

## 5. ZUSAMMENFASSUNG

Das Endometriumkarzinom ist das häufigste Karzinom des weiblichen Genitaltraktes und steht an 6. Stelle aller malignen Tumoren der Frau. Bei einer global gesehen guten Prognose gibt es eine Subgruppe, die aufgrund verschiedener prognostischer Faktoren, zum Beispiel den Differenzierungsgrad, durch signifikant schlechtere Überlebensraten charakterisiert ist. Hinsichtlich des aktuellen Forschungsstandes gibt es Hinweise, dass eine adjuvante Radiochemotherapie das Überleben dieser Patientinnen verbessern kann. Wir führten eine Phase-II-Studie zur sequentiellen Radiochemotherapie beim High-risk-Endometriumkarzinom durch, um Toxizität, Tolerabilität und Lebensqualität der Patientinnen unter der Behandlung zu evaluieren. Sekundär sollten Überlebensdaten ermittelt werden.

Im Zeitraum von Dezember 2004 bis Mai 2008 konnten wir 35 Patientinnen mit der Diagnose High-risk-Endometriumkarzinom aus acht deutschen Studienzentren in die Studie einschliessen. Das adjuvante Therapieprotokoll umfasste vier Zyklen einer Chemotherapie mit Carboplatin AUC 5 und Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> gefolgt von einer perkutan pelvinen Radiatio mit 45 Gy (1,8 Gy/d; d1-5) sowie einer Brachytherapie mit 15 Gy (3x5 Gy). Optional waren eine paraaortale Bestrahlung und ein vaginaler Strahlenboost. Daten zur Lebensqualität wurden mittels QLQ-C30 nach EORTC erhoben. Die Nachbeobachtungszeit betrug 24 Monaten.

Das mediane Alter unserer Studienpopulation betrug 65 Jahre. In der Mehrzahl der Fälle stellten wir die Diagnose endometrioides Endometriumkarzinom. Bezüglich der schweren hämatologischen Toxizitäten stand die Leukopenie im Vordergrund. Bei den schweren nicht-hämatologischen Nebenwirkungen sind Alopezie, Schmerz und Obstipation zu nennen. Insgesamt erreichte die Lebensqualität nach dem dritten Zyklus der systemischen Therapie ihren Tiefpunkt. Die aktuelle mediane Nachbeobachtungszeit liegt bei 21 Monaten, zwei Patientinnen sind „Lost to Follow Up“. Das mediane rezidivfreie Überleben beträgt 18 Monate und das mediane Gesamtüberleben 21 Monate.

Unser Therapieregimen ist durch ein moderates Toxizitätsprofil und gute Lebensqualität gekennzeichnet. Eine weitere Evaluation erscheint viel versprechend.

## 6. LITERATUR

Aaronson NK, Ahmedzias S, Bergmann B et al.: The European Organisation for Research and treatment of cancer QLQ-C30: A quality-of-life-instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Nat Cancer* 85 (1993): 365-76

Alektiar KM, Mkker V, Abu-Rustum NP et al.: Concurrent Carboplatin/paclitaxel and intravaginal radiation in surgical stage I-II serous endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 112 (2009): 142-5

Atahan IL, Ozyar E, Yildiz F et al.: Vaginal high dose rate brachytherapy alone in patients with intermediate to high-risk stage I endometrial carcinoma after radical surgery. *Int J Gynecol Cancer* 18 (2008): 1294-9

Barakat BR, Lev G, Hummer AJ et al.: Twelve-year experience in the management of endometrial cancer: A change in surgical and postoperative radiation approaches. *Gynecol Oncol* 105 (2007): 150-6

Barton DP, Naik R, Herod J: Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC.ASTEC trial): a randomized study. *Lancet* 373 (2009): 125-36

Blake P, Swart AM, Orton J, Kichener H, Whelan T, Lukka H, Eisenhauer E, Bacon M, Tu D, Parman MK, Amos C, Murray C, Qian W, ASTEC/EN.5 Study Group: Adjuvant external beam radio-therapy in the treatment of endometrial cancer (MRC.ASTEC and NCIC.CTG.EN.5 randomized trials): pooled trial results, systematic review and meta-analysis. *Lancet* 373 (2009): 137-46

