmesser < 2 cm und ohne Blut- bzw. Lymphgefäßeinbruch
- Stadium IIIB und IV, nur zytologisches IIIA bei sonst vorliegenden Befunden entsprechend den vorgenannten Ausschlusskriterien
- makroskopischer Tumorrest nach Operation
- nicht operierte Fälle
- Kreatininclearance < 40 ml/min
- gegenwärtige oder anamnestische Zweitmalignome außer Basaliom der Haut
- Vorbehandlung mit einer Strahlen- oder Chemotherapie
- aktive Infektion
- bestehende periphere Neuropathie
- schwer einstellbarer Diabetes mellitus
- nicht einwilligungsfähige Patientinnen

2.3. Behandlung

2.3.1. Chemotherapie

2.3.1.1. Chemotherapiedosierung und Prämedikation

Die systemische Therapie soll frühestens 10 Tage und spätestens 6 Wochen nach der Operation beginnen.

Die Therapiezyklen sind in der Tabelle 2.3.1.1.1. dargestellt.

Tab. 2.3.1.1.1.: Chemotherapiezyklen

1.-4. Zyklus (Wiederholung am Tag 22)

Paclitaxel (Taxol [®])	175 mg/m ²	i. v. über 1 h	Tag 1
Carboplatin Carboplat [®]	AUC 5	i. v. über 30 min	Tag 1

Vor jedem zu verabreichenden wird an Tag 1 für alle Patientinnen die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) mit Hilfe des Serumkreatininwertes über die Formel von Jelliffe für Frauen, $GFR \text{ (ml/min)} = [98 - 0,8 \times (\text{Alter} - 20)] / \text{Serumkreatinin mg/dl} \times \text{KOF} / 1,73 \times 0,9$ berechnet, sie kann auch über den Schieber der Firma BMS abgeschätzt werden.

Die zu verabreichende Menge an Carboplatin ergibt sich aus der Formel von Calvert: Dosis Carboplatin = AUC 5 x (GFR +25), Cave: Gesamtdosis, nicht Dosis pro m² berechnen!

Die berechnete Menge an Carboplatin wird mit 5 %iger Glucoselösung (möglich ist auch eine 0,9 %ige NaCl- Lösung) bis zu einer Konzentration von 0,5 mg/ml verdünnt und als i. v. Kurzinfusion über 30 bis 60 min verabreicht.

Die Prämedikation ist aus der Tabelle 2.3.1.1.2. ersichtlich, die Präparate selbst sind freigestellt.

Tab. 2.3.1.1.2.: Prämedikation

Wirkstoff	Dosis	Applikation	Zeitpunkt
Dexamethason	12 mg	i. v.	Im Leertropf vor
Ondansetron	8 mg		Paclitaxel
	4 mg	p. o.	abends
Clemastin oder	2 mg	i. v.	30 Minuten vor
Diphenhydramin	50 mg	i. v.	Paclitaxel
Cimetidin oder	300 mg oder	i. v.	30 Minuten vor
Ranitidin	50 mg		Paclitaxel

2.3.1.2. Verschiebung der Chemotherapie

Am Tag 22 wird die volle Dosis verabreicht, wenn die Thrombozyten > 100 Gpt/l, die Leukozyten > 3 Gpt/l und der Hämoglobin > 11 g/dl (6,8 mmol/l) liegen.

Falls einer dieser Werte unterschritten wird, wird die Therapie um maximal 7 Tage verschoben.

Bei nicht-hämatologischen Toxizitäten NCI-CTC-Grad größer-gleich 3 (außer Alopezie und/oder Nausea bzw. Emesis) erfolgt ebenfalls eine Verschiebung der Therapie um maximal 7 Tage.

Bei notwendiger Überschreitung des Beginns eines neuen Therapiezyklus von mehr als 7 Tagen über den 22. Tag hinaus wird die Chemotherapie endgültig abgebrochen – eine Dosisanpassung ist nicht vorgesehen.

