

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Geburtshilfe und Frauenheilkunde
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. L. Kiesel -

**Die systemische Therapie des Endometriumkarzinoms unter besonderer Beach-
tung der fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankungen**

INAUGURAL - DISSERTATION
zur
Erlangung des doctor medicinae
der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von

Holger Duesmann

aus

Nordhorn

2008

Gedruckt mit Genehmigung
der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. V. Arolt

1.Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. R. J. Lellé

2.Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. R. Mesters

Tag der mündlichen Prüfung: 05.05.2008

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Geburtshilfe und Frauenheilkunde
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. L. Kiesel -
Referent: Univ.-Prof. Dr. R. J. Lellé
Koreferent: Univ.-Prof. Dr. R. Mesters

Zusammenfassung

Die systemische Therapie des Endometriumkarzinoms unter besonderer Beachtung der fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankungen

Holger Duesmann

Das Endometriumkarzinom ist heutzutage das häufigste Genitalmalignom der Frau, mit weltweit circa 150.000 Neuerkrankungen pro Jahr. 75% werden im günstigen Stadium I diagnostiziert, und ca. 70% können von der Erkrankung mittels Operation definitiv geheilt werden. Hingegen stellen die Patientinnen mit prognostisch ungünstigen Hochrisiko-Parametern, primär fortgeschrittener Erkrankung oder Rezidiv ein therapeutisches Problem dar, für das keinerlei Standards existieren.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde zum einen eine retrospektive Analyse aller an der Universitätsfrauenklinik Münster behandelten Patientinnen mit Endometriumkarzinom im Zeitraum 1987 - 2002 durchgeführt; zum anderen wurde die komplette vorhandene Literatur zu diesem Thema gesichtet und ausgewertet.

Bezüglich der retrospektiven Archivstudie fanden sich in dem 16-Jahreszeitraum lediglich 35 Patientinnen mit primär fortgeschrittenem, metastasiertem oder rezidiertem Endometriumkarzinom, die eine systemische Therapie endokriner oder zytostatischer Natur erhielten. Es handelt sich um eine Vielzahl unterschiedlichster Tumorstadien, klinischer Konstellationen und Therapiemodalitäten, und bis Mitte der 90er Jahre erfolgte selbst an diesem Zentrum praktisch keine Chemotherapie.

Für die Literaturstudie erfolgte eine breit angelegte Recherche. Insgesamt wurden 789 Literaturstellen gesichtet, einer ausführlichen Auswertung und Analyse unterzogen, und die Ergebnisse in umfangreichen Tabellen systematisch dargestellt. Es fand sich hierbei in der Archivstudie sehr ähnliches Bild einer sehr heterogenen Patientengruppe, für die bisher kein eigentlicher Standard etabliert ist. Alle bisherigen Therapiemodalitäten wurden nur in kleinen Studien mit geringer Fallzahl geprüft.

Während die Hormontherapie sich als unbefriedigend erweist, zeigt die Strahlentherapie eine gute lokale Tumorkontrolle, verhindert aber die Fernmetastasierung nicht und hat keinen Einfluß auf das Gesamtüberleben. Es fehlt eine wirksame systemische Chemotherapie, die adjuvant, neoadjuvant oder bei Metastasierung eingesetzt werden kann. Der bisherige "Goldstandard" Doxorubicin plus Cisplatin bedarf dringend einer Überprüfung, da die neuen Daten ergeben, daß die Taxane die beim Endometriumkarzinom wirksamste Substanzgruppe sind und zudem keine Kreuzresistenz gegen besagte Substanzen zeigen. Es wird die Durchführung einer randomisierten Phase-III Multicenter-Studie mit folgender Dreierkombination aus Docetaxel (D), Carboplatin (P) und Epirubicin (E), in Kombination mit einer Strahlentherapie (RT) gefordert: **6 * DP (q28) --> RT --> 8 * E (q7), +/- G-CSF**

Diese sollte gegen den bisherigen "Goldstandard" Doxorubicin plus Cisplatin getestet werden. Bei reduziertem Allgemeinzustand und in der Palliation sollte eine wöchentliche Monotherapie mit Docetaxel oder Carboplatin erfolgen.

Tag der mündlichen Prüfung: 05.05.2008

Inhaltsverzeichnis:

1 Einleitung.....	1
1.1 Endometriumkarzinom.....	1
1.1.1 Epidemiologie.....	1
1.1.2 Ätiologie.....	2
1.1.3 Histopathologie.....	4
1.1.3.1 Entstehung.....	4
1.1.3.2 Klassifikation.....	4
1.1.3.3 Histologische Differenzierung.....	6
1.1.3.4 Ausbreitungsmuster.....	7
1.1.4 Stadieneinteilung.....	8
1.1.5 Diagnostik.....	10
1.1.6 Therapieformen und Therapiekonzepte.....	13
1.1.6.1 Operative Therapie.....	14
1.1.6.2 Strahlentherapie.....	17
1.1.6.2.1 Primäre Strahlentherapie.....	17
1.1.6.2.2 Adjuvante Strahlentherapie.....	17
1.1.6.3 Systemische Therapie.....	19
1.1.6.4 Rezidivtherapie.....	19
1.1.6.5 Neue Therapiekonzepte.....	20
1.1.6.5.1 Laparoskopische Operationen.....	20
1.1.6.5.2 Sentinel-Lymphnode-Biopsie.....	21
1.1.6.5.3 Fertilitätserhaltende Therapie.....	21
1.1.7 Prognose.....	22
1.1.8 Nachsorge	27

1.2 Systemische Therapie.....	29
1.2.1 Entwicklung und Grundlagen der endokrinen Therapie	29
1.2.2 Endokrine Therapeutika	32
1.2.3 Entwicklung und Grundlagen der zytostatischen Therapie	36
1.2.4 Zytostatikagruppen und wichtige Einzelsubstanzen.....	42
 2: Material und Methoden.....	 49
2.1 Evaluierung der Patienten-Daten der UFK-Münster.....	49
2.2 Literaturbeschaffung.....	50
2.3 Statistische Aufarbeitung, verwendete Programme.....	51
 3: Ergebnisse.....	 52
3.1 Die systemische Therapie des fortgeschrittenen bzw. rezidierten Endometri- umkarzinoms an der UFK-Münster.....	52
3.1.1 Einführung.....	52
3.1.2 Auswertung.....	53
3.1.3 Nebenwirkungen.....	60
3.1.4 Tumormarker.....	61
3.1.5 Sonstige Parameter.....	62
3.2 Die systemische Therapie des Endometriumkarzinoms in der Literatur unter besonderer Beachtung des fortgeschrittenen bzw. rezidierten Endometrium- karzinoms.....	63
3.2.1 Monohormontherapie.....	63
3.2.1.1 Gestagene.....	63
3.2.1.2 Tamoxifen.....	67
3.2.1.3 GnRH-Analoga.....	68
3.2.1.4 Aromatasehemmer und sonstige endokrine Therapien.....	69

3.2.2 Polyhormontherapie.....	69
3.2.3 Hormon-Radio-Therapie.....	70
3.2.4 Adjuvante Hormon-Therapie.....	70
3.2.4.1 reine adjuvante Hormontherapie.....	70
3.2.4.2 adjuvante Radio-Hormontherapie.....	71
3.2.5 Neoadjuvante Hormon-Therapie.....	73
3.2.6 Monochemotherapie.....	74
3.2.6.1 wirksamste Monochemotherapeutika.....	74
3.2.6.2 weniger relevante Monochemotherapeutika.....	76
3.2.7 Polychemotherapie.....	80
3.2.7.1 Zweifachkombinationen.....	80
3.2.7.2 Dreifachkombinationen.....	84
3.2.7.3 Vierfachkombinationen.....	87
3.2.8 Chemo-Hormon-Therapie.....	88
3.2.9 Adjuvante Studien.....	93
3.2.9.1 Radio-Chemotherapien.....	93
3.2.9.2 Kombinationschemotherapien.....	95
3.2.9.3 Neoadjuvante Studien.....	98

4: Diskussion Archivstudie.....100

4.1 Einführung.....	100
4.2 Ansprechrate.....	103
4.3 Operationsmethoden.....	104
4.4 Nebenwirkungen der Chemotherapie.....	105
4.5 Tumormarker.....	106
4.6 Hormonrezeptoren.....	107
4.7 Weitere Parameter.....	107
4.8 Zusammenfassende Diskussion.....	107

5: Diskussion Literaturstudie.....109

5.1 Einführung.....	109
5.2 Aufschlüsselung der unterschiedlichen Therapiemodalitäten.....	111
5.3 Hormontherapie.....	112
5.3.1 Monohormontherapie.....	114
5.3.1.1 Gestagene.....	114
5.3.1.2 Tamoxifen.....	115
5.3.1.3 GnRH-Analoga.....	116
5.3.1.4 Aromatasehemmer und SERM.....	117
5.3.1.5 Schlußfolgerung.....	117
5.3.2 Polyhormontherapie.....	118
5.3.2.1 Schlußfolgerung.....	119
5.3.3 Hormon-Radio-Therapie.....	119
5.3.3.1 Schlußfolgerung.....	120
5.3.4 Adjuvante Hormontherapie.....	121
5.3.4.1 Schlußfolgerung.....	125
5.3.5 Neoadjuvante Hormontherapie.....	125
5.3.5.1 Schlußfolgerung.....	126
5.4 Monochemotherapie.....	127
5.4.1 Schlußfolgerung.....	131
5.5 Polychemotherapie.....	132
5.5.1 Schlußfolgerung.....	137
5.6 Chemo-Hormon-Therapie.....	138
5.6.1 Schlußfolgerung.....	140
5.7 Adjuvante Chemotherapie.....	140
5.7.1 Schlußfolgerung.....	145
5.8 Neoadjuvante Chemotherapie.....	145
5.8.1 Schlußfolgerung.....	147
5.9 Zusammenfassende Diskussion und Rationale für ein neues Chemothe- rapie-Konzept beim Endometriumkazinom.....	148

6: Literatur.....	146
--------------------------	------------

7: Anhang	I
------------------------	----------

7.1 Aktivitätsindex nach WHO bzw. Karnofsky.....	I
7.2 Remissionskriterien nach WHO.....	II
7.3 Klassifikation der NW (common toxicity criteria) Grad 0 – 4.....	III
7.4 FIGO-Klassifikation.....	V
7.5 Abkürzungen.....	VII
7.6 Fragebogen Archivrecherche.....	X
7.7 Fragebogen Literaturrecherche.....	XIII
7.8 Tabellen.....	XVII
7.9 Danksagung.....	XXI
7.10 Lebenslauf.....	XXIII

1: Einleitung

1.1 Endometriumkarzinom

1.1.1 Die Epidemiologie des Endometriumkarzinoms

Das Endometriumkarzinom ist zusammen mit dem Zervixkarzinom das häufigste Genitalmalignom der Frau, wobei es in der Relation Endometriumkarzinom/Zervixkarzinom im Laufe dieses Jahrhunderts zu einer Verschiebung von 1:20 in den 20er Jahren auf ca. 2-2,6:1 heutzutage gekommen ist [41, 388]. Je nach Land ist es bereits das viert- bzw. fünfhäufigste Karzinom der Frau überhaupt, mit weltweit ca. 150.000 Neuerkrankungen / Jahr. Hierbei gibt es deutliche regionale Unterschiede; die meisten Erkrankungen finden sich in Nordamerika und Nordeuropa, weniger häufig ist es in Israel, Südeuropa und Südamerika, sehr selten in Asien und Afrika [567].

