

## **4. DISKUSSION**

### **4.1. Charakterisierung und Therapieprofil der Studienpopulation**

#### **4.1.1. Patientinnen**

Das mediane Alter der Patientinnen beträgt 65 Jahre. Dies entspricht den Angaben in der Literatur, dass das Endometriumkarzinom eine Erkrankung der älteren Frau ist und einen Altersgipfel zwischen 55 und 70 Jahren aufweist (van de Poll-Franse et al., 2007).

Bezüglich des BMI können wir nur begrenzte Aussagen treffen, da es uns in unserer Population nur möglich war, diesen in 23 Fällen zu berechnen. Er beträgt im Median 26,99. Zusätzlich weist der BMI in unserem Fall eine sehr große Streuung auf, mit einem Range von 18,14 bis 52,34. Deshalb können wir in unserer Studie nicht bestätigen, dass die Mehrzahl an Patientinnen einen erhöhten BMI aufweist, wie bereits gezeigt werden konnte (Modesitt et al., 2007).

Weitere Risikofaktoren, wie die arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus, wurden in dieser Studie nicht erhoben.

Im überwiegenden Teil der Fälle zeigte sich histologisch ein endometrioides Endometriumkarzinom (85,7%). Dies entspricht zwar der Tatsache, dass dies insgesamt der häufigste histologische Typ ist, aber gerade in Studien zur adjuvanten Therapie des High-risk-Karzinoms oder bei fortgeschrittenem Endometriumkarzinom sind seröse bzw. serös-papilläre Karzinome am häufigsten (Fields et al., 2008; Lupe et al., 2009). Serös-papilläre Karzinome fanden wir bei unseren Patientinnen bei lediglich 5,7%.

In über der Hälfte der Fälle handelt es sich um fortgeschrittene Erkrankungen. 54,3% der Patientinnen hatten ein FIGO-Stadium III Karzinom. Folgende Risikofaktoren lagen in unserer Studienpopulation vor: Grading (G3 in 45,7% der Fälle), Lymphgefäßeinbruch (68,6% der Fälle), Lymphknotenbefall (74,3% der Fälle) sowie ein Tumordurchmesser über 2cm (82,9% der Fälle). Folglich handelt es sich um eine heterogene Gruppe von Patientinnen mit High-risk-Endometriumkarzinom. Dies schränkt die Vergleichbarkeit mit Studien zur adjuvanten Therapie mit Radiochemotherapie ein. Zum einen wird oft das fortgeschrittene Endometriumkarzinom als Studienobjekt gewählt, zum anderen machen in der High-risk-Situation serös-papilläre Karzinome den größten Anteil in der Population aus (Fields et al., 2008; Lupe et al., 2009; Alektiar et al 2009; McMeekin et al., 2009).

Der Hormonrezeptorstatus des Tumorgewebes wurde in 68,6% der Fälle nicht erhoben. Hinsichtlich der Östrogenrezeptoren waren 20,0% des Tumorgewebes positiv und 11,4% negativ und bei den Progesteronrezeptoren 17,1% positiv sowie 17,1% negativ.

#### **4.1.2. Therapie**

Als primäre Therapie wurde bei unseren Patientinnen eine Operation wie im Studienprotokoll durchgeführt. Allerdings war eine paraaortale Lymphonodektomie nicht obligat. Diese wurde nur bei 20 Patientinnen (57,14%) durchgeführt. Kritisch betrachtet sollte nach den neuesten Erkenntnissen eine pelvine und paraaortale Lymphonodektomie als Standard praktiziert werden. Zwar hat diese Operation keinen therapeutischen Effekt, aber sie ist für das Staging und die Identifizierung als High-risk-Erkrankung unerlässlich (Blake et al., 2009; Barton et al., 2009).

Anzumerken ist, dass aktuell die prognostische Rolle der systematischen pelvinen und paraaortalen Lymphonodektomie in einer prospektiven multizentrischen Studie (AGO ECLAT) weiter untersucht wird. Ebenfalls läuft eine Studie zu dieser Problematik an der MAYO Klinik in den USA (Mirza et al., 2010).

