

### 3. ERGEBNISSE

#### 3.1. Demographische Charakteristika und Behandlungsprofil der Studienpopulation

Im Zeitraum vom Dezember 2004 bis zum Mai 2008 konnten wir 35 Patientinnen in die Studie einschließen. Ursprünglich war für diese Studie der Einschluss von 40 Patientinnen geplant, allerdings mussten drei Frauen aufgrund einer Fernmetastasierung wieder ausgeschlossen werden.

Aus der Tabelle 3.1.1. ist ersichtlich in welchen Studienzentren die Patientinnen behandelt worden sind. Die Patientin aus dem Vivantes Klinikum Hellersdorf wechselte die Betreuung und wurde im DRK Klinikum Berlin Köpenick weiter therapiert und nachbeobachtet.

Das mediane Alter betrug 65 Jahre mit einem Range von 49 bis 73. Aufgrund der Datenlage war es uns möglich in 23 Fällen den BMI zu berechnen, der Median lag bei 26,99 (Range 18,14 bis 52,34). Die Diagnose endometrioides Endometriumkarzinom wurde in unserer Population im überwiegenden Teil der Fälle gestellt.

Die Tabelle 3.1.2. gibt einen Überblick über die demographischen Charakteristika der Studienteilnehmerinnen.

**Tab. 3.1.1.:** Übersicht der Patientinnen und Zentren (35 Patientinnen)

<b>Zentrum</b>	<b>Patientenzahl</b>
UFK HGW	15
Charite Berlin	9
Sana KH Bergen	1
1. UFK München	5
Vivantes Hellerdorf/DRK Köpenick	1
KKH Belzig	1
KH Zwickau	1
Südstadt Klinikum Rostock	2

**Tab. 3.1.2.:** Demographische Charakteristika

<b>Anzahl der Patientinnen</b>	<b>35</b>
<b>Medianes Alter (SD; Range)</b>	<b>65,0 (6,46; 49 - 73)</b>
<b>Medianer BMI (SD; Range)</b>	<b>26,99 (8,36; 18,14 – 52,34)</b>
(N = 23)	
<b>Histologie</b>	
Endometrioid (%)	20 (85,7)
Adenosquamös (%)	2 (5,7)
Papillär-serös (%)	2 (5,7)
Andere (%)	1 (2,9)
<b>Differenzierungsgrad</b>	
Grad 1 (%)	3 (8,6)
Grad 2 (%)	16 (45,7)
Grad 3 (%)	16 (45,7)
<b>Hormonrezeptor ER</b>	
ER positiv (%)	7 (20,0)
ER negativ (%)	4 (11,4)
Unbekannt (%)	24 (68,6)
<b>Hormonrezeptor PR</b>	
PR positiv (%)	6 (17,1)
PR negativ (%)	6 (17,1)
Unbekannt (%)	24 (68,6)
<b>Lymphgefäßinvasion</b>	
L0 (%)	11 (31,4)
L1 (%)	24 (68,6)
<b>Blutgefäßinvasion</b>	
V0 (%)	27 (77,1)
V1 (%)	8 (22,9)
<b>FIGO Stadium</b>	
IC (%)	9 (25,7)
IIA (%)	2 (5,7)
IIB (%)	5 (14,3)
IIIA (%)	3 (8,6)
IIIC (%)	16 (45,7)
<b>Pathologisches Stadium pT</b>	
pT1 (%)	11 (31,4)
pT2 (%)	10 (28,6)
pT3 (%)	14 (40,0)
<b>Pathologisches Stadium pN</b>	
pN0 (%)	9 (25,7)
pN1 (%)	26 (74,3)
<b>Tumordurchmesser &gt; 2cm (%)</b>	<b>29 (82,9)</b>

Das genaue Risikoprofil unserer Studienpopulation ist aus der Tabelle 3.1.3. ersichtlich, wobei das Risiko Histologie ein nichtendometrioides Endometriumkarzinom beinhaltet und das Risiko >2cm einen Tumordurchmesser über zwei Zentimeter meint.