2.3.1.3. Abbruch der Chemotherapie unter Weiterführung des Protokolls

Im Einzelnen:

- bei notwendiger Überschreitung des Beginns eines neuen Therapiezyklus von > 7 Tagen
- bei wiederholter hämatologischer Toxizität NCI-CTC Grad 4
- bei wiederholter nichthämatologischer Toxizität NCI-CTC Grad 3 (Ausnahme Alopezie und/oder Nausea bzw. Emesis)
- bei therapierefraktärem Erbrechen > 48 h
- bei anderweitig intolerablen Nebenwirkungen
- bei Nierentoxizität NCI-CTC Grad 4 oder Abnahme der GFR < 40 ml/min
- bei auftretender Überempfindlichkeit gegenüber den Zytostatika

- bei progressiver Erkrankung und/oder Fernmetastasen

2.3.2. Strahlentherapie

2.3.2.1. Perkutane Strahlentherapie

Die perkutane Strahlentherapie beginnt frühestens 3 und spätestens 6 Wochen nach Beendigung der Chemotherapie. Die Laborwerte müssen erneut den Einschlussbedingungen entsprechen.

Die perkutane Strahlentherapie erfolgt nach Durchführung eines Planungs-CTs und Erstellung eines 3-D-Bestrahlungsplanes mittels Linearbeschleuniger (6 - 25 MeV). Der Einsatz eines Telekobaltgerätes ist nur dann erlaubt, wenn die Kriterien des ICRU-Reports Nr. 50 exakt eingehalten werden können.

Zum Zielvolumen gehören die ehemalige Primärtumorregion, die Parametrien bis zur Beckenwand, die pelvinen Lymphknotenstationen sowie das obere Drittel der Vagina. Es wird die 4-Felder-Box-Technik unter Verwendung von Individualkollimatoren entsprechend der 3-D-Bestrahlungsplanung empfohlen.

Die Fraktionierung gestaltet sich folgendermaßen: Es wird einmal täglich, fünfmal in der Woche mit einer Einzeldosis von 1,8 Gy (Referenzpunkt) bestrahlt. Die Minimaldosis im Zielvolumen soll mindestens 95 %, maximal 107 % betragen, gemäß Dosisrichtlinien des ICRU-Reports Nr. 50. Die Gesamtdosis in Kombination mit der Brachytherapie soll bei 45,0 Gy liegen (Referenzpunkt).

Bei histologisch positiven paraaortalen Lymphknoten oder nicht durchgeführter paraaortaler Lymphonodektomie bei positiven pelvinen Lymphknoten kann zusätzlich eine paraaortale Bestrahlung erfolgen. Nach 3-D-gestützter Bestrahlungsplanung kann in Einzeldosen von 1,8 Gy (Referenzpunkt) eine Gesamtdosis von 45,0 Gy appliziert werden.

2.3.2.2. Brachytherapie

Die Brachytherapie wird innerhalb des perkutanen Therapieblocks mit 3 Fraktionen a 5,0 Gy in 0,5 cm Gewebetiefe als Afterloadingverfahren in High-dose-rate-Technik mit möglichst dicklumigen Applikator (Durchmesser mind. 3 - 4 cm) im Bereich des Scheidenstumpfes durchgeführt.

2.3.2.3. Abbruch der Strahlentherapie unter Weiterführung des Protokolls

Im Einzelnen:

- bei notwendiger Unterbrechung wegen hämatologischer Toxizität NCI-CTC Grad 4 von mehr als 14 Tagen
- bei wiederholter nichthämatologischer Toxizität NCI-CTC Grad 3 und dadurch bedingten Therapieunterbrechungen von mehr als 14 Tagen
- notwendiger Unterbrechung wegen anderer intolerabler Nebenwirkungen von mehr als 14 Tagen
- progressiver Erkrankung unter der Strahlentherapie