Nachdem die Inzidenz des Endometriumkarzinoms zunächst viele Jahre lang deutlich zugenommen hat, ist sie in den letzten 10 Jahren weitgehend konstant geblieben und liegt in Deutschland derzeit bei ca. 11700 Neuerkrankungen pro Jahr, dies entspricht 27,8 Erkrankungen pro 100.000 Patientinnen [41, 626]. Die geschätzten Zahlen für die USA für 1998 betragen 36100 Neuerkrankungen [388]. Das life-time-risk für die Erkrankung liegt bei 1,1–2,83%, für den Tod am Karzinom bei 0,4–0,52%. Die Mortalität liegt bei 2900 Frauen pro Jahr, was einer altersstandardisierten Mortalität von 3,4 pro 100.000 Frauen entspricht. Die 5-JÜR aller Patientinnen mit Endometriumkarzinom liegt bei über 72,7%. Hierbei entfallen auf das St.-I: 85%, St.-II: 65%, St.-III: 44% und auf das St.-IV: 15% [11, 41, 388, 565]. Patientinnen mit Fernmetastasen haben nur noch eine 5-JÜR von 5% [143].

Die erwartete 15-Jahres-Überlebensrate liegt bei einem nicht erkrankten Kollektiv mit gleicher Altersverteilung übrigens bei ca. 70%, für die Gruppe mit Endometriumkarzinom Stadium Ia liegt sie ca. 10% niedriger, die höheren Stadien folgen dann mit entsprechend schlechterer Prognose [644].

Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 63-68 Jahren [403, 619, 644]. Verglichen mit dem Ovarialkarzinom (62 Jahre) und dem Zervixkarzinom (54 Jahre) sind die an Endometriumkarzinom erkrankten Frauen damit abgesehen vom seltenen Vulvakarzinom die ältesten. Das mediane Sterbealter beträgt 73 Jahre [11, 644], und durchschnittlich gehen

einer am Endometriumkarzinom erkrankten Frau vier Jahre ihrer weiteren Lebenserwartung verloren [282]. Auch wenn das Endometriumkarzinom damit überwiegend ein Karzinom der postmenopausalen Frau ist, bleibt zu beachten, daß 20-25% der Patientinnen bei Erkrankung prämenopausal sind, hiervon in 15% unter 50 Jahren [192] und in 2-14% sogar unter 40 Jahren [567, 234].

1.1.2 Die Ätiologie des Endometriumkarzinoms

Es besteht heutzutage allgemeiner Konsens darüber, daß es zwei Grundformen des Endometriumkarzinoms gibt, östrogenabhängige (Typ-I) und östrogenunabhängige (Typ-II) Karzinome. Diese Unterscheidung geht zurück auf den Petersburger Gynäkologen Jan Bokhman, und wurde mittlerweile insbesondere auf der Basis molekularpathologischer Untersuchungen untermauert [63, 392, 393, 660].

Typ-II-Karzinome sind meist schlecht differenziert, aneuploid, hormonrezeptornegativ, sehr aggressiv und kommen vorzugsweise im atrophischen Endometrium der postmenopausalen Frau vor. Die Präkanzerosen entstehen hier östrogenunabhängig aus muzinösen, klarzelligen und serös-papillären Metaplasien, die neuerdings als Endometriales Intraepitheliales Carcinom (EIC) bezeichnet werden [393, 660]. Sie kommen des öfteren unter überschießender Stimulation mit TAM oder synthetischen Gestagenen vor und gehen mit einer deutlich schlechteren Prognose einher [63, 147, 393, 562, 565, 660].

Für die östrogenabhängigen (Typ-I) Endometriumkarzinome gibt es epidemiologisch gesicherte Risikofaktoren, die sich in endogene und exogene Faktoren trennen lassen. Zu den endogenen Faktoren zählen höheres Alter, Lebensbereich in den Industrieländern, weiße Hautfarbe, Nulliparität, Infertilität, Verlängerung der geschlechtsreifen Zeit mit früher Menarche und später Menopause, Polyzystische Ovarien, Zyklusstörungen mit wiederholten anovulatorischen Zyklen, östrogenproduzierende Ovarialtumoren, fettreiche Ernährung, Adipositas, Diabetes mellitus Typ II, HNPCC- (hereditary non-polyposis colon cancer) bzw. Lynch-Syndrom Typ II.

Zu den exogenen Faktoren zählen die unopponierte Östrogen-Ersatztherapie in der Menopause, sequentielle orale Kontrazeption, die Tamoxifengabe sowie eine vorhergehende Bestrahlung [11, 41, 427, 567].

Der den meisten gemeinsame begünstigende Faktor ist die langdauernde Östrogenwirkung auf das Endometrium. Klassische Beispiele sind die v.a. in den USA in den 60er und 70er Jahren erfolgte alleinige Östrogensubstitution in der Menopause über viele Jahre bis Jahrzehnte, sowie die ebenfalls über viele Jahre und hochdosierte Therapie des Mammakarzinoms mit Tamoxifen, daß über seine partielle östrogene Wirkung auf verschiedene Subtypen des Östrogenrezeptors zu ähnlichen Effekten führt.

Eine besondere Bedeutung kommt auch der Adipositas zu, die viele der Patientinnen mit Endometriumkarzinom aufweisen. Als Erklärung dient die Theorie der peripheren Aromatisation von adrenocortikalem Androstendion in den Fettzellen, wodurch u.a. Östron entsteht, mit dessen weiterer Metabolisierung in Östradiol ein sehr potenter mitogener Faktor für die Endometriumzellen entsteht [41, 567].

Infolge des Östrogenstimulus kommt es am Endometrium zu Veränderungen, die über die einfache Hyperplasie ohne Atypie (glandulär zystische Hyperplasie) und die komplexe Hyperplasie ohne Atypie (adenomatöse Hyperplasie I. + II.°) letztlich zur Hyperplasie mit Atypie führt (adenomatöse Hyperplasie III.°). Bei der einfachen atypischen Endometriumhyperplasie beträgt das Karzinomrisiko 5-10%, bei der komplexen Hyperplasie mit Atypie steigt das Risiko auf 30% [11, 147].

Werden die Östrogene jedoch zyklisch, in niedriger Dosierung und gemeinsam mit Gestagenen gegeben, kommt es sowohl bei den oralen Kontrazeptiva als auch bei der Hormonersatztherapie zu protektiven Effekten und das Risiko kann hierdurch sogar gesenkt werden [702, 799].

Der protektive Effekt des Rauchens hinsichtlich einer erniedrigten Inzidenz des Endometriumkarzinoms wird mit dem veränderten Metabolismus der Sexualhormone und dadurch erniedrigten Östrogenwerten in Zusammenhang gebracht, und trifft eventuell nur für bestimmte Subgruppen zu [702, 799]. In einer anderen Studie aus 2002 wird der vor allem in fettigem Fisch hohe Anteil an Omega-3-Fettsäuren für eine signifikante Risikoreduktion für die Entstehung eines Endometriumkarzinoms genannt [701].

Wie oben bereits erwähnt, treten Endometriumkarzinome gehäuft bei Patientinnen mit HNPCC-Syndrom auf. Im Falle einer Kolonkarzinomerkrankung einer Mutationsträgerin mit abgeschlossener Familienplanung ist wegen des hohen Endometriumkarzinomrisikos eine simultane Hysterektomie und Adnexektomie zu erwägen [41, 427, 759].

1.1.3 Histopathologie

1.1.3.1 Entstehung

Das Endometriumkarzinom entwickelt sich über Vorstufen zum infiltrierenden Karzinom. Es entsteht niemals aus intaktem Endometrium. Der glandulär-zystischen Hyperplasie kommt praktisch keine Bedeutung für eine maligne Entartung zu, die unterschiedlichen Formen der adenomatösen Hyperplasie Grad I-III gelten hingegen als potentielle Vorstufen des Karzinoms (siehe Kapitel Ib). Hierbei nimmt mit zunehmendem Hyperplasiegrad sowohl die Potenz zur malignen Entartung zu, als auch die Möglichkeit einer spontanen Rückbildung ab [41, 147].

Eine ähnliche, stufenweise Pathogenese wird auch für die serösen Karzinome postuliert. Hier läuft die Entwicklung vom atrophischen Endometrium ausgehend über das Endometriale Intraepitheliale Karzinom (EIC) bis hin zum invasiven Karzinom [393].

Endometriumkarzinome sind fast ausschließlich Adenokarzinome, ein primäres Plattenepithelkarzinom des Corpus uteri stellt eine Rarität dar [41].