**Tab. 3.1.3.:** Risikoprofil der Studienpopulation (Rot: Patientinnen erlitten Rezidiv;  
Ausrufungszeichen: Patientinnen verstarben)

Patientin	IC	II	III	L1	V1	G3	Histo	>2cm
1	-	+	-	-	-	-	-	+
2	+	-	-	+	+	+	+	+
3	-	-	+	-	+	+	+	-
4	-	+	-	+	+	+	+	+
5	+	-	-	+	-	+	-	+
6	+	-	-	+	+	+	+	+
7	-	-	+	+	-	-	-	+
8	-	+	-	-	-	+	-	+
9	-	-	+	+	-	+	-	+
10	-	-	+	+	-	-	-	+
11	+	-	-	-	-	-	-	+
12	-	-	+	+	-	-	-	+
13	-	-	+	+	-	-	-	+
14	+	-	-	-	-	+	-	+
15 !	-	+	-	+	-	+	-	+
16	+	-	-	+	-	-	-	-
17	-	-	+	+	-	-	-	-
18	-	-	+	+	-	-	-	+
19	-	+	-	-	-	-	-	+
20	+	-	-	-	-	-	-	+
21 !	-	-	+	+	-	+	-	+
22 !	+	-	-	-	-	-	-	+
23 !	-	-	+	+	-	+	-	+
24	-	-	+	+	-	-	-	+
25	+	-	-	-	-	-	+	-
26 !	-	-	+	+	-	-	-	+
27	-	-	+	+	+	-	-	+
28	-	-	+	+	-	+	-	+
29 !	-	-	+	+	-	+	-	+
30	-	-	+	+	-	+	-	+
31	-	-	+	-	-	-	-	+
32	-	-	+	+	+	-	-	+
33	-	+	-	+	+	-	-	+
34	-	+	-	+	-	+	-	+
35	-	-	+	+	-	-	+	+

Im Vorfeld der adjuvanten Therapie stand die Operation mit Hysterektomie mit bilateraler Adnexektomie oder Hysterektomie mit bilateraler Adnexektomie mit pelviner (und paraaortaler) Lymphonodektomie und positiven Lymphknoten. Eine pelvine Lymphonodektomie wurde bei 25 Patientinnen durchgeführt, eine Paraaortale dagegen nur bei 20 Studienteilnehmerinnen. Von den paraaortalen Lymphknoten wurden 14,5 (Range 3 – 56) untersucht und 1,0 Lymphknoten (Range 0 – 6) war im Median befallen.

Der mediane Abstand zwischen Operation und systemischer Therapie betrug 35,0 Tage (Range 12 – 84 Tage).

Alle 35 Patientinnen erhielten vier Zyklen mit Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> und Carboplatin AUC 5. In 11 Fällen kam es zu einer Zyklusverschiebung, drei davon aufgrund von hämatologischer Toxizität. In diesen drei Fällen handelte es sich ausschließlich um Leukopenien. In der ersten Situation handelte es sich um eine Leukopenie NCI Grad II mit einer Verschiebung um neun Tage und in den beiden verbleibenden Fällen trat ein NCI Grad III auf, so dass die Chemotherapie einmal um einen und das andere Mal um drei Tage verschoben werden musste.

Tabelle 3.1.4. gibt einen Überblick über die Chemotherapie einschließlich der verabreichten Supportivtherapie.

**Tab. 3.1.4:** Chemotherapieprofil

<b>Mediane absolute Gesamtdosis Taxol (SD; Range) in mg</b>	<b>1244,0 (118,89; 1010 – 1456)</b>
<b>Mediane absolute Gesamtdosis Carboplatin (SD; Range) in mg</b>	<b>2010,0 (373,72; 1524 – 3120)</b>
<b>Supportivtherapie aus 140 Zyklen</b>	<b>Anzahl N (%)</b>
Orales Eisenpräparat	8 (5,88)
Erythropoetin (Darbepoetin alfa)	7 (5,15)
G-CSF (Filgastrim)	4 (2,94)
Erythrozytenkonzentrat	4 (2,94)
Thrombozytenkonzentrat	0 (0)

Zwischen Chemotherapie und Radiatio vergingen im Median 29,0 Tage (Range 1 – 56 Tage).

Drei Patientinnen erhielten einen vaginal lokalen Strahlenboost, zwei von ihnen mit 5,0 Gy und eine mit 15,0 Gy. Lediglich in einem Fall wurde eine paraaortale Radiatio mit einer Gesamtdosis von 45,0 Gy durchgeführt. In keinem der Fälle war eine Supportivtherapie erforderlich.

Die Tabelle 3.1.5 bietet eine Übersicht über die Strahlentherapie, wobei die Einzeldosis der perkutan pelvinen Radiatio stets 1,8 Gy betrug.