Nach der Primärtherapie erfolgte die systemische Therapie mit vier Zyklen Carboplatin AUC 5 und Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> im dreiwöchigen Intervall. Im Median vergingen zwischen den beiden Behandlungen 35,0 Tage. Die Streuung war sehr groß, das Maximum betrug 84 Tage. Daher ist anmerken, dass das Studienprotokoll nicht in allen Fällen eingehalten worden ist. Hier war ein Maximum von 42 Tagen vorgesehen. Der Median liegt in der vorgegebenen Zeit.

Zwischen den Zyklen sollten laut Protokoll drei Wochen vergehen.

In unserer Studienpopulation kam es zu 11 Zyklusverschiebungen. Die Längste dieser Verschiebungen dauerte neun Tage.

Im Vergleich mit anderen Studien zur Radiochemotherapie bei Endometriumkarzinomen zeigt sich, dass selbst wenn die gleichen Substanzklassen zur Anwendung kommen, der Dosierungs- und Applikationsmodus verschieden ist oder zwischen den systemischen Therapiezyklen eine Bestrahlung zwischengeschaltet ist (Fields et al., 2008; Lupe et al. 2009). Daraus resultiert, dass eine direkte Vergleichbarkeit nicht gegeben ist.

Im Rahmen der Studie wurden insgesamt 140 Zyklen der systemischen Therapie appliziert - mit einer medianen absoluten Dosis Taxol von 1244,0 mg und einer medianen absoluten Dosis Carboplatin von 2010,0 mg.

Bezüglich der supportiven Therapie wurde in der Studienpopulation in acht Fällen ein orales Eisenpräparat, in sieben Fällen Erythropoetin und in vier Fällen G-CSF verabreicht. Vergleichende Aussagen sind hier schwer zu treffen, da zum Beispiel in einer relevanten Phase-II-Studie Daten zur supportiven Therapie vernachlässigt worden sind (Fields et al., 2008). Die Transfusion von Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten lag im Ermessen des Studienzentrums. Während der Chemotherapie bekamen zwei Patientinnen jeweils zwei Erythrozytenkonzentrate verabreicht.

Insgesamt war die Anwendung von supportiven Therapien in unserer Studienpopulation akzeptabel.

Nach der Chemotherapie folgte die Radiatio, es vergingen im Median 29 Tage zwischen den beiden Behandlungsformen.

Laut dem Protokoll der Studie war eine perkutan pelvine Radiatio in Kombination mit einer Brachytherapie des Vaginalstumpfes geplant. Alle eingeschlossenen 35 Patientinnen erhielten eine mediane Strahlendosis von 45,0 Gy bei der perkutan pelvinen Radiatio. Die Einzeldosen betragen jeweils stets 1,8 Gy. Die mediane Dosis der Brachytherapie beträgt 15,0 Gy. Drei Studienteilnehmerinnen erhielten zusätzlich einen vaginal lokalen Strahlenboost und in einem Fall wurde eine paraaortale Radiatio mit 45,0 Gy durchgeführt. Eine Vergleichbarkeit mit Studien zur adjuvanten Radiochemotherapie bei Endometriumkarzinomen ist auch hier nur eingeschränkt möglich, da entweder eine perkutan pelvine Radiatio oder eine Brachytherapie durchgeführt wurde (Lupe et al., 2009; Alektiar et al., 2009; McMeekin et al., 2009; Fields et al., 2008). Vor dem Hintergrund, dass in randomisierten Studien gezeigt werden konnte, dass eine Bestrahlung keinen Überlebensvorteil jedoch die lokale Kontrolle der Erkrankung erzielen kann, ist zu diskutieren, ob unser Therapieprotokoll nicht zu toxisch ist oder doch einen Überlebensvorteil bezüglich des progressionsfreien Überlebens bringt (Blake et al., 2009). Bei den geringen Effekten einer Radiatio könnte eine perkutan pelvine Bestrahlung oder eine Brachytherapie ausreichend sein, weil eine Erhöhung der Dosis eher eine Steigerung

der Toxizität bewirkt und die Vorteile dahinter zurückbleiben könnten. Die Bestrahlung induziert dabei vor allem Spättoxizitäten (Bolukbasi et al., 2008). Allerdings ist eine Aussage mit unserem Studienprotoll bezüglich dieser Problematik nicht möglich.

Eine supportive Therapie war in unserer Studienpopulation unter der Bestrahlung nicht erforderlich.