1.1.3.2 Klassifikation

Histogenetisch betrachtet lassen sich die in der überarbeiteten WHO-Klassifikation [649] aufgestellten Subtypen des Endometriumkarzinoms untergliedern in solche endometrioider Herkunft und in eine kleinere Gruppe diverser, vom pluripotenten Müller-schen Epithel abzuleitender Karzinome [147].

Diese Unterteilung erscheint im Hinblick auf die sehr unterschiedlichen Überlebensraten sinnvoll, welche bei den in der Regel prognostisch günstigeren endometrioiden Karzinomen bei durchschnittlich 75-90% liegen, bei den Karzinomen diverser Müller-scher Herkunft bei nur 30-50%.

Die nachfolgende Tabelle stellt die WHO-Klassifikation der Tumoren des Corpus uteri in übersichtlicher Form dar.

1.4. Endometriales Karzinom

1.4.1. Endometrioid

1.4.1.1. Adenokarzinom (glandulär, glandulär-papillär, solide)

1.4.1.1.1. sekretorisch (Variante)

1.4.1.1.2. Flimmerepithel (Variante)

1.4.1.2. Adenokarzinom mit Plattenepitheldifferenzierung

- Adenoakanthom (Adenocarcinoid)
- adenosquames Karzinom

Vom pluripotenten Müllerschen Epithel ausgehend:

1.4.2. serös-papilläres Karzinom

1.4.3. klarzelliges Karzinom

1.4.4. muzinöses Karzinom

1.4.5. plattenepitheliales Karzinom

1.4.6. gemischtes Karzinom

1.4.7. undifferenziertes Karzinom

Tabelle 1 Auszug aus der WHO-Klassifikation der Tumoren des Corpus uteri von 1994 [166]

Die Häufigkeitsverteilung der wichtigsten und am meisten auftretenden Endometriumkarzinome ist aus der nachfolgenden Darstellung ersichtlich:

Histologischer Subtyp	Häufigkeit
Endometrioides Karzinom	Ca. 60 %
Adenocarcinoid	Ca. 21 %
Adenosquames Karzinom	Ca. 7 %
Klarzelliges Karzinom	Ca. 6 %
Serös-papilläres Karzinom	Ca. 5 %

Tabelle 2 Häufigkeitsverteilung der verschiedenen histologischen Subtypen [41, 728]

1.1.3.3 Histologische Differenzierung [41, 166]

Die histologische Graduierung richtet sich einerseits nach dem strukturellen Wachstumsmuster, andererseits auch nach dem Grad der zytologischen Atypien. Hierbei erhöht sich die Einstufung bei im Vergleich zur Struktur unverhältnismäßigen nukleären Atypien um jeweils einen Grad.

Grading	Grad zytologischer Atypien
G1	< 5 % solide (nicht plattenepitheliale) Struktur
G2	< 6-50 % solide (nicht plattenepitheliale) Struktur
G3	> 50 % solide (nicht plattenepitheliale) Struktur

Tabelle 3 histopathologische Typisierung

Die histopathologische Typisierung ist ebenso wie das Grading von erheblicher klinischer Relevanz. Mit abnehmender Differenzierung sinkt der Gehalt an Östrogen- und Progesteronrezeptoren, und auch die DNA-Ploidie geht zunehmend in eine Aneuploidie über. Beide Aspekte sind mit einer Zunahme der Aggressivität des Karzinoms verbunden [82, 409, 621].

Die Adenokarzinome mit plattenepithelialer Differenzierung werden unterteilt in die Adenokankroide, die durch reife Plattenepithelknötchen gekennzeichnet sind, und am ehesten dem endometrioiden Adeno-Ca G1 mit entsprechend guter Prognose entsprechen, sowie die adenosquamösen Karzinome, bei denen schlecht differenzierte adenomatöse und plattenepitheliale Strukturen wahllos durchmischt beieinander liegen, und die eine entsprechend schlechtere Prognose haben. Ausschlaggebend für Prognose und histologische Graduierung ist stets die glanduläre Tumorkomponente, deren Grading jedoch meist dem der Plattenepithelkomponente entspricht [147, 166].

Das Durchschnittsalter der Patientinnen mit endometrioiden Adenokarzinomen liegt bei 57 Jahren und damit deutlich unter demjenigen der Patientinnen mit Endometriumkarzinom aus diversen Müllerschen Epithelzellen. Bei den seltenen Fällen von HNPCC liegt das durchschnittliche Erkrankungsalter um das 48. Lebensjahr [41, 393].

Karzinome aus nicht endometrioidem Müllerschem Epithel entstehen in der Regel ohne östrogene Stimulation im meist atrophischen Endometrium, zuweilen nach Therapie

mit Tamoxifen oder synthetischen Gestagenen, meist aus endozervikalen, klarzelligen oder serös-papillären Metaplasien. Sie haben daher eine andere Histogenese.

Die bisher nach Tamoxifen aufgetretenen Endometriumkarzinome entsprechen, ebenso wie selten nach hochdosierten synthetischen Gestagenen beobachtete Karzinome in der Mehrzahl dem muzinösen Typ und legen die Vermutung nahe, daß im Gegensatz zum östrogenstimulierten endometrioiden Typ hier ein antiöstrogener gestagenähnlicher Stimulus über endozervikale Metaplasien im atrophischen Endometrium bei der Karzino-genese eine kofaktorielle Rolle spielt. Hierfür spricht auch, daß sich der Anteil der muzinösen Karzinome im Vergleich zu den endometrioiden Subtypen seit der Umstellung der hormonellen Substitution in der Menopause von reinen Östrogenen auf meist gestagenbetonte Präparate immer mehr zu den muzinösen Adenokarzinomen verschoben hat. Die Prognose variiert je nach Differenzierungsgrad in weiten Grenzen [63, 147, 565, 660].

Das mucoepidermoide Adenokarzinom entspricht als Variante des muzinösen Adenokarzinoms dem schlecht differenzierten Typ (Grad 3), entsprechend ungünstig ist die Prognose. Für das klarzellige Adenokarzinom sind Zellen mit optisch leerem Zytoplasma charakteristisch, die dem Hypernephrom ähnlich sind. Die 5-JÜR liegt bei 42 %. Beim serös-papillären Karzinom liegt ein besonders aggressives Karzinom vor, das in seiner metastatischen Ausbreitung dem Ovarialkarzinom ähnelt. Die 5-JÜR beträgt nur 24-34 %, das Durchschnittsalter bei Erkrankung liegt ca. 10 Jahre höher als beim endometrioiden Karzinom [41, 728].

1.1.3.4 Ausbreitungsmuster:

In der Mehrzahl der Fälle geht das Karzinomwachstum vom Fundus uteri aus und entwickelt sich entweder exophytär in die Uteruslichtung oder zerstört mit seinem endophytären Wachstum die angrenzenden Myometriumschichten.

Auf Grund der Komplexität des lymphatischen Netzwerkes innerhalb des Uterus bestehen lymphogene Metastasierungswege vorwiegend im Fundus parallel zu den Ovarialgefäßen mit der Möglichkeit der Drainage auch in paraaortale Lymphknotenregionen des höheren Abdomens. Der lymphatische Drainageweg der mittleren und tiefen An-

teile des Uterus geht über die Ligamenta cardinalia in den Bereich der Lymphknotenareale des kleinen Beckens.

Bei Befall der Zervix entspricht die lymphogene Ausbreitung der des Zervixkarzinoms mit zudem möglicher Absiedlung in die parametranen und inguinalen Lymphknoten [41, 369]. Bevorzugter Metastasierungsort ist die Vagina, mit einer hämatogenen Fernmetastasierung ist erst bei fortgeschrittenem Karzinom zu rechnen, dann meist in Lunge, Peritoneum und paraaortale Lymphknoten [41, 142, 565].

1.1.4 Stadieneinteilung

Die Stadieneinteilung erfolgt seit 1988 nach operativer Exploration sowie histologischer Aufarbeitung, womit das früher durchgeführte klinische Staging verlassen wurde, das sehr häufig zu einem Understaging geführt hatte. Es wird heute nur noch bei inoperablen Patientinnen genutzt, die primär bestrahlt werden. Auslöser für die neue Klassifikation war die Studie 33 der GOG [142], die zur Bestimmung der primären Ausbreitung des Endometriumkarzinoms durchgeführt wurde, wobei allerdings nur endometrioiden Karzinome eingeschlossen wurden. Insgesamt 895 Patientinnen im klinischen Stadium I und II (FIGO 1971) erhielten, soweit möglich, standardisiert eine abdominale Hysterektomie plus Adnexektomie beidseits, sowie eine pelvine und paraaortale Lymphonodektomie, wobei auch in dieser Studie oft nur ein LK-Sampling durchgeführt wurde. Die Studie ergab in 5,7% einen klinisch nicht erkannten Adnexbefall, in 10,4% pelvine LK-Metastasen und in 5,4% paraaortale LK-Metastasen. Ferner fand sich in 22,6% eine Ausdehnung auf die Zervix und in 12,3% eine positive Peritonealzytologie. Invasionstiefe im Myometrium und Differenzierungsgrad fanden sich direkt korreliert mit der Häufigkeit pelviner Lymphknotenmetastasen.

Bei positiven pelvinen Lymphknoten sind in 38% auch die paraaortalen Lymphknoten befallen, bei negativen nur in 2%. Bei vollständiger pelviner Lymphonodektomie wäre das Ergebnis vermutlich noch mehr in die Richtung verschoben, daß paraaortale Lymphknoten praktisch nur dann befallen sind, wenn auch die pelvinen positiv sind. Somit wird die pelvine Lymphonodektomie zum Schlüssel für die Diagnose [563].

Die prognostische Aussagekraft des Stadium I und II ist durch die neue Klassifikation deutlich verbessert, da im Stadium I mittels Myometriuminfiltration und im Stadium II durch das Ausmaß des zervikalen Befalls eine viel genauere Risikoabschätzung erfol-

gen kann [41, 166, 562, 565]. Hierzu paßt auch eine Analyse von Pfleiderer aus dem Jahre 1991, der bei 459 Patientinnen im Vergleich beider Stadieneinteilungen erhebliche Unterschiede findet, wobei sich unter anderem die klinische Diagnose eines Stadium I nur in 89% und eines Stadium II gar nur in 52% als richtig erwies [563]. Ferner ist nun mit der Diagnose Stadium I eine insgesamt günstigere Prognose definiert, da alle LK-positiven Patientinnen automatisch dem Stadium III C zugeordnet werden [378]. Bessere Überlebensdaten finden sich für das Stadium III und IV, während Patientinnen im Stadium II nach der neuen Klassifikation eine schlechtere Prognose haben [563].