**Tab. 3.1.5:** Strahlentherapieprofil

<b>Mediane Gesamtdosis Perkutan Pelvin (SD; Range) in Gy</b>	<b>45,0 (2,87; 41,4 – 50,4)</b>
<b>Mediane Gesamtdosis Brachytherapie (SD; Range) in Gy</b>	<b>15,0 (2,41; 10 – 15)</b>

## **3.2. Toxizitäten**

### **3.2.1. Hämatologische Toxizitäten**

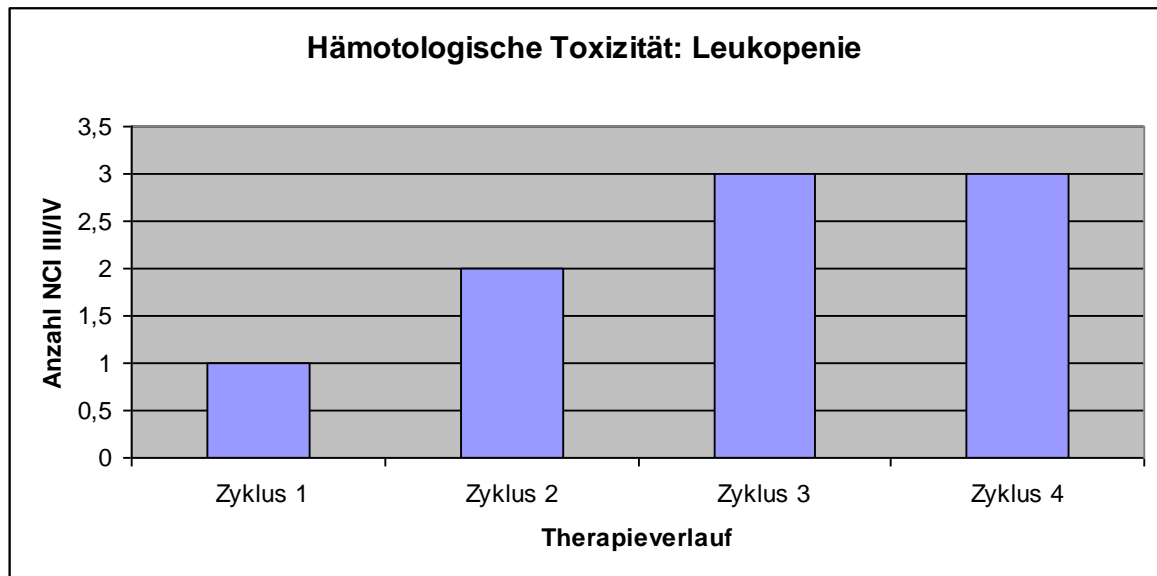
In der Studienpopulation sind die Anämie NCI Grad I und Leukopenie NCI Grad II die am häufigsten aufgetretenen Nebenwirkungen während der systemischen Therapie.

Tabelle 3.2.1.1. verschafft eine Übersicht über die hämatologischen Toxizitäten unter der Chemotherapie.

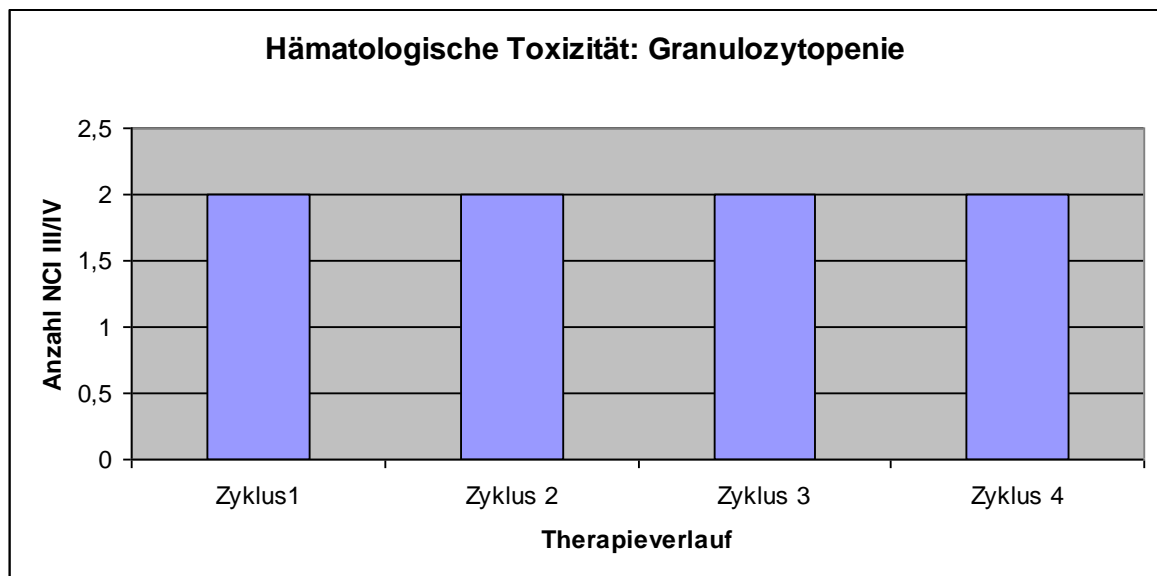
**Tab. 3.2.1.1.:** Überblick hämatologische Toxizitäten gesamte Chemotherapie N (%)