2.3.3. Supportive Therapie

2.3.3.1. Therapie der Leukopenie

Zur Therapie der Leukopenie erfolgt der Einsatz des Wachstumsfaktors sekundär. Bei Leukozytenwerten $\leq 1,5$ Gpt/l werden täglich $5 \mu\text{g/kg KG}$ Filgrastim s. c. (Neupogen[®] 30/48) appliziert. In einem vereinfachten Schema können Patientinnen mit einem Körpergewicht > 70 kg 1 x täglich 1 Ampulle Neupogen48 FS[®] s. c. und Patientinnen mit einem Körpergewicht < 70 kg 1 x täglich 1 Ampulle Neupogen 30 FS[®] s. c. erhalten. Bei Wiederanstieg der Leukozyten $> 1,5$ Gpt/l innerhalb von 24 h erfolgen keine weiteren Injektionen.

Filgrastim wird auch beim Auftreten von einem der folgenden Ereignisse angewendet: Fieber unklarer Genese ($> 38,5^\circ \text{C}$) und Auftreten von Infektion. Die Behandlung wird bei Verschwinden der Symptomatik beendet.

2.3.3.2. Therapie der Anämie

Bei Vorhandensein oder Abfall des Hb-Wertes vor oder während der Chemo-Radiotherapie auf $< 11,0$ g/dl ($< 6,8$ mmol/l) erfolgt unter Beachtung eventuell erforderlicher Dosismodifikationen (s. u.) die wöchentliche Behandlung mit Darbepoetin alfa (Aranesp[®]) bis zum Abschluss des Therapieblockes.

Wenn innerhalb von 4 Wochen der Hb-Wert nicht mindestens um 1 g/dl ($0,62$ mmol/l) angestiegen ist wird Darbepoetin alfa auf $4,5 \mu\text{g/kg/Woche}$ (300 Mikrogramm/Woche)

erhöht. Wenn trotz erhöhter Dosierung der Hb-Wert nach 8 Wochen nicht mindestens um 1 g/dl (0,62 mmol/l) angestiegen ist, erfolgt der Abbruch der Darbepoetin-Behandlung. Beim Anstieg des Hb-Wertes > 12 g/dl (7,44 mmol/l) erfolgt eine Dosisreduktion auf 2,25 µg/kg alle 2 Wochen. Wenn der Hb-Wert > 14,0 g/dl (8,68 mmol/l) ansteigt, wird die Therapie mit Darbepoetin abgebrochen. Bei einem erneuten Abfall des Hb-Wertes < 12,0 g/dl (7,44 mmol/l) wird erneut 2,25 µg/kg alle 2 Wochen behandelt. Die Tabelle 2.3.3.2. gibt einen Überblick über die Dosierung und Dosismodifikation.

Tab. 2.3.3.2.: Dosierung und Dosismodifikation bei der Therapie der Anämie

Hb-Wert	Applikation
< 11,0 g/dl (< 6,8 mmol/l)	1 x Darbepoetin alfa 150 Mikrogramm/ Woche
Hb-Anstieg < 1,0 g/dl (< 0,62 mmol/l in 4 Wochen)	1 x Darbepoetin alfa 300 Mikrogramm/ Woche
Hb-Anstieg < 1,0 g/dl (< 0,62 mmol/l) in 8 Wochen trotz Dosiserhöhung	Abbruch der Behandlung mit Darbepoetin alfa
12 – 14 g/dl (7,44 bis 8,68 mmol/l)	1 x Darbepoetin alfa 150 Mikrogramm/ 2 Wochen
> 14 g/dl (> 8,68 mmol/l)	Aussetzen der Behandlung bis Abfall des Hb-Wertes < 8,68 mmol/l, dann weiter wie bei 7,44 bis 8,68 mmol/l

Die Therapie eines potentiellen Eisenmangels gestaltet sich wie folgt: Parallel zum Darbepoetin alfa erhalten alle Patientinnen zur Gewährleistung eines ausgeglichenen Eisenhaushaltes täglich 200 mg orales Eisen (Fe²⁺). Das Präparat ist freigestellt.