An der Tatsache, daß auch weiterhin 75% aller Patientinnen dem Stadium I zugeordnet werden, hat allerdings auch die neue Klassifikation nichts geändert. So fand sich in einer größeren retrospektiven Studie von Kucera folgende Aufteilung [378]:

Stadium I: 75%, Stadium II: 8,6%, Stadium III: 13%, Stadium IV: 3,4%

Die Einteilung des Endometriumkarzinoms erfolgt nach den Richtlinien der FIGO bzw. der TNM-Klassifikation, wie in nachfolgender Darstellung ersichtlich.

TNM	FIGO	Definition
(p)TX		Primärtumor kann nicht beurteilt werden
(p)T0		Kein Anhalt für Primärtumor
(p)Tis		Carcinoma in situ
(p)T1	Ia	Tumor begrenzt auf Corpus uteri
(p)T1a	Ia	Tumor begrenzt auf das Endometrium
(p)T1b	Ib	Myometriuminvasion < 50 %
(p)T1c	Ic	Myometriuminvasion > 50 %
(p)T2	II	Infiltration der Zervix
(p)T2a	IIa	lediglich endozervikaler Drüsenbefall
(p)T2b	IIb	Invasion des Zervixstromas
(p)T3	III	Ausbreitung jenseits des Uterus
(p)T3a	IIIa	Serosabefall und/oder der Adnexe und/oder positive Spülzytologie
(p)T3b	IIIb	Vaginalbefall (durch direkte Ausbreitung oder Metastasen)
(p)T3c	IIIc	Metastasen in pelvinen und/oder paraaortalen LK
(p)T4	IVa	Tumor infiltriert die Mukosa der Harnblase oder des Rektums und/oder überschreitet die Grenzen des kleinen Beckens
	IVb	Fernmetastasen

Tabelle 4 Chirurgische (intraoperative) und pathologische („p“) Tumorklassifikation [348]

Die früher angewandte klinische (prätherapeutische) Tumorklassifikation findet nur noch Anwendung bei primärer Bestrahlung:

TNM	FIGO	Definition
T1	I	Tumor begrenzt auf Corpus uteri
T1a	Ia	Cavum uteri 8 cm oder weniger in der Länge
T1b	Ib	Cavum uteri mehr als 8 cm in der Länge
T2	II	Tumor infiltriert Zervix, breitet sich jedoch nicht jenseits des Uterus aus
T3	III	Tumor breitet sich jenseits des Uterus aus, verbleibt aber innerhalb des kleinen Beckens
T4	IVa	Tumor infiltriert die Mukosa der Harnblase oder des Rektums und/oder überschreitet die Grenzen des kleinen Beckens
	IVb	Fernmetastasen

Tabelle 5 Klinische (prätherapeutische) Tumorklassifikation (nur noch anzuwenden bei primärer Bestrahlung)

1.1.5 Diagnostik

In der Diagnostik des Endometriumkarzinoms und seiner Präkursoren stehen Methoden unterschiedlicher Aussagekraft, Invasivität und Wirtschaftlichkeit nebeneinander [41, 75]:

- Endometriumzytologie
- Entnahme von Gewebsfragmenten mittels der „Pipelle de Cornier“ und vergleichbaren Instrumenten
- Transvaginalsonographie
- Fraktionierte Abrasio
- Hysteroskopie mit begleitender Histologie

Im Gegensatz zum Zervixkarzinom, bei dem eine zytologische Vorsorgeuntersuchung etabliert ist, und bei dem durch die HPV-Diagnostik wahrscheinlich zukünftig eine

noch gezieltere Selektion gefährdeter Patientinnen möglich ist, entzieht sich das Endometriumkarzinom der systematischen Vorsorge. Die Treffsicherheit der verschiedenen Verfahren zur Zytologie bzw. zum endouterinen Sampling wie Prevical, Abradul, Jet-Wash, Pipelle de Cornier oder ähnlichen ist weiterhin unbefriedigend, zumal in bis zu 20% keine ausreichende Zellentnahme gelingt und Probleme bei der korrekten zytologischen Befundung sowie selbst bei den histologischen Proben insbesondere bei den frühen Karzinomen bestehen, so daß sich diese Methoden nie richtig etabliert haben. Zudem stellen diese Verfahren einen intrauterinen Eingriff mit entsprechender Komplikationsmöglichkeit dar. Zu beachten ist in diesem Zusammenhang auch, daß sich beim Endometriumkarzinom häufiger Tumorzellen im hinteren Scheidengewölbe finden, weshalb ein zytologischer Abstrich hier besonders ergiebig sein kann. [41, 75, 565]. Ein sinnvolles Screening nach dem Endometriumkarzinom ist auch aus folgenden Gründen nicht realisierbar:

- Nur 30% der Frauen nutzen die jährliche Krebsvorsorgeuntersuchung
- Die von einem Endometriumkarzinom gefährdeten höheren Altersklassen sind für die Vorsorge noch weniger erreichbar.
- Die Transvaginalsonographie hat nur in der Postmenopause ausreichende Aussagekraft. Die Hinzufügung dopplersonographischer Untersuchungen der A. uterina hat keine Verbesserung der Aussagekraft erbracht.
- Die Prävalenz für ein Endometriumkarzinom liegt bei asymptomatischen Frauen nur bei 0,13-0,69%.

Ein Screening in genannter Form erscheint jedoch im Einzelfall durchaus sinnvoll für Hochrisikogruppen wie Frauen mit Adipositas, Diabetes mellitus, Tamoxifenmedikation, Hyperplasien in früheren Abrasionen oder auch vorbestehender Radiatio [11]. Die Transvaginalsonographie hat in der Postmenopause bezüglich der Diagnose endometrialer Pathologie eine hohe Sensitivität bei unbefriedigender Spezifität [764]. Bei einem cut-off von ≥ 4 mm (außen-außen) erreicht die Sensitivität 100%, die Spezifität aber nur 72%. Hebt man den cut-off an, um weniger falsch positive Resultate zu erhalten, so geht dies zu Lasten der Sensitivität. Die Hinzunahme des Farbdopplers ergibt keine Verbesserung der Ergebnisse. Unter Hormonersatztherapie ist der cut-off deutlich höher bei > 8 mm. Sämtliche Sonographie-Kriterien gelten nur für die postmenopausale

Frau. Insbesondere in der Perimenopause, während der 30% der Endometriumkarzinome auftreten, versagt der Ultraschall. Gewisse Aussagen lassen sich bezüglich der pelvinen Nachbarorgane treffen, und die Infiltrationstiefe läßt sich mit gewissem Vorbehalt abschätzen, wenngleich dies selbst unter dem Mikroskop bisweilen nicht ganz exakt gelingt [41].

Die Abrasio erfüllt gleichzeitig diagnostische und therapeutische Funktion. Da jedoch nachweislich etwa 10% der intrauterinen pathologischen Befunde verfehlt werden, stellt die Hysteroskopie plus nachfolgende fraktionierte Abrasio den Goldstandard dar. Sensitivität und auch Spezifität erreichen durch die Möglichkeit der Entnahme einer gezielten PE nahezu 100%, und auch die Beurteilung eines Zervixbefalls gelingt so in den allermeisten Fällen [41, 75].

Durch die neuen Hysteroskope ist in bis zu 90% eine Hysteroskopie gänzlich ohne Analgesie oder in Parazervikalblockade möglich. In eindeutig negativen Fällen kann dann mittels Strichkurettag eine Histologie entnommen und somit eine Vollabrasio vermieden werden [41, 75]. Ein Ausschluß von Ovarialtumoren bzw. Tubenkarzinom ist erforderlich bei pathologischem Abstrich und unauffälliger Abrasio/Hysteroskopie [11]. Für eine methodisch bedingte Verschleppung von Tumorzellen über die Tuben in den Bauchraum konnten bisher keine stichhaltigen Beweise gefunden werden [507]. Das Übertreten von Tumorzellen via Eileiter in die Bauchhöhle kommt ohne Frage bei der Hysteroskopie ebenso wie bei der Abrasio, intrauteriner Blutung oder spontan vor. Die wenigen hierzu vorliegenden Untersuchungen weisen auf eine wahrscheinlich etwas erhöhte Inzidenz nach Hysteroskopie hin. In keiner Untersuchung konnte jedoch bisher eine Verschlechterung der Prognose oder eine Erhöhung peritonealer Rezidive, die infolge Tumorzellverschleppung zu befürchten wäre, nachgewiesen werden, was auch mit den bisher gültigen Konzepten der Tumorausbreitung übereinstimmt [12, 231, 348]. Anlässlich der Narkoseuntersuchung wird eine sorgfältige Inspektion der Scheide durchgeführt, um bei fortgeschrittenem Tumorwachstum eine metastatische Absiedlung auszuschließen. Bevorzugte Lokalisation dieser Absiedlungen ist das vordere Scheidengewölbe bzw. der suburethrale Bereich. Eine rectovaginale Untersuchung ist nur bei fortgeschrittenem Krankheitsbild aussagekräftig, z.B. bei deutlich vergrößerter weicher Gebärmutter oder Tumorbefall von parametranem Gewebe und Beckenwand.

Unter den am häufigsten auftretenden Symptomen steht die pathologische Blutung mit 80-90% im Vordergrund. Sie entspricht bei der geschlechtsreifen Frau meist einer Hy-

permenorrhoe, im Klimakterium einer Menorrhagie und bei der postmenopausalen Frau einer ein- oder mehrfachen regellosen Blutung in der Postmenopause. Die Wahrscheinlichkeit, daß eine Blutung in der Postmenopause durch ein Karzinom verursacht wird, nimmt mit dem Abstand von der Menopause stetig zu und beträgt in den ersten beiden Jahren nach der Menopause 2%, und nach 11 Jahren Abstand bis zu 66%. Auch eine therapieresistente Kolpitis senilis, verursacht durch korporalen Fluor, sollte immer an ein ursächliches Endometriumkarzinom denken lassen [41, 75, 565].