	<b>NCI I n (%)</b>	<b>NCI II n(%)</b>	<b>NCI III n(%)</b>	<b>NCI IV n(%)</b>
<b>Thrombozytopenie</b>	7 (5,15)	1 (0,74)	<b>0 (0)</b>	<b>0 (0)</b>
<b>Leukozytopenie</b>	19 (13,97)	29 (21,32)	<b>9 (6,62)</b>	<b>0 (0)</b>
<b>Granulozytopenie</b>	5 (3,38)	7 (5,15)	<b>6 (4,41)</b>	<b>2 (1,47)</b>
<b>Anämie</b>	29 (21,32)	3 (2,21)	<b>0 (0)</b>	<b>0 (0)</b>

Schwere hämatologische Toxizitäten NCI Grad III/IV waren vor allem bei den Leukozyten und Granulozyten auffällig (Abbildung 3.2.1.1. und Abbildung 3.2.1.2.).



**Abb. 3.2.1.1.:** Auftreten von Leukopenien NCI Grad III/IV N



**Abb. 3.2.1.2.:** Auftreten von Granulozytopenien NCI Grad III/IV N

Unter der Strahlentherapie war die Leukopenie NCI Grad I die häufigste Nebenwirkung. Einen Überblick über die hämatologischen Toxizitäten während der Radiatio verschafft Tabelle 3.2.1.2..

**Tab. 3.2.1.2.:** Überblick hämatologische Toxizitäten gesamte Strahlentherapie N

	<b>NCI I</b>	<b>NCI II</b>	<b>NCI III</b>	<b>NCI IV</b>
	<b>n</b>	<b>n</b>	<b>n</b>	<b>n</b>
<b>Thrombozytopenie</b>	0	0	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Leukopenie</b>	16	6	<b>1</b>	<b>0</b>
<b>Granulozytopenie</b>	1	0	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Anämie</b>	4	2	<b>0</b>	<b>0</b>

Während der gesamten adjuvanten Therapie kam es weder zu Todesfällen noch zu einer Sepsis.

### **3.2.2. Nicht-Hämatologische Toxizitäten**

Während 140 Zyklen systemischer Therapie sind unter den leichten Toxizitäten NCI Grad I und II vor allem Übelkeit, Obstipation, Parästhesien und die Alopezie zu nennen. Außerdem zeigte sich ein leichter Abfall des Karnofski-Indexes.

Die Alopezie ist mit deutlichem Abstand die am häufigsten aufgetretene schwere Nebenwirkung (NCI Grad III/IV) in unserer Studienpopulation.

Tabelle 3.2.2.1. gibt einen Überblick über das Auftreten von nicht-hämatologischen Nebenwirkungen während der Chemotherapie.