Bolukbasi Y, Demicri S, Ozsaran Z et al.: Postoperative radiotherapy in intermediate and high-risk stage I endometrial cancer: analysis of prognostic factors and survival. *Eur J Gynecol Oncol* 29 (2008): 505-10

Bradley S, Rose S, Lutgendorf S, et al: Quality of life and mental health in cervical and endometrial cancer survivors. *Gynecol Oncol* 100 (2006): 479-86

Bye A, Trope C, Loge JH, et al.: Health-related quality of life and occurrence of intestinal side effects after pelvic radiotherapy: Evaluation of longterm effects of diagnosis and treatment. *Acta Oncol* 39 (2000): 173-80

Caro JJ, Salas M, Ward A et al.: Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer. *Cancer* 91 (2001): 2214-21

Chang SJ, Kim WY, Yoon JH et al.: Para-aortic lymphadenectomy improves survival in patients with intermediate to high-risk endometrial carcinoma. *Acta Obstet Gynecol Scand* 87 (2008): 1361-9

Crawford J, Cella D, Cleeland CS et al.: Relationship between changes in hemoglobin level and quality of life during chemotherapy in anemic cancer patients receiving Epoetin alfa therapy. *Cancer* 95 (2002): 888-95

Creasman WT, Odicino F, Maisonneuve P, Quinn MA, Beller U, Benedett JL, Heintz AP, Ngan HY, Pecorelli S: Carcinoma of the corpus uteri. FIGO 6th annual report on the results of the treatment in Gynaecological cancer. *Int J Gynecol Obstet* 95 (2006): 105-43

Demetri GD: Anemia and its functional consequences in cancer patients: current challenges in management and prospects for improving therapy. *Brit J Cancer* 84 (2001): 31-7

du Bois A, Pfisterer J, Burchardi N et al.: Combination therapy with pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin in gynecologic malignancies: A prospective phase II study of the Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-Ovar) and Kommission Uterus (AGO-K-Ut). *Gynecol Oncol* 107 (2007): 518-25

Fakiris AJ, Randall ME: Endometrial carcinoma: the current role of adjuvant radiation. *J obstet Gynecol* 29 (2009): 81-9

Fayers PM, Aaronson NK, Bjordul K et al.: The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition). Published by the European Organisation for Research and Treatment of cancer Brussels 2001

Fields AL, Einstein MH, Novelsky AP et al.: Pilot phase II trial of radiation „sandwiched“ between combination paclitaxel/platinum chemotherapy patients with uterine papillary-serous carcinoma (UPSC). *Gynecol Oncol* 108 (2008): 201-6

Fleming GF: Systemic chemotherapy for uterine carcinoma: metastatic and adjuvant. *J Clin Oncol* 25 (2007): 2983-9

Fleming GF: Systemic management of high-risk endometrial carcinoma. *American Society of Clinical Oncology* 2006: 305-7

Fowler JM, Brady WE, Grigsby PW et al.: Sequential chemotherapy and irradiation in advanced stage endometrial cancer: A Gynecologic Oncology Group phase I trial of doxorubicin – cisplatin followed by whole abdomen irradiation. *Gynecol Oncol* 112 (2009): 553-7

Glaspy J, Bukowski R, Steinberg D et al.: Impact of therapy with epoetin alfa on clinical outcomes in patients with nonmyeloid malignancies during cancer chemotherapy in community oncology practice. *J Clin Oncol* 15 (1997): 1218-34

Greimel E, Nordin A, Lanceley A, Creutzberg CL, van de Poll-Franse LV, Radisic VB, Galalae R, Schmalz C, Barlow E, Jensen PT, Waldenström AC, Bergmark K, Chie WC, Kuljanic K, Costantini A, Singer S, Koensgen D, Menon U, Daghofer F; on behalf of the EORTC Quality of Life Group: Psychometric validation of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Endometrial Cancer Module (EORTC QLQ-EN24). *Eur J Cancer* (2010): ahead of print