Weitere, unter Umständen sinnvolle präoperative Zusatzuntersuchungen können sein:

- CT: liefert evtl. Aussagen über einen Befall der paraaortalen Lymphknoten
- MRT: kann einen Tumorübergang auf die Zervix erfassen, ggf. auch ein Übergreifen auf die Parametrien
- Röntgen-Thorax, iv-Urogramm, Zystoskopie, Rectoskopie

Eine Tumormarkerbestimmung des CA-125 wird in der Literatur sehr kontrovers diskutiert, kann aber als möglicher Verlaufsparemeter bei der Erstuntersuchung sehr sinnvoll sein, eine Bestimmung des CEA kann hingegen nicht empfohlen werden [11, 41, 293].

Abschließend sei noch eine Studie aus den USA erwähnt, die ergeben hat, daß ein großer Teil der Endometriumkarzinome klinisch okkult bleibt [Horwitz, 1981]. An nahezu 9000 Autopsien fanden sich hierbei 24 zu Lebzeiten unbekannte Endometriumkarzinome. Hochgerechnet bedeutet dies, daß nur jedes 4.-6. Endometriumkarzinom zu Lebzeiten der Trägerin Bedeutung erlangt.

1.1.6 Therapieformen und Therapiekonzepte

- Operative Therapie
- Strahlentherapie
- Systemische Therapie
- Rezidivtherapie
- Neue Therapiekonzepte

1.1.6.1 Operative Therapie des Endometriumkarzinoms

Die Operation ist die Methode der Wahl gegenüber der Radiatio, aber nicht durch prospektiv randomisierte Studien belegt; gegenüber der primären Strahlentherapie liefert sie um 10-20% günstigere Resultate. Die OP bietet auch den Vorteil der histologischen Aufarbeitung und der besseren Erfassung von Prognosefaktoren. Für den Fall eines Rezidivs bleibt die Option der Bestrahlung erhalten. Ergibt die intraoperative Schnellschnittuntersuchung einen metastatischen Befall der pelvinen Lymphknoten, sollte eine paraaortale Lymphonodektomie angeschlossen werden [41, 368, 563].

Grundprinzipien der OP

- Zugang über untere mediane Längsschnitt-Laparotomie, ersatzweise interiliakaler Querschnitt nach Morley; bei entsprechender Indikation in Ausnahmefällen vaginaler Zugang (Adipositas, internistische Probleme)
- Spülzytologie aus dem Douglas, aus den parakolischen Rinnen und aus dem subdiaphragmatischen Raum, bzw. zytologische Untersuchung des Aszites.
- Inspektion und Palpation der Bauchhöhle: Beckenorgane, pelvine und paraaortale Lymphknoten, Netz, Leber, Zwerchfell, Peritoneum.
- Führung des Corpus uteri mit geraden stumpfen Klemmen, die die Tubenabgänge zusammen mit den Ligamenta rotunda fassen.
- Beurteilung der Invasionstiefe und auch des Zervixbefalls (makroskopisch und möglichst auch per Schnellschnitt)
- Die beidseitige Adnexektomie gehört zur Standardtherapie des Endometriumkarzinoms, da bereits im klinischen Stadium I in 5% (2%-11%) der Fälle Ovarialmetastasen bzw. synchron aufgetretene Ovarialkarzinome vorliegen [41, 142, 698, 768].
- Der histologische Subtyp eines serös-papillären und klarzelligen Endometriumkarzinoms zeigt häufig Lymphknotenmetastasen und eine dem Ovarialkarzinom ähnliche intraperitoneale Ausbreitung, weshalb in diesen Fällen zusätzlich eine Omentektomie sowie eine Appendektomie empfohlen wird [41, 619, 768].
- Die Beurteilung der pelvinen und paraaortalen Lymphknoten ist Bestandteil des intraoperativen Stagings.

Obwohl bis heute der therapeutische Gewinn einer Lymphonodektomie ebenso wie der einer Nachbestrahlung durch prospektive Studien nicht belegt ist, so ist doch die operative Entfernung einer LK-Metastase jeder anderen Therapie überlegen. Gegen eine Lymphonodektomie spricht am meisten die gute Prognose ohne diesen Eingriff. Die Entscheidung erfolgt deshalb anhand von Prognosefaktoren und wird derzeit noch recht kontrovers diskutiert. Die Studienergebnisse sprechen jedoch für einen signifikanten Überlebensvorteil der Patientinnen mit Lymphonodektomie [80, 115, 345, 768]. So finden sich bereits im Stadium I, G3 in 18-35% pelvine und in 30% paraaortale Lymphknoten befallen [41, 142, 200, 368, 768]. Dennoch wurde bis heute nur eine einzige prospektive Studie zu diesem Thema durchgeführt [12]. Eine Multicenter-Studie (43 Kliniken) der GOG kommt, bei einigen methodischen Schwachstellen, z.B. teilweise nur Lymphknotensampling, zu ähnlichen Resultaten [142].

Unter Zusammenfassung der Literatur kann als Indikation zur Lymphonodektomie gelten [11, 12, 41, 368, 563, 768]

- Stadium Ia, G3
- Stadium Ib, G2 und G3
- Stadium Ic, G1-3
- Stadium II - IV (falls resektabel)
- clear-cell, serös-papillär oder schlecht differenzierte Karzinome
- im Einzelfall Entscheidung nach dem Willen und AZ der Patientin.

Die Zusammenfassung der Literatur unter besonderer Beachtung der Leitlinien der AGO zum Endometriumkarzinom ergibt folgende, in Tabelle 6 dargestellte, Empfehlung einer stadienabhängigen Operation:

Stadium	Stadiengerechte Operation
FIGO Ia,G1-3 FIGO Ib, G1	abdominale Hysterektomie + Adnexektomie bds. +/- Lymphonodektomie (in Abhängigkeit von Prognosefaktoren)
FIGO Ib,G2-3 FIGO Ic,G1-3	Abd. Hysterektomie + Adnexektomie bds. + pelvine und ggf. paraaortale Lymphonodektomie
FIGO II a, II b	Erweiterte radikale Hysterektomie oder abdominale Hysterektomie unter großzügiger Mitnahme einer Scheidenmanschette + Adnexektomie bds. + pelvine und ggf. paraaortale Lymphonodektomie (*)
FIGO III a	abdominale, ggf. radikale Hysterektomie + Adnexektomie bds. + ggf. Lymphonodektomie (**)
FIGO III b	erweiterte radikale OP mit Hysterektomie + Adnexektomie + partielle/komplette Kolpektomie + Kontaktbestrahlung der Scheide (***)
FIGO III c	abdominale, ggf. radikale Hysterektomie + Adnexektomie bds. + pelvine und paraaortale Lymphonodektomie
FIGO Iva	je nach Befund primäre Radiatio bis hin zur Radikal-OP mit vorderer/hinterer Exenteration
FIGO IVb	wenn überhaupt nur kombinierter Einsatz aller Behandlungsmodalitäten mit OP, Bestrahlung und systemischer Therapie. Bei isolierten inguinalen bzw. operablen intraperitonealen Metastasen evtl. Vorgehen wie im Stadium III.

Tabelle 6 Empfehlungen einer stadienabhängigen Operation:

(*)

Die radikale OP sollte nur in Ausnahmefällen erfolgen, wie z.B. bei ausgedehntem Zervixbefall zur tumorfreien Resektion, oder falls eine Unterscheidung zum primären Zervixkarzinom nicht möglich ist und so eine Untertherapie vermieden werden kann.

(**)

Radikale OP bei Parametrienbefall, erreicht der Tumor jedoch die Beckenwand, ist meist eine primäre Radiatio vorzuziehen. Zur therapeutischen Relevanz einer positiven Peritonealzytologie vgl. Beitrag unter adjuvanter Therapie.

(***)

Um bei tiefer Infiltration ausreichend breite tumorfreie Resektionsränder zu erreichen, sind unter Umständen auch Eingriffe an Blase und/oder Darm erforderlich.

1.1.6.2 Strahlentherapie des Endometriumkarzinoms

1.1.6.2.1 Primäre Strahlentherapie

Bei keinem anderen gynäkologischen Karzinom hat sich in der Indikationsstellung zur Radiatio ein so gründlicher Wandel vollzogen wie beim Endometriumkarzinom. Während früher die kombinierte Strahlentherapie bei der Mehrzahl der Patientinnen zur Anwendung kam, steht heute die primäre Operation im Vordergrund [563]. Fortschritte in Anästhesie und perioperativer Versorgung haben trotz gleichfalls erheblicher Fortschritte der Radiotherapie dazu geführt, daß zumeist auch bei internistisch belasteten Risikopatientinnen eine tumorangepaßte Operation durchgeführt werden kann [468]. Bei allgemeiner Inoperabilität steht mit der primären Strahlentherapie allerdings eine prinzipiell kurative Behandlungsform zur Verfügung. Diese erfolgt dann typischerweise als Kombinationsbestrahlung von intrauterinem Afterloading, perkutaner Bestrahlung sowie Afterloading der Scheide, wobei die intrauterine Brachytherapie den wesentlichen Teil der Behandlung ausmacht [11, 41, 410, 586].

Bei Verdacht auf paraaortale LK-Metastasen ist in der Regel nur noch eine palliative Zielsetzung möglich, da die meisten Patientinnen Fernmetastasen entwickeln. Hier muß auch an den zusätzlichen Einsatz systemischer Therapien gedacht werden.