**Tab. 3.2.2.1.:** Auftreten nicht-hämatologischer Toxizitäten in 140 Zyklen Chemotherapie

	n (%)			
	NCI I n(%)	NCI II n(%)	NCI III n(%)	NCI IV n(%)
<b>GI-trakt:</b>				
Übelkeit	37 (27,21)	8 (5,88)	0 (0)	0 (0)
Erbrechen	11 (8,09)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Diarrhoe	11 (8,09)	3 (2,21)	0 (0)	0 (0)
Stomatitis	13 (9,56)	2 (1,47)	0 (0)	0 (0)
Obstipation	25 (18,38)	12 (8,82)	1 (0,74)	0 (0)
Mukositis	13 (9,56)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<b>Niere/Blase:</b>				
Kreatinin	2 (1,47)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hämaturie	2 (0,74)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<b>Leber:</b>				
Bilirubin	0 (0)	2 (1,47)	0 (0)	0 (0)
Transaminasen	8 (5,88)	0 (0)	1 (0,74)	0 (0)
AP	4 (2,94)	1 (0,74)	0 (0)	0 (0)
<b>Lunge/Herz:</b>				
Lungenfunktion	1 (0,74)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Arrhythmie	0 (0)	0 (0)	4 (2,94)	0 (0)
Herzfunktion	0 (0)	0 (0)	1 (0,74)	0 (0)
Ischämie	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<b>Fieber/Infektion:</b>				
Körpertemperatur	3 (2,21)	1 (0,74)	0 (0)	0 (0)
Infektion	6 (4,41)	1 (0,74)	1 (0,74)	0 (0)
Myalgie	9 (6,62)	1 (0,74)	1 (0,74)	0 (0)
<b>Nervensystem :</b>				
Sensorium	41 (30,15)	10 (7,35)	0 (0)	0 (0)
Motorik	16 (11,76)	2 (1,47)	1 (0,74)	0 (0)
Bewusstsein	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Koordination	3 (2,21)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Gemütslage	14 (10,29)	1 (0,74)	0 (0)	0 (0)
Verhaltensänderung	4 (2,94)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Vertigo	6 (4,41)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Schlafstörung	13 (9,56)	4 (2,94)	1 (0,74)	0 (0)
Schmerzen	26 (19,12)	9 (6,62)	3 (2,21)	0 (0)
<b>Haut/Allergie:</b>				
Haut lokal	4 (2,94)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Unterhaut lokal	4 (2,94)	1 (0,74)	0 (0)	0 (0)
Epidermis				
systemisch	1 (0,74)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Allergie	3 (2,21)	0 (0)	0 (0)	1 (0,74)
Alopezie	17 (12,50)	29 (21,32)	59 (43,38)	2 (1,47)
<b>Karnofski-Index:</b>				
	44 (32,35)	0 (0)	2 (1,47)	0 (0)



Ein ähnliches Bild zeigte sich während der Radiatio. Bei den leichten Nebenwirkungen (NCI Grad I/II) sind wieder die Parästhesien und Alopezie zu nennen. Des Weiteren traten in dieser Situation vermehrt Diarrhoen und eine Verschlechterung der Gemütslage auf.

Bei den schweren Toxizitäten (NCI Grad III/IV) ist die Alopezie erneut die am häufigsten aufgetretene Nebenwirkung.

Tabelle 3.2.2.2. zeigt die Häufigkeiten des Auftretens nicht-hämatologischer Toxizitäten während der Strahlentherapie.

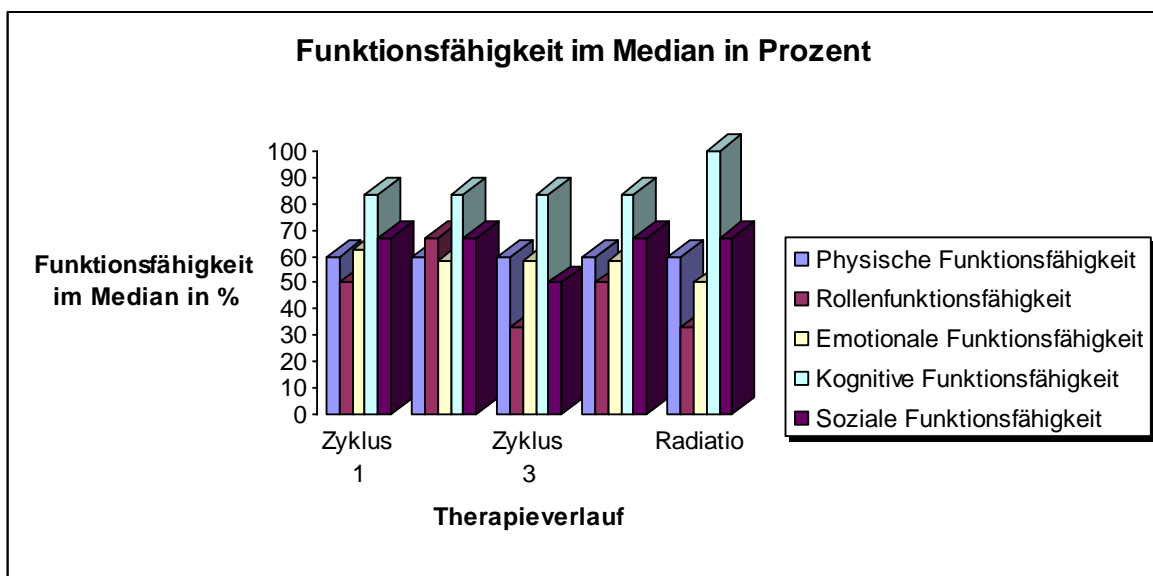
**Tab. 3.2.2.2.:** Auftreten nicht-hämatologischer Toxizitäten unter der Strahlentherapie n