## **4.2. Toxizitäten**

### **4.2.1. Chemotherapie**

#### **4.2.1.1. Hämatologische Toxizitäten**

Von den leichten hämatologischen Nebenwirkungen sind in unserer Studienpopulation vor allem die Anämie NCI Grad I und die Leukopenie NCI Grad II zu nennen. Bei den schweren Toxizitäten (NCI Grad III/IV) ist die Leukopenie, insbesondere die Granulozytopenie, zu erwähnen. Nach dem dritten und vierten Zyklus der Chemotherapie war die Leukopenie am häufigsten.

Unsere Ergebnisse stimmen im Wesentlichen mit denen aus anderen Studien mit Carboplatin/Paclitaxel beim Endometriumkarzinom überein. So betonten Shimada et al. in ihrer Phase-I-Studie mit Carboplatin/Paclitaxel/Doxorubicin beim Endometriumkarzinom, dass die Grad III/IV Neutropenie bei den hämatologischen Nebenwirkungen im Vordergrund stand. Genau wie in unserer Population traten hier keine Anämien und Thrombozytopenien NCI Grad III/IV auf (Shimada et al., 2007). Granulopoese- und erythropoese-stimulierende Faktoren waren laut Studienprotokoll als supportive Therapie vorgesehen.

In einer anderen Phase-II-Studie zur Radiochemotherapie beim Endometriumkarzinom kam es in 42% aller Zyklen der Chemotherapie mit Platin/Paclitaxel zur NCI Grad III/IV Neutropenie, bei der Anämie waren es lediglich 3% sowie 1% bei der Thrombozytopenie. Insgesamt kam es zu 6 Zyklusverschiebungen aufgrund der Neutropenie (Fields et al., 2008). Alle 11 Zyklusverschiebungen in unserer Population waren ausschließlich durch Leukopenien verursacht.

Auch Lupe et al fanden in ihrer Studie zur adjuvanten Radiochemotherapie beim fortgeschrittenen Endometriumkarzinom die Situation vor, dass die NCI Grad III/IV Neutropenie die häufigste hämatologische Toxizität darstellte (Lupe et al., 2009).

Insgesamt wird dieses Chemotherapieregimen gut toleriert (Alektiar et al., 2009; Sovak et al., 2007).

Schlussfolgernd weist Carboplatin/Paclitaxel ein moderates Toxizitätsprofil bezüglich der hämatologischen Nebenwirkungen auf. Auch in unserer Studie ist die Leukopenie die wichtigste Nebenwirkung und Therapieverschiebungen können notwendig werden. G-CSF ist dabei eine gute und notwendige Therapiemöglichkeit dieser Toxizität (Shimada et al., 2007).

#### **4.2.1.2. Nicht-hämatologische Toxizitäten**

In unserer Studienpopulation sind von den leichten Toxizitäten NCI Grad I/II vor allem Übelkeit, Obstipation, Parästhesien und Alopezie zu nennen. Bei den schweren Nebenwirkungen NCI Grad III/IV war die Alopezie mit Abstand am häufigsten.

Ein anderes Nebenwirkungsspektrum zeigte sich in einer Phase-I-Studie. Dort standen vor allem leichte Toxizitäten NCI Grad I/II, wie Fieber, Nausea, Myalgie/Athralgie und Neuropathie, im Vordergrund (Shimada et al., 2007).

Insgesamt wird bei dem Therapieschema Carboplatin/Paclitaxel die Neurotoxizität als Hauptproblem angesehen (Sovak et al., 2007). So war auch in einer Therapiestudie zur Radiochemotherapie beim Endometriumkarzinom die Polyneuropathie die wesentliche Nebenwirkung (Lupe et al., 2009). Diese Tatsache konnten wir bei unseren Probandinnen nicht bestätigen, gerade bezüglich des Sensoriums traten keine schweren Toxizitäten auf.

Doch das Spektrum der nicht-hämatologischen Toxizitäten ist weitgefasst, so können auch Diarrhoen ein Hauptproblem darstellen (Fields et al., 2008).

Schlussfolgernd ist die Chemotherapie innerhalb unseres Therapieprotokolls hinsichtlich der nicht-hämatologischen Toxizitäten gut verträglich.

## **4.2.2. Radiatio**

### **4.2.2.1. Hämatologische Toxizitäten**

Während der Radiatio war die NCI Grad I Leukopenie die häufigste Nebenwirkung. Eine schwere Toxizität trat lediglich in einem Fall als NCI Grad III Leukopenie bei unseren Patientinnen auf. Diese Patientin wurde mit G-CSF stimuliert und die Bestrahlung in der laut Studienprotokoll vorgegebenen Zeit verschoben.