1.1.6.2.2 Adjuvante Strahlentherapie

Die adjuvante Bestrahlung dient dem Ziel der Optimierung der lokoregionären Therapie durch Sterilisierung evtl. vorhandener Mikrometastasen. Als Indikation für eine Strahlentherapie gilt heute überwiegend eine adjuvante postoperative Afterloading-Behandlung des Scheidenendes. Viele Autoren raten heutzutage auf Grund der untergeordneten klinischen Bedeutung vaginaler Brachytherapiekomplicationen, die Indikation hierzu großzügig zu stellen [11, 41, 410, 586]. Im Gegensatz hierzu beschreibt Sorbe in einer sehr sorgfältigen Studie an insgesamt 404 Patientinnen im Stadium I daß z.B. von den 37% sexuell noch aktiven Frauen ca. 2/3 über Dyspareunie nach adjuvanter Brachytherapie klagten und die Nebenwirkungen einer routinemäßigen Vaginal-

bestrahlung oft unterschätzt werden [676]. Letztendlich sollte gegebenenfalls gemeinsam mit der Patientin das Für und Wider abgewogen werden.

Eine adjuvante perkutane Hochvoltbestrahlung des kleinen Beckens sollte erfolgen, wenn bei der Operation die Lymphknoten nicht entfernt wurden oder nur ein LK-Sampling erfolgte. Ansonsten sollte sie nur bei hohem Rezidivrisiko durchgeführt werden, da die Komorbidität nach Lymphonodektomie plus Radiatio deutlich erhöht ist und ein sicherer Überlebensvorteil nicht gegeben ist. So fand Aalders in einer großen randomisierten Studie im Stadium I und II bei Patientinnen, die alle eine vaginale Brachytherapie und anschließend perkutan 40 Gy oder keine Bestrahlung erhielten, nach 6 Jahren keinen Unterschied bezüglich Überlebenszeit und Rezidivrate. Die bestrahlten Patientinnen hatten zwar im Beckenraum weniger Rezidive, dafür jedoch häufiger Fernmetastasen als die Kontrollgruppe [1, 3, 41].

Eine stadiengerechte adjuvante Strahlentherapie entsprechend der Literatur und basierend auf den Leitlinien der AGO bezüglich des Endometriumkarzinoms ergibt sich für folgende Indikationen

Klin. Stadium	Adjuvante Radiotherapie
FIGO Ia, Ib	Intravaginale Brachytherapie nur bei ungünstigen Prognoseparametern wie G3, Lymph- oder Hämangiose, eine Teletherapie ist nicht nötig.
FIGO Ic-IIIa	Intravaginale Brachytherapie des Scheidenendes, individuelle Indikation zur perkutanen Radiatio einer Risikoregion, z.B. bei unsicherem Resektionsstatus, G3 oder initial großer Tumormasse.
FIGO IIb	Postoperative Brachytherapie der gesamten Restvagina, evtl. zusätzlich perkutan.
FIGO IIc (PN1)	Brachytherapie mit zusätzlicher Tendenz zur perkutanen Becken- und evtl. paraaortalen LK-Bestrahlung (*)
FIGO IV	Individuelle Indikation

Tabelle 7 Empfehlungen einer stadiengerechten adjuvante Strahlentherapie

(*) Bezogen auf das gesamte Krankengut dürfte der Fall eines pNX der häufigste sein, zu dem auch die Patientinnen nach LK-Sampling gehören. Prinzipiell kann auch die Möglichkeit einer sekundären pelvinen bzw. paraaortalen Lymphonodektomie geprüft werden.

Der Stellenwert der Ganzabdomenbestrahlung bei Befall pelviner und paraaortaler Lymphknoten, insbesondere aber bei Peritonealbefall ist noch nicht gesichert und wird in der Literatur sehr kontrovers diskutiert [41, 309, 410, 489, 585].

1.1.6.3 Systemische Therapie

Die systemische Therapie beim Endometriumkarzinom ist das Kernthema dieser Arbeit. Sie ist an dieser Stelle nur wegen des Sinnzusammenhangs und der Vollständigkeit halber aufgeführt. Die allgemeine Beschreibung der systemischen Therapien beim Endometriumkarzinom erfolgt im Kapitel 2, Chemotherapie. Die Spezielle Auswertung bei den Ergebnissen und im Rahmen der Diskussion.

1.1.6.4 Rezidivtherapie

Rezidive von Endometriumkarzinomen sind häufig auf das kleine Becken beschränkt und auf Grund ihrer lokoregionären Ausdehnung einer Operation oder Strahlentherapie zugänglich. Sie treten am häufigsten im suburethralen Bereich der Scheide, im Scheidenstumpf oder an der Beckenwand auf. 80% aller Scheidenrezidive treten in den ersten zwei Jahren auf. Bei Früherkennung liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei erneuter OP und/oder Radiatio bei 40-50% [11, 41].

Häufiger als beim Zervixkarzinom findet man beim Endometriumkarzinom paraaortale Rezidive, allein oder in Verbindung mit Rezidiven im kleinen Becken. Sie sind in der Regel Ausdruck einer Tumorgeneralisation. Hier kann aufgrund der oft langen Verläufe eine Bestrahlung versucht werden. Die Indikation zur palliativen Behandlung paraaortaler Metastasen läßt sich mit dem oft sehr schmerzhaften Tumorprogreß in der Paraaortalregion begründen. Neben der zunehmenden Ummauerung der Ureteren kommt es zur schmerzhaften Einengung der Spinalnervenwurzeln und zur Arrosion von Wirbelkörpern bzw. zur tumorösen Infiltration des M. psoas [41].

Die Radikalität des operativen Eingriffs kann, wie auch beim Stadium III/IV, individuell bis hin zur Exenteration erweitert werden, falls dies von der Patientin gewünscht und vom Allgemeinzustand her möglich erscheint, sowie eine Resektion in sano möglich ist [478]. Wallwiener beschreibt eine Methode zur intraoperativen Radiatio (IORT) in der Rezidivsituation, bei der unter Schonung strahlensensibler Strukturen wie Ureter oder Darm Tumorrestbezirke aufgesättigt werden, um die Ergebnisse der operativen Rezidivbehandlung zu optimieren [767]. Eine ähnliche Methode beschreiben auch andere Autoren zur Sanierung von Beckenwandrezidiven mittels kombinierter OP und intraoperativer Bestrahlung [41, 293].

Ist bei einem Rezidiv keine OP oder Radiatio möglich, so ist die erste Wahl bei positivem Hormonrezeptorstatus und endometrioider Histologie die Hormontherapie. Bei negativem Hormonrezeptorstatus, wenn erhebliche Beschwerden bestehen und wenn ein rasches Ansprechen nötig ist, sollte eine Chemotherapie erfolgen [11, 41, 200, 565]. Bei malignen Ergüssen in Pleura oder Abdomen kann gegebenenfalls palliativ ein Zytostatikum instilliert werden. Hiermit lassen sich neueren Zahlen zufolge kurzfristige Verbesserungen in ca. 70% der Fälle erreichen. Die am häufigsten verwandten Zytostatika sind Bleomycin, Mitomycin, Cisplatin oder neuerdings auch Taxol [41, 112].

1.1.6.5 Neue Therapiekonzepte

1.1.6.5.1 Laparoskopische Operationen

Laparoskopische Verfahren zur Lymphonodektomie werden heute bereits, v.a. im low-risk-Bereich, durchgeführt, mit anschließender LAVH bzw. auch RLAVH. Dieses Verfahren erscheint vor allem für Patientinnen im Stadium I als echte Alternative. Studienergebnisse gibt es bisher zwar nur wenige, diese zeigen aber bei Beibehaltung der onkologischen Standards eine geringere intra- und postoperative Morbidität [12]. In diesem Zusammenhang wird auch bereits vom LAOS gesprochen, d.h. laparoskopisch assistiertes operatives Staging.

1.1.6.5.2 Sentinel-Lymphnode-Biopsie

In Anlehnung an die Ergebnisse beim Malignen Melanom und beim Mammakarzinom gibt es erste Versuche, diejenigen Patientinnen mit Endometriumkarzinom, für die eine Lymphonodektomie eine Übertherapie darstellt, im Rahmen einer weniger invasiven Therapie zu behandeln. Hier wird mittels Hysteroskopie der befallene Bezirk mit radioaktiv beladenen Tracern umspritzt, um dann intraoperativ mittels Gamma-Kamera den- oder diejenigen Lymphknoten zu detektieren, in die aus dem Tumorgebiet zuerst eine Streuung erfolgt. Dieser sogenannte Sentinel (Wächter) - Lymphknoten wird dann primär untersucht, und bei fehlendem Tumorzellnachweis kann den Patientinnen eine ausgedehnte Lymphonodektomie erspart werden [369].

1.1.6.5.3 Fertilitätserhaltende Therapie des invasiven Endometriumkarzinoms

Genaugenommen handelt es sich hierbei um kein neues Konzept, da die ersten Beschreibungen bereits auf die 60er Jahre zurückgehen. Endometriumkarzinome kommen in 2-14% bei Frauen unter 40 Jahren vor [234, 350, 372]. In seltensten Fällen finden sich hierunter auch Frauen mit Kinderwunsch, die willens sind, das Risiko einer organ- und somit fertilitätserhaltenden Therapie auf sich zu nehmen. Das Risiko für einen Progreß oder ein Rezidiv liegt immerhin bei ca. 33% [372].

In diesem Alter handelt es sich meist um Tumoren, die auf Grund einer nicht antagonisierten Östrogenwirkung entstehen, wie sie häufig beim PCO-Syndrom zu finden sind, das dann auch zusätzlich Ursache der ungewollten Kinderlosigkeit ist. Die erste hierzu veröffentlichte Arbeit mit anschließender erfolgreich ausgetragener Schwangerschaft handelt von genau einer solchen Patientin und stammt bereits aus dem Jahre 1978! Nach hochdosierter Gestagentherapie wurde eine Keilexzision der Ovarien durchgeführt, die zu einer Zyklusnormalisierung und konsekutiver Spontanschwangerschaft führte. Fünf Jahre später war die Patientin bei einer Kontrollabasio ohne Hinweis auf Rezidiv und äußerte den Wunsch nach einer weiteren Schwangerschaft [177]. Daß es sich hierbei nicht um einen Einzelfall handelt bewies Robboy im Jahre 1979, der bei 28 Fällen einer reinen Gestagenbehandlung, allerdings ohne bestehenden Kinderwunsch, eine 100%ige 10-Jahres-Überlebensrate hatte [Robboy1979].