	NCI I n	NCI II n	NCI III n	NCI IV n
<b>GI-trakt:</b>				
Übelkeit	1	1	1	0
Erbrechen	0	1	0	0
Diarrhoe	3	6	0	1
Stomatitis	0	0	0	0
Obstipation	0	3	0	0
Mukositis	0	0	0	0
<b>Niere/Blase:</b>				
Kreatinin	0	0	0	0
Hämaturie	1	0	0	0
<b>Leber:</b>				
Bilirubin	0	0	0	0
Transaminasen	0	0	0	0
AP	0	0	0	0
<b>Lunge/Herz:</b>				
Lungenfunktion	0	0	0	0
Arrhythmie	0	0	0	0
Herzfunktion	0	0	0	0
Ischämie	0	0	0	0
<b>Fieber/Infektion:</b>				
Körpertemperatur	0	0	0	0
Infektion	1	0	0	0
Myalgie	1	0	0	0
<b>Nervensystem:</b>				
Sensorium	5	3	0	0
Motorik	1	0	0	0
Bewusstsein	0	0	0	0
Koordination	1	0	0	0
Gemütslage	4	1	0	0
Verhaltensänderung	1	0	0	0
Vertigo	2	0	0	0
Schlafstörung	3	0	1	0
Schmerzen	2	2	1	0
<b>Haut/Allergie:</b>				
Haut lokal	0	0	0	0
Unterhaut lokal	1	0	0	0
Epidermis				
systemisch	0	0	0	0
Allergie	0	0	0	0
Alopezie	0	4	8	0
<b>Karnofski-Index:</b>				
	6	1	0	0

### 3.3. Lebensqualität

Zur Beurteilung der Lebensqualität während der Therapie werteten wir den QLQ-C30 aus. Die Compliance zur Bearbeitung dieses Selbstbeurteilungsbogens lässt sich wie folgt beschreiben: nach dem ersten Zyklus füllten ihn 20 Patientinnen aus, nach dem Zweiten 18, nach dem Dritten 17, nach dem Vierten 16 und nach der Strahlentherapie 9.

Die Abbildung 3.3.1. zeigt die Funktionsfähigkeit der Probandinnen im Median in Prozent (Funktionelle Scores des QLQ-C30).



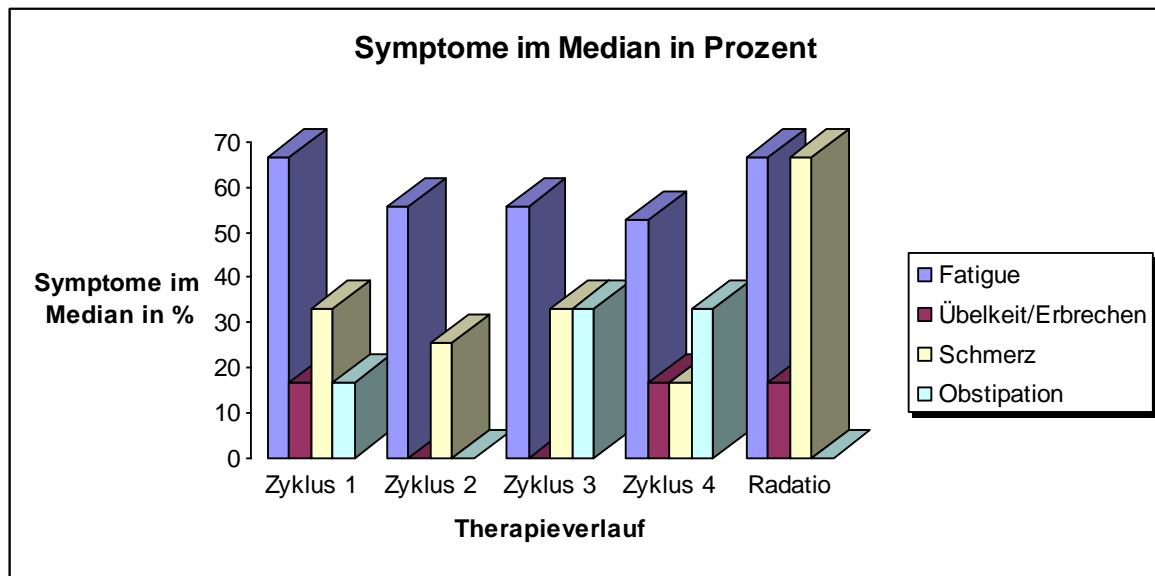
**Abb. 3.3.1.:** Funktionsfähigkeit im während des Therapieverlaufes

Die auftretenden Symptome zeigt Tabelle 3.3.1.