Bei der Bestrahlung treten auch in anderen Studienpopulationen kaum Probleme auf. So konnten verschiedene Studien zur Radiatio beim Endometriumkarzinom zeigen, dass keine schweren Nebenwirkungen NCI Grad III/IV zu beobachten sind (Lin et al., 2007; Atahan et al., 2008; Lupe et al., 2009; McMeekin et al., 2009).

Allerdings sind nach der Radiatio Spättoxizitäten von großer Bedeutung, insbesondere nicht-hämatologische Nebenwirkungen (Lupe et al., 2009). Zu diesen chronischen Toxizitäten kann man in dieser Population nur eingeschränkte Aussagen treffen, da diese auf den Follow Up Bogen als offenes Feld zum Eintragen erhoben worden sind. Dabei wurde in dieser Studie kein Fall von hämatologischer Spättoxizität dokumentiert.

Zusammenfassend wurde von den Patientinnen die Radiatio in Hinblick auf hämatologische Toxizitäten gut vertragen. Lediglich in einem Fall trat eine schwere Nebenwirkung auf und auch supportive Therapien waren nicht notwendig.

### **4.2.2.2. Nicht-hämatologische Toxizitäten**

Bei den leichten Toxizitäten NCI Grad I/II traten in unserer Studienpopulation Parästhesien, Alopezie, Diarrhoen und eine Verschlechterung der Gemütslage am häufigsten auf. Bei den schweren Nebenwirkungen stand erneut die Alopezie im Vordergrund.

In den Studien zur adjuvanten Radiochemotherapie bei Endometriumkarzinomen zeigt sich ein vergleichbares Bild. In der Population von Atahan et al traten keine schweren Toxizitäten NCI Grad III/IV auf (Atahan et al., 2008). Bei Alektiar et al beendeten alle

Patientinnen die Radiatio, zusätzlich wurden keine schweren Nebenwirkungen (NCI Grad III und IV) beobachtet (Alektiar et al., 2009). In der Studienpopulation von McMeekin et al traten keine Grad IV akuten sowie keine Grad III und IV chronischen Toxizitäten auf (McMeekin et al., 2009).

Eine andere Beobachtung machten Lupe et al: In 9% der Fälle traten schwere Nebenwirkungen NCI Grad III/IV während der Radiatio auf. Interessanterweise sind auch Spättoxizitäten häufig, allerdings in leichterer Ausprägung mit NCI Grad I/II. Diese wurden in 12% der Fälle, vor allem in Form Zystitis und Proktitis, beschrieben (Lupe et al., 2009).

Zusammenfassend ist ebenfalls unsere Radiatio als gut verträglich zu bewerten. Hinsichtlich der Spättoxizitäten können wir nur eingeschränkte Aussagen machen. Laut unseren Follow Up Bögen gab es lediglich einen Fall von rezidivierenden Diarrhoen ohne Angabe von NCI Grad.

In nachfolgenden Studien sollten Spättoxizitäten genauer beobachtet werden, da sie einen wesentlichen Einflussfaktor auf die Lebensqualität der Patientinnen darstellen und damit Indikator für die Effektivität der Therapie sind (Pankins et al., 2007).

Des weiteren ist kritisch anzumerken, dass die Aussagen bezüglich der Toxizitäten in dieser Studienpopulation eingeschränkt sind, da bei 5 Patientinnen die Dokumentation auf den Toxizitätsbögen nur sehr spärlich erfolgte.

### **4.3. Lebensqualität der Patientinnen**

Daten zur Lebensqualität wurden mittels dem QLQ-C30-Fragebogen erhoben.

Die Compliancerate lag nach dem ersten Zyklus der Chemotherapie bei 20 Patientinnen (57,14%), nach dem zweiten Zyklus bei 18 (51,43%), nach dem Dritten bei 17 (48,57%), nach dem Vierten bei 16 (45,71%) sowie nach der Strahlentherapie bei 9 Patientinnen (25,71%).

Die Scores zu den Funktionsfähigkeiten schwankten während der Behandlung erheblich. Betrachtet man die gesamte Therapie ist die Rollenfunktionsfähigkeit am stärksten beeinträchtigt.