Die Indikation zur Transfusion bleibt im Ermessen des Zentrums.

2.3.3.3. Antibiotika und Antimykotika

Bei Abfall der Leukozyten < 1 Gpt/l und/oder Fieber > 38,5 °C und/oder Zeichen einer Infektion erfolgt ohne Abwarten mikrobiologischer Befunde die Behandlung mit bakteriziden Antibiotika (empfohlen: Ampicillin plus Sulbactam plus Aminoglykoside) und mit Antimykotika (empfohlen: Fluconazol). Die Präparate sind freigestellt.

2.3.3.4. Antiemetika

Das Antiemetikum und seine Dosierung sind in der Prämedikation festgelegt. Die antiemetische Therapie kann bei anhaltender Nausea/Emesis mit oral wirksamen Substanzen fortgesetzt werden. Die Präparate sind insgesamt freigestellt.

2.4. Klinische Untersuchungen

Die Abbildung 2.4. zeigt die notwendigen klinischen Untersuchungen als Flussdiagramm im Verlauf der Studie.

	Basis- unter- suchung	Be- ginn 1. Z.**	Beginn 2. Z.	Beginn 3. Z.	Be- ginn 4. Z.	Beginn RT***	Ende der Behand- lung	Follow up (alle 3 Monate über 2 Jahre)
Anamnese, Zwischenan- amnese	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
körperliche Untersuchung, Blutdruck- messung	◆ ◆	◆ ◆	◆ ◆	◆ ◆	◆ ◆	◆ ◆	◆ ◆	◆ ◆
Röntgen-Thorax	◆							
EKG	◆							
Sonographie: Nieren und Leber	◆							
Kleines Blutbild	◆	◆*	◆*	◆*	◆*	◆	◆	◆
Serumchemie	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	
Errechnung der GFR	◆	◆	◆	◆	◆			
Karnofsky-Index	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Toxizität nach NCI-CTC		◆	◆	◆	◆	◆	◆	
Lebensqualität		◆	◆	◆	◆	◆	◆	

* Ab dem 8. bis mindestens 16. Tag nach Beginn des jeweiligen Chemotherapiezyklusses 2mal wöchentliche Bestimmung der Leukozyten und Thrombozyten., ** keine neue Datenerhebung, wenn Basisuntersuchung weniger als 14 Tage zurückliegt, *** während der Strahlentherapie 1 x wöchentlich kleines Blutbild

Abb. 2.4.: Flussdiagramm der klinischen Untersuchungen

2. 5. Dauer der Studienteilnahme

Das Ende der regulären Behandlung im Rahmen dieser Studie ist am Ende der Radiotherapie erreicht. Die Nachbeobachtungszeit beträgt 2 Jahre nach Abschluss der Therapie.

2.5.1. Abbruchkriterien und weiteres Vorgehen nach Ausscheiden

Im Einzelnen:

- Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses
- Auftreten von karzinomunabhängigen Erkrankungen, die eine protokollgerechte Behandlung verhindern
- anderweitige therapeutische Intervention, die eine protokollgerechte Behandlung verhindern
- andere signifikante Protokollverletzungen
- Kontaktverlust, Wechsel des behandelnden Arztes
- jede andere Situation, bei der nach Ansicht des Prüfarztes eine weitere Studienteilnahme nicht im besten Interesse der Patientin sein würde
- administrative Gründe

Sollte eine Patientin aus der Studie auszuschneiden, sind alle erforderlichen Schritte zu unternehmen, um eine abschließende Beurteilung des Erkrankungszustands und des Ansprechens der Therapie zu ermöglichen. Alle Informationen sollten auf den entsprechenden Dokumentationsbögen dokumentiert werden. Im Interesse einer Intention-to-treat-Analyse sollte der Patient dazu befragt werden, ob er im Rahmen der Therapienachsorge für eine Follow-up-Auswertung zur Verfügung steht.