**Tab. 3.3.1.:** Symptome im Median in Prozent (Symptom Scores des QLQ-C30)

<b>Symptom Scores</b>	<b>Chemo Zyklus 1 n = 20</b>	<b>Chemo Zyklus 2 n = 18</b>	<b>Chemo Zyklus 3 n = 17</b>	<b>Chemo Zyklus 4 n = 16</b>	<b>Strahlentherapie n = 9</b>
Fatigue	66,7	55,6	55,6	52,8	66,7
Übelkeit/ Erbrechen	16,7	0	0	16,7	16,7
Schmerz	33,3	25,6	33,3	16,7	66,7
Dyspnoe	0	0	33,3	33,3	33,3
Schlaflosigkeit	33,3	66,7	66,7	33,3	33,3
Appetitverlust	16,7	0	0	0	33,3
Obstipation	16,7	0	33,3	33,3	0
Diarrhoe	0	0	0	0	33,3
Finanzielle Schwierigkeiten	0	33,3	33,3	0	33,3

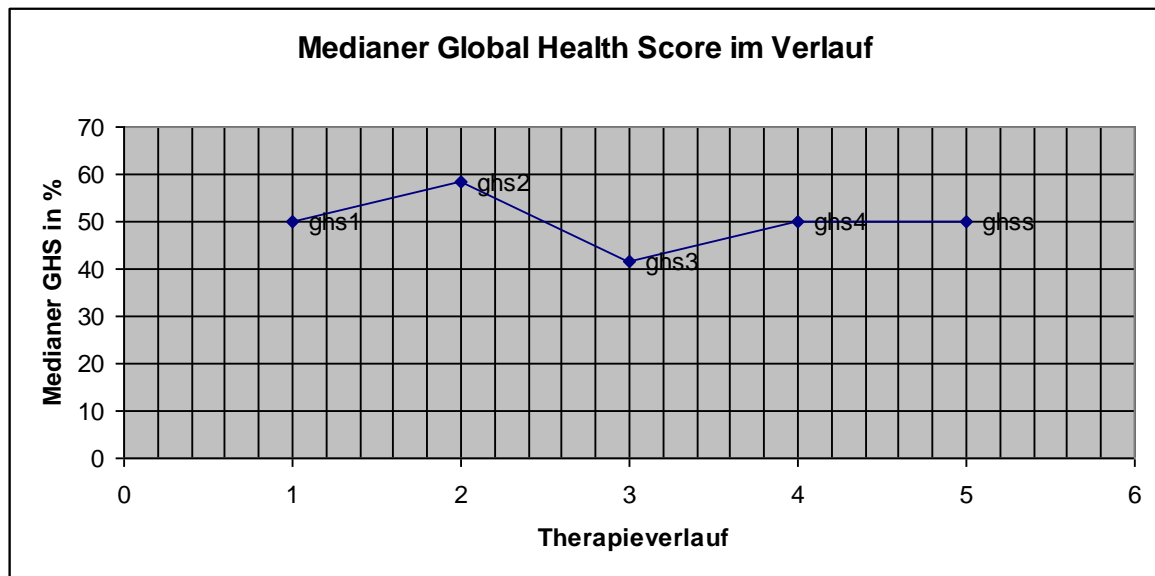
Besonders auffällig waren die Symptome Fatigue, Übelkeit/Erbrechen, Schmerz und Obstipation, deshalb sind diese in Abbildung 3.3.2. im Therapieverlauf graphisch dargestellt.



**Abb. 3.3.2.:** Symptome während des Therapieverlaufes

Zur Beurteilung des Gesamtbildes Lebensqualität wird der Global Health Score in Prozent verwendet.

Die Abbildung 3.3.3. zeigt den Verlauf des Global Health Scores mit Fortschreiten der Therapie.