Wesentliche Symptome in unserer Studienpopulation sind Fatigue, Übelkeit/Erbrechen, Schmerz und Obstipation. Auch diese Symptome schwankten während des Therapieverlaufs. Fatigue und Schmerzen sind allerdings in der Bestrahlungsphase am deutlichsten ausgeprägt.

Da Fatigue eine häufige Nebenwirkung unter Chemotherapie und Bestrahlung ist, stellt sich die Frage nach dem Zusammenhang zur Anämie. Diese Daten kommen hier nicht zur Auswertung, sollten aber in künftigen Studien berücksichtigt werden.

Auskunft über das Gesamtbild der Lebensqualität gibt der Global Health Score. Dieser ist nach dem dritten Zyklus der Chemotherapie am niedrigsten und steigt dann wieder auf ein konstantes Niveau an. So liegt der Global Health Score nach dem vierten Zyklus der Chemotherapie und nach der Strahlentherapie bei 50%.

Schlussfolgernd kann man sagen, dass diese adjuvante Behandlung tolerabel ist. Außerdem sind die häufigsten Symptome einer supportiven Therapie zugänglich.

Doch es ist schwer unsere Ergebnisse weiter zu interpretieren und zu diskutieren, da es kaum Vergleichpopulationen gibt.

Obwohl der QLQ-C30 als Erhebungsinstrument in den meisten Therapiestudien in der gynäkologischen Onkologie zur Anwendung kommt, werden nur wenige Daten ausgewertet und vor allem publiziert (van de Poll-Franse et al., 2007). Ein weiteres Problem sind niedrige Complianceraten bzw. Rückgabequoten des Fragebogens (van de Poll-Franse et al., 2007).

Bezüglich des Endometriumkarzinoms ist anzumerken, dass der QLQ-C30 für diese Tumorerkrankung nicht spezifisch ist, d.h. um die Lebensqualität der Patientinnen sehr genau beurteilen zu können, sind erkrankungsspezifischere Fragen notwendig.

Der einzige Vergleich mit einer anderen Studie zur Lebensqualität bei Behandlung des Endometriumkarzinoms ist über die Auswertung der PORTEC II Studie möglich. Hier klagten Patientinnen vor allem nach perkutan pelviner Radiatio über Diarrhoe und abdominelle Symptome. Außerdem stand die Einschränkung der sozialen Funktionsfähigkeit im Vordergrund (Remi et al., 2009).

Insgesamt sind derzeit nur vier Auswertungen zur Lebensqualität beim Endometriumkarzinom bekannt (Bradley et al., 2007; Bye et al., 2000; Remi et al., 2009; van de Poll-Franse et al., 2007).

Im Gegensatz zu der eingeschränkten Datenlage zur Lebensqualität von Patientinnen mit Endometriumkarzinom steht die Ansicht einiger Autoren, dass diese von großer Bedeutung gerade bei der adjuvanten Therapie ist. Es wird weniger Toxizität und mehr Lebensqualität für die Patientinnen gefordert (Knops et al., 2009; Sehouli et al., 2008). Zusätzlich werden Überleben und Lebensqualität als größte Indikatoren für einen Therapieerfolg angesehen (van de Poll-Franse et al., 2007).

Deshalb stellt sich die Frage: warum kommen so wenige Daten bzw. Fragebögen zur Auswertung? Diese Fragestellung ist auch auf unsere Studienpopulation übertragbar, da nicht alle Patientinnen den QLQ-C30 ausfüllten.

Allerdings sind die Complianceraten mit anderen Studien vergleichbar, d.h. insgesamt niedrig. Es ist wichtig die Gründe für diese Situation zu identifizieren.

Die Daten, die sich aus diesen Erhebungen ergeben, könnten unter Umständen eine Entscheidungsgrundlage für den Arzt über supportive Therapien oder psychoonkologische Betreuung bilden. Globaler gesehen sind sie wichtig, um über die Verträglichkeit einer adjuvanten Behandlung zu urteilen.

Zusammenfassend muss bezüglich der Lebensqualität von Patientinnen mit Endometriumkarzinom noch Forschungsarbeit geleistet werden, vor allem unter Verwendung eines krankheitspezifischen Fragebogens, wie den QLQ-EN24 eben speziell für Patientinnen mit Endometriumkarzinom (Greimel et al., 2010).