Die weiteren Therapien insbesondere beim Auftreten von Rezidiven und Metastasen sind freigestellt.

2.6. Erhebungsinstrumente für diese Untersuchungen

2.6.1. Dokumentationsbögen

Die Basisdaten der Patientinnen, Ein- und Ausschlusskriterien sowie die Daten zur sequentiellen Radiochemotherapie mit entsprechenden Laborparametern und die Ergebnisse der Follow Up Untersuchungen werden in die für die Studie vorgesehenen Dokumentationsbögen eingetragen.

2.6.2. Ermittlung der Toxizität

Die Toxizität wird nach den NCI-CTC-Kriterien bestimmt und ebenfalls in die Studienbögen dokumentiert.

2.6.3. Ermittlung der Lebensqualität mittels QLQ C-30 (Version 2.0) nach EORTC

Der QLQ-C30 ist ein seit 1993 etablierter Fragebogen zur Selbstbeurteilung der Lebensqualität von Krebspatienten, insbesondere solcher, die in klinischen Studien Phase II und III behandelt werden. Der Fragebogen selbst wird ständig aktualisiert, so dass momentan die Version 3.0 aktuell ist (Stand: Dezember 2011).

Die in dieser Studie verwendete Version 2.0 beinhaltet 30 Fragen, diese werden in Funktions- und Symptomskalen sowie in den Global Health Score zusammengefasst. Die fünf Funktionsskalen sind: physische Funktionsfähigkeit, Rollenfunktionsfähigkeit, emotionale, kognitive und soziale Funktionsfähigkeit. Bei den auswertbaren Symptomen handelt es sich um Fatigue, Übelkeit/Erbrechen, Schmerz, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Obstipation, Diarrhoe und finanzielle Schwierigkeiten. Ein Gesamtbild von der Lebensqualität vermittelt der Global Health Score.

2.7. Statische Methoden

2.7.1. Fragestellung, Design und Fallzahl

Im Vordergrund steht die Prüfung auf Toxizität und Nebenwirkungen der Therapie. Für diese Prüfung ist die Aufnahme von 40 Patientinnen ist vorgesehen. Trotz des kurativen Ansatzes der Therapie sollen die intolerable Toxizität bzw. intolerablen Nebenwirkungen weniger als 20 % betragen. Beim High-risk-Endometriumkarzinom muss in Abhängigkeit von den einzelnen Prognosefaktoren innerhalb der ersten 2 Jahre mit 40 % Rezidiven bzw. Metastasen gerechnet werden. Das sekundäre Ziel ist die Senkung von Rezidiven und Metastasen durch die Chemo-Radiotherapie.

2.7.2. Auswertungskriterien und Studienabbruch

Die Studie wird abgebrochen, wenn

- > 20 % der Patientinnen die Studie wegen intolerabler Toxizität abbrechen mussten oder
- > 35 % Rezidive innerhalb von 2 Jahren auftreten oder
- neue Therapieschemata publiziert werden, die dem Studienregime eindeutig überlegen sind.

Wenn bei 17 Patientinnen kein Abbruch erfolgen musste, kann die Studie beendet werden.

2.7.3. Statistische Analyse

Die Datenerhebung erfolgt anhand von Dokumentationsbögen, in denen die Patientendaten in anonymisierter Form eingetragen werden. Nachfolgend werden die Daten in das Computerprogramm „Statistical Package for the Social Science“ (SPSS 17.0 für Windows) eingegeben und mit diesem analysiert.

Je nach Qualität der Daten wurden die Häufigkeiten (N), entsprechende Prozentwerte (%), Mediane (M) und Standardabweichungen (SD) sowie Ranges berechnet und angegeben.

Die Analyse des progressionsfreien Überlebens sowie des Gesamtüberlebens erfolgte mittels der Kaplan-Meier-Methode einschließlich der zugehörigen Überlebensfunktion.