Homesley HD, Filiaci V, Gibbons SK: A randomized phase III trial in advanced endometrial carcinoma of surgery and volume directed radiation followed by cisplatin and doxorubicin with or without paclitaxel: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 112 (2009): 543-52

Horn LC, Beckmann NW, Beller A, Schmidt D, Ulrich U, Hantschmann D, Wittekind C: Changes in the TNM classification of gynecological tumors. *Pathologie* 31 (2010): 367-73

Humber CE, Tierney JF, Symonds RP et al.: Chemotherapy for advanced recurrent and metastatic endometrial cancer: a systematic review of Cochrane collaboration. *Ann Oncol* 18 (2007): 409-20

Jobsen JJ, Lybeert MLM, van der Stehen-Banasik EM et al.: Multicenter cohort study on treatment results and risk factors in stage II endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 18 (2008): 1071-8

Knops AM, Goossens A, Burger MP et al.: A tool to balance benefit and harm when deciding about adjuvant therapy. *Br J Cancer* 100 (2009): 913-7

Kodama J, Seki N, Ojima Y et al.: Efficacy and prognostic implications of administering adjuvant chemotherapy to patients with endometrial cancer that is confined to the uterus. *Eur J Obstet Gynecol Repro Bio* 131 (2007): 76-80

Lachance JA, Stukenborg GJ, Schneider BF et al.: A cost-effective analysis of adjuvant therapies for the treatment of stage I endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 108 (2008): 77-83

Lin LL, Mutch DE, Rader JS et al.: External radiotherapy versus vaginal brachytherapy for patients with intermediate risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 106 (2007): 215-20

Lupe K, Souza DP, Kwon JS et al.: Adjuvant carboplatin and paclitaxel chemotherapy interposed with involved field radiation for advanced endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 114 (2009): 911-8

McMeekin DS, Walker JL, Hartenbach EM: Phase I trial of the treatment of high-risk endometrial cancer with concurrent weekly paclitaxel and cisplatin and whole abdominal radiation therapy: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 112 (2009): 134-41

Mirza MR, Danish Gynaecological Cancer Group (DGCG): Phase III trial of postoperative chemotherapy or no further treatment for patients with node-negative stage I-II intermediate or high risk endometrial cancer: An ENGOT-EN2-DGCG study (2010)

Modesitt SC, Tian C, Kryscia R et al.: Impact of body mass index on treatment outcome in endometrial cancer patients receiving doxorubicin and cisplatin: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 105 (2007): 59-65

Mountzios G, Bamias A, Voulgaris Z et al.: Prognostic factors in patients treated with taxane-based chemotherapy for recurrent and metastatic endometrial cancer: Proposal for a new prognostic model. *Gynecol Oncol* 108 (2008): 130-5

Naumann RW, Coleman RL: The use of adjuvant radiation therapy in early endometrial cancer by members of the Society of Gynecologic Oncologists in 2005. *Gynecol Oncol* 105 (2007): 7-12

Neubauer NL, Havrilesky LJ, Calingaert B et al.: The role of lymphadenectomy in the management of preoperative grade 1 endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 112 (2009): 511-6

Obermair A, Cheuk R, Pak SC et al.: Disease-free survival after vaginal vault brachytherapy versus observation for patients with node-negative intermediate-risk endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 110 (2008): 280-5

Pankins NC, Secord AA, Jewell E et al.: Cost-effectiveness of adjuvant radiotherapy in intermediate risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 106 (2007): 388-93

Petru E, Lück HJ, Stuart G, Gaffney D, Millan D, Vergote I, GCIG: Gynecologic Cancer Intergroup (GCIG) proposals for changes of the current FIGO staging system. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 143 (2009): 69-74