Die Lebensqualität ist ein wesentlicher Indikator für Effektivität und Verträglichkeit einer adjuvanten Therapie und kann zusätzlich eine Entscheidungshilfe für den Einsatz von supportiven Behandlungen sein. Zusätzlich können weitere Erhebungen notwendig werden, zum Beispiel soziodemographische Charakteristika, internistische Begleiterkrankungen oder ein geriatrisches Assessment (Sehouli et al., 2008).

Es ist sinnvoll einen spezifischen Fragebogen für das Endometriumkarzinom zu entwickeln. Ein solcher Fragebogen wurde gerade vorgestellt. Der QLQ-EN24 ist ein

hilfreiches Selbstbeurteilungsinstrument für die Beurteilung von Lebensqualität von Patientinnen mit Endometriumkarzinom, die in klinischen Studien behandelt werden (Greimel et al., 2010).

#### **4.4. Progressionsfreies und Gesamtüberleben der Studienpopulation**

Die mediane Nachbeobachtungszeit unserer Studienpopulation betrug 21 Monate. Zwei Patientinnen sind „Lost to Follow Up“. In diesem Zeitraum kam es zu acht Rezidiven, wobei sechs Patientinnen ihrem Tumorleiden erlagen. In sechs Fällen können keine Aussage zu der Lokalisation der Rezidive getroffen werden.

Das mediane progressionsfreie Überleben beträgt 18 Monate und das mediane Gesamtüberleben 21 Monate.

Unsere Studie lässt sich vor allem mit zwei anderen Erhebungen vergleichen, allerdings ist deren Nachbeobachtungszeit länger.

Lupe et al führten eine Studie beim fortgeschrittenen Endometriumkarzinom durch. Im Therapieprotokoll wurden vier Zyklen Carboplatin/Paclitaxel verabreicht, gefolgt von einer perkutan pelvinen Radiatio und zwei weiteren Zyklen der Chemotherapie. In dieser Population betrug das mediane progressionsfreie Überleben 50 Monate. 3-Jahres-progressionsfreies Überleben und 3-Jahres-Gesamtüberleben lagen bei 53% sowie 68% (Lupe et al., 2009).

Eine Phase-II-Studie beim serös-papillären Endometriumkarzinom sah drei Zyklen einer Chemotherapie mit Paclitaxel/Platin, gefolgt von einer perkutan pelvinen Radiatio und drei weiteren Zyklen der systemischen Behandlung vor. Dabei wurde ein medianes progressionsfreies Überleben von 50 Monaten ermittelt. In den Stadien I/II betrug das 3-Jahres-progressionsfreie Überleben 69% und das 3-Jahres-Gesamtüberleben 75%. 3-Jahres-progressionsfreies-Überleben und 3-Jahres-Gesamtüberleben in den Stadien III/IV sind 54% und 52%. Zwischen den einzelnen Stadien gab es keine signifikanten Unterschiede (Fields et al., 2008).

Diese Ergebnisse sind mit unseren vergleichbar, wobei zu beachten ist, dass es sich in Hinblick auf Stadien, Histologien und prognostischen Faktoren im Vergleich zu unserer Studie um sehr heterogene Populationen handelt. Außerdem ist unsere Nachbeobachtungszeit noch nicht beendet und im Vergleich zu den erwähnten Studien kurz.

Deshalb benötigen wir eine längere Nachbeobachtungszeit, um eine globalere Aussage treffen zu können.

#### **4.5. Methodenkritische Betrachtungen**

Unsere Studie weist einige Schwachpunkte auf.

Als erstes soll auf das operative Staging eingegangen werden. Laut diesem Studienprotokoll war eine paraaortale Lymphonodektomie nicht obligat. Zwar wurden aufgrund der Einschlusskriterien trotzdem alle Karzinome als High-risk erkannt, aber ein komplettes operatives Staging sollte den Standard beim Endometriumkarzinom darstellen (Blake et al., 2009). Nur dadurch ist das gesamte Ausmaß der Erkrankung diagnostizierbar. In zukünftigen Studien sollten so auch homogenere Patientenkollektive geschaffen werden.