Fälle mit ausgetragener Schwangerschaft gibt es in der Weltliteratur in nur wenigen beschriebenen case reports [177, 298, 347, 372, 385, 519, 528, 557, 602, 634, 636, 785]. Ebenso gibt es ein knappes Dutzend beschriebener Fälle, in denen die Therapie nicht ausreichte, und anschließend eine Hysterektomie durchgeführt werden mußte [199, 241, 298, 340, 346, 395, 469, 634, 636]. Besonders beachtenswert scheint hierbei eine Arbeit von Mitsushita aus dem Jahre 2000, wo sich nach ausgetragener Schwangerschaft ein Residuum des Endometriumkarzinoms fand. Die Hysterektomie war durchgeführt worden, weil sich in einer Kurettage post partum suspekte Zellen im Abradat zeigten [469].

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß sich an dieser sicherlich sehr speziellen Untergruppe von Patientinnen sehr gut die ausgeprägte Hormonabhängigkeit der meisten in diesem Alter auftretenden Endometriumkarzinome des Typ I darstellen läßt. Unter hochdosierter Gestagentherapie und engmaschiger Kontrolle durch Hysteroskopie und Kurettage läßt sich in Einzelfällen bei ausdrücklichem Wunsch der Patientin an ein solches Vorgehen denken. Falls keine Schwangerschaft eintritt oder nach Abschluß einer solchen sollte jedoch eine „prophylaktische“ Hysterektomie in Betracht gezogen werden [350, 469].

1.1.7 Prognose

Insgesamt gesehen ist die Prognose der Patientinnen mit Endometriumkarzinom hervorragend, die Mehrzahl der erkrankten Frauen können definitiv geheilt werden. Genauer betrachtet handelt es sich beim Endometriumkarzinom aber nicht um ein einheitliches Tumorgeschehen, wie die unterschiedlichen Verläufe, histologischen Subtypen und andere Parameter (Invasivität, Metastasierungspotenz, Wachstum, etc.) zeigen, so daß man zwei unterschiedliche Typen unterscheiden muß, die in der Tabelle 8 auf der folgenden Seite einander gegenübergestellt sind [41, 50, 63, 75, 142, 143]:

Typ	Merkmale
Typ I	niedrig maligne (low risk), östrogenabhängig, Invasionstiefe minimal vorwiegend bei prämenopausalen Frauen, v.a. weiße Rasse histologisch Adenokarzinom oder Adenoakanthom, Grading G1-2 gute Prognose
Typ II	Hochrisiko (high risk), östrogenunabhängig, große Invasionstiefe vorwiegend postmenopausale Frauen, v.a. schwarze Rasse histologisch serös papillär, clear cell, adenosquamös, Grading G3 schlechte Prognose

Tabelle 8 zwei unterschiedliche Typen des Endometriumkarzinoms

Die FIGO hat 1988 auf Grund der Ergebnisse zu den Prognosefaktoren die neue chirurgische Klassifizierung des Endometriumkarzinoms vorgenommen. Dem liegen hauptsächlich die Daten der GOG 33 Studie [142] zugrunde, die als prospektiv randomisierte Studie zeigte, daß auch im Stadium I in 10,4 % pelvine und in 5,4 % paraaortale LK nachweisbar sind. Desweiteren wurden eine Adnex- und Peritoneumbeteiligung in 5,7 und 12,3 % gefunden. Diese Daten wurden auch von anderen Studien bestätigt [25, 50, 456, 537].

Handelt es sich um high-risk-Karzinome (entdifferenziert, tiefe Invasion), so werden im Stadium I in bis zu 20-36 % positive LK gefunden. Sind die pelvinen LK tumorös befallen, so muß in 30-38 % auch mit befallenen paraaortalen LK gerechnet werden [41, 50, 142]. Hingegen beträgt die Häufigkeit paraaortaler Lymphknotenmetastasen bei tumorfreien pelvinen Lymphknoten nur 2% [142]. Zur Zeit besteht vielfach bereits eine Empfehlung dahingehend, bei gegebener Indikation die pelvinen und paraaortalen Lymphknoten radikal zu resezieren, ohne daß die prognostische Wertigkeit der paraaortalen Lymphonodektomie durch prospektiv randomisierte Studien bisher bewiesen wäre [41, 345, 386, 537, 635].

Die Virulenz von Malignomen ist unterschiedlich und kann durch Prognosefaktoren erfaßt werden, die meist dahingehend charakterisiert sind, daß sie mit dem krankheitsfreien Intervall und mit dem Gesamtüberleben in einer Beziehung stehen. Hierbei muß berücksichtigt werden, daß es sich bei der Mehrzahl der Prognosekriterien nicht um

unabhängige Einzelfaktoren handelt, sondern um ein voneinander abhängiges Netzwerk unterschiedlicher Kriterien.

Die klassischen Faktoren sind Alter, Stadium, Invasionstiefe, histologische Subtypen, Grading, Lymphknotenbefall, Einbruch in Lymph- bzw. Blutgefäße [41, 142, 563]. Weitere wichtige Faktoren sind Ploidie und S-Phase, Wachstumsfraktion (Ki-67), Steroidrezeptorstatus (insbesondere Progesteron), durchgeführte therapeutische Maßnahmen (Art und Ausmaß der OP, Radiatio, Chemo). Neue Faktoren auf Grund zellbiologischer und molekularbiologischer Analysen sind die Onkogene Her-2/neu, das Tumorsuppressorgen p53 und die Wachstumsfaktorrezeptoren CSF-1 und EGF-R. Die atypische serös-papilläre Metaplasie, die in der Regel bereits mit p53-Mutation einhergeht, wird in der neueren Literatur bereits als Endometriales Intraepitheliales Karzinom (EIC) eingestuft [147, 393, 660].

Beim Tumorstadium muß auf die ungenügende Übereinstimmung von klinischer Stadieneinteilung und histologisch erwiesener Tumorausbreitung hingewiesen werden. Zudem wird auch heute noch vielfach auf die Lymphonodektomie verzichtet. Dem Tumorzellnachweis in der Peritoneallavage wird unterschiedliche prognostische Bedeutung beigemessen [140, 220, 364, 420, 454]. Ein positiver Hormonrezeptorstatus verbessert in jedem Ausbreitungsstadium die Überlebenswahrscheinlichkeit, wobei ein positiver Progesteronrezeptorstatus wichtiger ist als der Östrogenrezeptorstatus.

Die Bedeutung prognostischer Anhaltswerte läßt sich auch anhand folgender Zahlen belegen.

Die 5-JÜR beträgt im Stadium I sehr gute 86%, im Stadium II immerhin 66% und im Stadium III noch 44%, während sie im Stadium IV auf nur noch 16% abfällt. Rezidive treten im Stadium IaG1, IaG2 und IbG1 nur in 3-4% auf. Die 5-JÜR bei einem G1-Karzinom beträgt 89%, bei einem G3-Karzinom nur noch 40%. Bei Myometriuminvasion bis zu 1/3 ergibt sich eine 5-JÜR von 90%, bei 2/3 Invasion beträgt sie noch 67% und bei 3/3 fällt sie auf 33% ab. Die 5-JÜR bei einem Adenoakanthom beträgt 91%, beim endometrioiden Karzinom 74% und beim adenosquamösen 64%, während sie beim klarzelligen Karzinom auf 42% reduziert ist, und beim serös-papillären Karzinom nur noch 27% beträgt. 70 % aller Rezidive treten in den ersten 3 Jahren und 80 % aller Scheidenrezidive in den ersten zwei Jahren auf [11, 41, 142, 565].

Kucera (1991) hat versucht, einen postoperativen histopathologischen Risiko-Score zu entwickeln [378]. Dieser ist in der nachfolgenden Tabelle 9 zu sehen. Hierbei bedeuten 0-2 Punkte ein geringes Risiko, 3-4 Punkte ein mittleres Risiko und ≥ 5 Punkte ein hohes Risiko. Bei > 5 Punkten wird eine adjuvante Beckenbestrahlung empfohlen.

Histopathologische Parameter	Punkte
Histologie des Corpus uteri:	
Typisches endometrioides Karzinom oder Adenoakanthom	
Grading I	1
Grading II	2
Grading III	3
Sonderformen:	
adenosquamös, serös-papillär, klarzellig, undifferenziert	4
Infiltration:	
nur Endometrium	0
minimal (1-2mm)	1
<50% Myometrium	2
>50% Myometrium	4
Gefäßeinbrüche	4
Stadium IIa	5
Stadium IIb	6
Stadium IIIa / IIIb	7
Stadium IIIc	8
Stadium IVa	9
Stadium IVb	10

Tabelle 9 histopathologischer Risikoscore nach Kucera 1991 [378]

Nach Baltzer (1999) lassen sich die unterschiedlichen Faktoren in einem postoperativen Risikoprofil zusammenfassen [41]

Merkmal	Low-risk Merkmal	High-risk Merkmal
Stadium (FIGO)	Ia (Ib)	Ic - IV
Stadium TNM	pT1, N0, M0	pT2-4, pN+, M+
Myometriuminvasion	0 – 1/3	1/3 – 3/3
Karzinomtyp	Sekretorisches Adenokarzinom Adenokankroid	Adenosquamös, clear-cell Serös-papillär
Grading	G 1	G 3
Wachstumsart	Exophytisch	endophytisch
Lymphangiase	Nein	ja
Hämangiase	Nein	ja
Östrogenrezeptoren	Positiv	negativ
Progesteronrezeptoren	Positiv	negativ
Ploidie	Diploidie	Aneuploidie
Lymphknotenbefall	Nein	ja
Adnexbefall	Nein	ja
Peritoneallavage	Negativ	positiv
Alter	< 50 Jahre	> 60 Jahre
Her-2/neu	Negativ	Überexpression
p53	Negativ	Überexpression

Tabelle 10 postoperatives Risikoprofil

Überlebens- und Heilungsraten hängen im Wesentlichen vom Stadium mit der genauen Analyse der Invasionstiefe, vom Nodalstatus, vom histologischen Subtyp sowie vom Differenzierungsgrad ab. Die übrigen Faktoren stellen mehr oder weniger eine Feinsortierung dar, die nicht oder noch nicht therapieentscheidend sind, in Grenzsituationen aber die Richtung der Therapie beeinflussen.