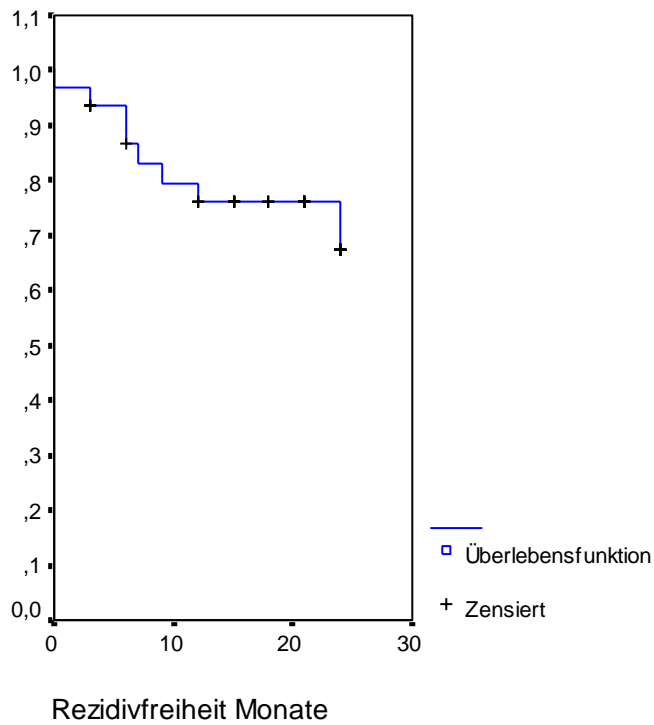
**Abb. 3.3.3.:** Medianer Global Health Score im Therapieverlauf (ghs1 = nach Zyklus 1, ghs2 = nach Zyklus 2, ghs3 = nach Zyklus 3, ghs4 = nach Zyklus 4, ghss = nach Strahlentherapie)

### 3.4. Rezidive und Überleben

Die mediane Nachbeobachtungszeit beträgt 21 Monate mit einem Range von 0 bis 24 Monaten. Zwei der Patientinnen sind „Lost to Follow Up“.

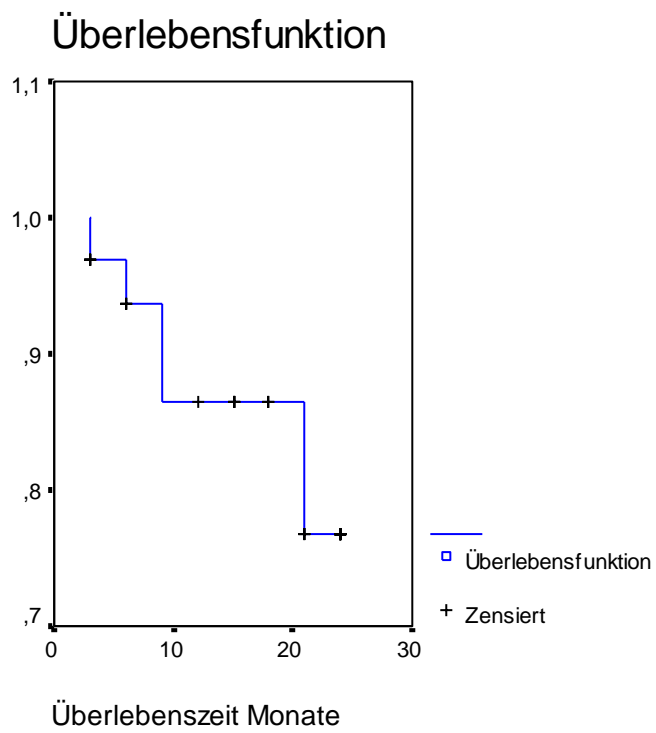
In diesem Zeitraum kam es zu acht Rezidiven (22,87%), wobei sechs dieser Patientinnen ihrem Tumorleiden erlagen (17,14%). Dabei ist in sechs Fällen der Ort des Rezidives unbekannt. In einem Fall kam es zu einem loko-regionalem Rezidiv, diese Patientin wurde nochmals bestrahlt. Des Weiteren wurde erlitt eine Patientin eine Fernmetastasierung, sie wurde drei weiteren Zyklen Chemotherapie zugeführt.

Abbildung 3.4.1. zeigt das progressionsfreie Überleben als Überlebensfunktion (Kaplan-Meier-Methode) dargestellt. Das mediane rezidivfreie Überleben beträgt 18 Monate.



**Abb. 3.4.1.:** Progressionsfreies Überleben nach Kaplan-Meier-Methode

Abbildung 3.4.2. zeigt die Überlebensfunktion der Studienpopulation nach der Kaplan-Meier-Methode.



**Abb. 3.4.2.:** Überlebensfunktion nach Kaplan-Meier-Methode