Eine wesentliche Einschränkung ergibt sich aus der Nicht-Einhaltung des Studienprotokolls bei der zeitlichen Abfolge der Behandlung. Konkreter wurden wie bereits oben erwähnt in einigen Fällen die vorgegebenen Zeitintervalle zwischen Operation und Chemotherapie sowie zwischen Chemotherapie und Radiatio überschritten, insgesamt viermal.

Weitere Probleme unseres Behandlungsplans sind, dass während der Chemotherapie keine Dosisreduktion vorgesehen war und dass sowohl eine perkutan pelvine Radiatio als auch eine Brachytherapie durchgeführt wurde. Die aktuellsten Daten zur Bestrahlung beim Endometriumkarzinom haben gezeigt, dass diese Therapieform lediglich lokale Kontrolle und keine Überlebensvorteile bringt (Blake et al., 2009). Deshalb bleibt zu diskutieren, ob in zukünftigen Untersuchungen nicht entweder eine perkutan pelvine Radiatio oder eine Brachytherapie durchgeführt werden sollte. Der Nutzen, die lokale Kontrolle, des Tumorleidens, sollte in angemessener Relation zur Toxizität stehen (Blake et al., 2009).

Des Weiteren wäre es sinnvoll gewesen weitere Daten zu erheben.

Zum einen wäre für die Einschätzung des Toxizitätsprofils die genauere Erhebung der Spättoxizitäten wichtig gewesen, insbesondere nach der Bestrahlung. Zum anderen wäre zur genauen Beurteilung der Lebensqualität ein krankheitsspezifischer Fragenbogen für das Endometriumkarzinom wichtig gewesen.

Abschließend müssen wir bemerken, dass unsere Studienpopulation trotz des gemeinsamen Merkmals High-risk-Endometriumkarzinom bezüglich der prognostischen Faktoren heterogen ist.

#### **4.6. Zukunftsausblick**

Da das Therapieprotokoll aufgrund von akzeptabler Toxizität und guter Lebensqualität beim High-risk-Endometriumkarzinom für insgesamt gut verträglich ist, wären weitere Untersuchungen, zum Beispiel in Form einer Phase-III-Studie, angebracht. Derzeit laufen zwei Phase III Studien zur sequentiellen Radiochemotherapie bei Endometriumkarzinomen, zum einen GOG 0249 Studie und der PORTEC III Trial.

Wie bereits erwähnt sollte dabei aber eine Therapiemodifikation bei der Radiatio, bei Dosisreduktionen und Zeitintervallen kritisch diskutiert werden.

Noch einmal ist zu betonen wie spärlich die Datenlage zur Lebensqualität beim Endometriumkarzinom ist. In Zukunft sollte das Wissen über die Lebensqualität der Patientinnen vergrößert werden. Ein neuer spezieller Fragebogen für das Endometriumkarzinom wurde gerade entwickelt, der QLQ-EN24 (Greimel et al., 2010). Noch einmal ist zu betonen, dass die Lebensqualität ein wesentlicher Indikator für Effektivität und Verträglichkeit einer Behandlung ist. Außerdem kann das Wissen über die Lebensqualität einer Patientin Entscheidungsgrundlage für supportive Therapien sein.

Insgesamt wird es für zukünftige Studien zur adjuvanten Behandlung von Endometriumkarzinomen immer wichtig sein das Nutzen-Risiko-Verhältnis zu eruieren. Aufgrund der Kostenentwicklung im Gesundheitssystem wird wohl auch eine Stratifizierung des Kosten-Nutzen-Risiko-Verhältnisses notwendig werden (Lachance et al., 2008).

Es gilt ebenfalls zu Bedenken, dass Patientinnen mit Endometriumkarzinom meist älter und multimorbide sind. Deshalb bedürfen sie eventuell spezieller Assessments und supportiven Behandlungen. Dies gilt es zu eruieren und es muss diskutiert werden, ob bei der Interpretation der Überlebensdaten nicht stets ein krankheitsspezifisches Überleben angegeben werden sollte.

Abschließend sollte geäußert werden, dass wir es in Zukunft für wichtig ist, genaue homogene Patientengruppen zu definieren, die von einer speziellen adjuvanten Therapie profitieren, zum Beispiel in Bezug auf die prognostischen Faktoren, dass eine genaue und gezielte Behandlung möglich wird. Dazu sind, unserer Ansicht nach, internationale Projekte, Erhebungen und Datenbanken notwendig (vgl. Sehouli et al., 2008).