Remi A, Putter H, Jürgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Lutgens LCHW et al.: Quality of life after pelvic radiotherapy or vaginal brachytherapy for endometrial cancer: First results of the randomized PORTTEC-II Trial

Röper B, Astner ST, Heydmann-Obradavic A et al.: Ten-year data on 138 patients with endometrial carcinoma and postoperative vaginal brachytherapy alone: No need for external-beam radiotherapy in low and intermediate risk patients. *Gynecol Oncol* 107 (2007): 541-48

Sehouli J, Koensgen D, Oskay-Özcelik G et al.: New aspects of adjuvant therapy in endometrial cancer: Current standards and future directions. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 67 (2008): 204-12

Shimada M, Kigawa J, Terakawa N et al.: Phase I trial of paclitaxel, doxorubicin and carboplatin (TAC) for the treatment of endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 17 (2007): 210-4

Sorbe B, Anderson H, Boman K et al.: Treatment of primary advanced and recurrent endometrial carcinoma with a combination of carboplatin and paclitaxel – long-term follow-up. *Int J Gynecol Cancer* 18 (2008): 803-6

Soroski J: Endometrial Cancer. *American College of Obstetricians and Gynecologists* Volume 111 (2008): 436-47

Sovak MA, Dupont J, Hensley ML et al.: Paclitaxel and carboplatin in the treatment of advanced or recurrent endometrial cancer: a large retrospective study. *Int J Gynecol Cancer* 17 (2007): 197-233

Sovak MA, Hensley ML, Dupont J et al.: Paclitaxel and carboplatin in the adjuvant treatment of patients with high-risk stage III and IV endometrial cancer: a retrospective study. *Gynecol Oncol* 103 (2006): 451-7

Stangievic Z, Djordjevic B, Todorovska I et al.: Risk factors and adjuvant chemotherapy in the treatment of endometrial cancer. *J Boun* 13 (2008): 23-30

Todo Y, Okamoto K, Hayashi M, Minobe S, Namura E, Hareyama H, Takeda, Ebina Y, Watari H, Sakuragi N: A validation study of a scoring system to estimate the risk of lymph node metastasis for patients with endometrial cancer for tailoring the indication for lymphadenectomy. *Gynecol Oncol* 104 (2007): 628-8

Überarbeitete Sk2-Leitlinie Endometriumkarzinom. Interdisziplinäre Organkommission Uterus der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie (AGO) in der DKG und DGGG. 2008

van de Poll-Franse LV, Mols F, Essin K et al.: Impact of external beam adjuvant radiotherapy on health-related quality of life for long-term survivors of endometrial adenocarcinoma: a population based study. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 69 (2007): 125-32



## **7. EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG**

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

Die Dissertation ist bisher keiner anderen Fakultät, keiner anderen wissenschaftlichen Einrichtung vorgelegt worden.

Ich erkläre, dass ich bisher kein Promotionsverfahren erfolglos beendet habe und dass eine Aberkennung eines bereits erworbenen Doktorgrades nicht vorliegt.

Datum

Unterschrift

## **8. DANKSGUNG**

Meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Mustea, danke ich für die Vergabe des Dissertationsthemas und für seine hilfreiche Betreuung dieser Arbeit.

Danken möchte ich ebenfalls Herrn Prof. Dr. Köhler, der diese Studie initiiert hat.

Mein besonderer Dank gilt Frau PD Dr. Könsgen-Mustea für ihre Einführung in wissenschaftliches Arbeiten, ihre kritischen Anregungen und ihre kontinuierliche sowie wertvolle Unterstützung bei diesem Projekt.

Außerordentlich danken möchte ich allen Chef- und Prüfärzten aus den Studienzentren sowie den Studienkoordinatoren. Selbstverständlich dürfen die Patientinnen nicht fehlen, ohne die diese Studie nicht möglich gewesen wäre.

Mein persönlicher Dank für die viele Motivation, Hilfe beim Korrekturlesen und das offene Ohr gilt Annica Tews, Manuela Schneidewind, Dr. Thomas Neumann und Julia Dethloff.