Molekularbiologische Marker sind beim Endometriumkarzinom bislang nur wenige intensiv untersucht worden. Eine abschließende Beurteilung ist zu diesem Zeitpunkt nicht möglich. Eine Überexpression von p53 wird in 20% aller endometrioiden Adenokarzinome beobachtet, aber in 90% aller serösen Karzinome. Entsprechend einiger neuerer Publikationen könnte es sich zu einem der wichtigsten Marker überhaupt entwickeln. So findet Sung in einer Arbeit aus 2000 ein statistisch signifikant kürzeres Überleben bei positivem p53-Wert. Das Risiko, am Endometriumkarzinom zu versterben, ist bei diesen Patientinnen 7,46-fach erhöht [687].

Eine Überexpression des Onkogens Her-2/neu wird signifikant häufiger bei fortgeschrittenen Tumorstadien gefunden [11, 147, 393]. Weitere genetische Marker sind u.a. die Mikrosatelliteninstabilität (MSI), K-ras-Mutationen, PTEN-Mutationen sowie β -catenin-Mutationen.

1.1.8 Nachsorge

Die Begrenztheit therapeutischer Möglichkeiten bei Fernmetastasen oder weit fortgeschrittenen Rezidiven hat die Frage der Sinnhaftigkeit früher Erkennung derselben bei verschiedenen Tumorentitäten aufkommen lassen und zum Umdenken Anlaß gegeben. Es zeichnet sich ein Abrücken vom Gedanken einer vorwiegend an der Verlängerung der Überlebenszeit orientierten apparativen Nachsorge ab, ohne aber dabei medizinisch notwendige Maßnahmen insbesondere bei high-risk-Fällen zu versäumen.

Nach Abschluß der Primärtherapie verlagert sich das therapeutische Ziel ärztlicher Tätigkeit vom kurativen zum rehabilitativen Ansatz und hat vorrangig Behandlungserfolge und die psychosoziale Situation im Blick [41, 223, 407]. Die tumorspezifisch orientierte Nachsorge der Patientin gilt der frühzeitigen Erkennung des Rezidivs bzw. typischer Behandlungserfolge. Wichtigster Teil der Nachsorge-Untersuchung ist die gynäkologische Untersuchung [11]. Sie erfolgt in regelmäßigen Intervallen wegen bestehender Behandlungsoptionen, insbesondere beim Vaginalrezidiv und beim zentralen Rezidiv am Scheidenabschluß. Bei isolierten Metastasen im kleinen Becken beträgt die Heilungsrate bis zu 50%. Im Vergleich zu früheren starren Nachsorgeschemata hat sich eine risikoadaptierte Nachsorge der Patientin bewährt. Diese umfaßt auch die psychische und soziale Betreuung. Bei der meist günstigen Prognose erfolgt allerdings

selten eine Einstufung als Schwerbehinderte mit mehr als 50% Behinderungsgrad [11, 407, 646].

Das hier durchaus noch viel Handlungsbedarf besteht, belegt eine schwedische Studie aus dem Jahre 1999, die Untersuchungen zur Lebensqualität bei Endometriumkarzinompatientinnen durchführte. Hierbei fand sich im Unterschied zu einer Vergleichspopulation eine deutlich schlechtere Lebensqualität. Bei den eher jüngeren Patientinnen fanden sich mehr psychologische, bei den älteren mehr somatische Probleme [646]. Die Betreuung der doch überwiegend älteren Endometriumkarzinom-Patientinnen hat sich auch an den häufigen Begleiterkrankungen zu orientieren. Dabei stehen die Erkrankungen des Bewegungsapparates mit 25% im Vordergrund, gefolgt von arterieller Hypertonie, Cholezystolithiasis, koronaren Herzerkrankungen, Venenleiden, Diabetes mellitus und Depressionen mit jeweils 10%. Darüberhinaus lassen sich bei 6-10% der Patientinnen Zweitmalignome nachweisen, wobei das Mammakarzinom das häufigste ist [407]. Häufigster Manifestationsort von Fernmetastasen ist die Lunge mit 16%, gefolgt von der Leber mit 6% [41].

Ein spezifischer Tumormarker existiert für das Endometriumkarzinom nicht. Wie oben bereits erwähnt, können präoperativ erhöhte CA 125-Werte, die postoperativ in den Normalbereich abgefallen sind, als Marker zur Verlaufskontrolle eingesetzt werden [9, 11, 41, 47, 195, 786, 407].

Bezüglich hormoneller Substitution mehren sich die Hinweise, daß nach adäquater Therapie eine Hormonersatztherapie möglich ist. Eine matched-pair Studie aus 2001 ergab bei 249 Patienten sogar einen leichten benefit für die Frauen, die eine HRT erhielten [688]. Man sollte eine systemische Östrogen-Gestagen-Gabe bevorzugen. Diese sollte möglichst kontinuierlich mit einem Kombinationspräparat erfolgen. Bei erhöhtem Rezidivrisiko sollte zunächst mit einer Gestagen-Monotherapie begonnen werden [11, 41, 407, 565]. Auch bei Kontraindikationen für eine Östrogengabe ist jederzeit eine Gestagen-Monotherapie mit Dosierungen von 10 mg MPA täglich, 150 mg MPA intramuskulär alle 3 Monate oder 20 mg Megestrolacetat täglich möglich, um klimakterische Beschwerden zu lindern.

Der beste Zeitpunkt für den Beginn einer HRT ist bis heute noch nicht geklärt. Als Anhalt mag gelten, daß 75% der Rezidive in den ersten drei Jahren nach erfolgter Primärtherapie auftreten. Zur topischen Therapie können östriolhaltige Salben verschrieben werden. Eine Ergänzung der klassischen Hormontherapie stellt der Wirkstoff Tibolon dar.

1.2 Systemische Therapie

1.2.1 Entwicklung und Grundlagen der endokrinen Therapie

Die Genitalorgane sowie die Brust zeichnen sich durch eine geweblich und funktionell definierbare Beeinflussbarkeit durch Sexualhormone aus. Schon frühzeitig stellte sich die Frage, ob und unter welchen Bedingungen auch die Tumoren der Genitalorgane und der Brust hormonell beeinflussbar sind. Die ersten erfolgreichen Erfahrungen hierzu beruhen auf Untersuchungen beim Mamma- sowie beim Prostatakarzinom [312, 314]. Eine früher spekulativ-empirisch betonte Betrachtungsweise ist mittlerweile, nach der Entdeckung und methodischen Zugänglichkeit der Rezeptoren und ihrer Bedeutung, durch eine solide Kenntnis der Zusammenhänge ersetzt worden [314].

Die ersten Erfahrungen mit einer Hormontherapie gehen auf das Ende des 19. Jahrhunderts zurück (Schinzinger, 1889; Beatson, 1896; Boyd, 1900), die allesamt auf einer ablativen Hormontherapie beim Mammakarzinom in Form der Ovariectomie beidseits beruhten. 1922 erzielte Courmelles mit der Röntgen-Kastration ähnliche Resultate. In den fünfziger Jahren wurde diese Therapie durch die zusätzliche Ausschaltung der Nebenniere und der Hypophyse erweitert. In dieser Zeit begannen auch praktische Versuche einer additiven Hormontherapie, z.B. in Form von Androgenen beim Ovarialkarzinom und Gestagenen beim Mamma- und Endometriumkarzinom [787]. Jensen und Jakobsen injizierten in den 60er Jahren Frauen radioaktiv markiertes Östrogen. Damals konnten erstmals „Östrogen Erfolgsorgane“ identifiziert werden [308]. Fünf Jahre später gelang der Nachweis eines östrogenbindenden Proteins im Zellzytoplasma [787].

Die Gestagentherapie beim Endometriumkarzinom geht auf Ira Nathanson zurück, auf dessen Vorschlag hin Kelly und Baker 1950 eine Patientin mit Lungenmetastasen mit Gestagenen erfolgreich behandelten. 1960 zeigten Kelly und Baker in der historischen Arbeit ein Gesamtansprechen bei 7/22 Patientinnen unter Delalutin[®] (Hydroxyprogesteroncaproat) [336]. Weitere Veröffentlichungen erfolgten unter anderem durch Kistner 1959 mit Enavid[®] (Norethynodrel) sowie Varga und Henriksen 1961, die LH-Spiegel beim Endometriumkarzinom bestimmten.

Brush wies 1968 erstmals die Bindung von 17- β -Estradiol an Endometriumkarzinomzellen nach. Kistner beschrieb 1965 die intrakavitäre MPA-Instillation. Meist erfolgte die intrakavitäre Gabe präoperativ, nach einer gewissen Zeit erfolgte dann die Hyster-

ektomie. Es gab Versuche, Gestagene direkt in Metastasen z.B. der Vagina zu spritzen, die Metastasen wurden hierunter meist deutlich kleiner. Es handelt sich aber um extrem kleine Fallzahlen [353].

Das Wirkprinzip der hormonellen Therapie, sei es ablativer oder additiver Natur, besteht im Nachweis des Steroidhormon-Rezeptor-Komplexes, dessen Modell durch E. Jensen Ende der sechziger Jahre entwickelt wurde. Das Modell besitzt für die Wirkung von Steroidhormonen allgemeine Gültigkeit. Hierbei bindet das Steroidhormon mit hoher Affinität an den jeweiligen Rezeptor. Der Steroidhormon-Rezeptor-Komplex bindet dann im Zellkern an die DNA und bedingt die Aktivierung der Transkription [314]. Für die Bestimmung der Hormonrezeptoren stehen biochemische und histochemische Verfahren zur Verfügung. Bei der Immunhistochemie erfolgt mittels monoklonaler Antikörper eine semiquantitative Visualisierung der Östrogen- und Progesteronrezeptoren. Die Grenzziehung zwischen positivem und negativem Rezeptorstatus ist aufgrund klinischer Daten und der Vereinbarung der Arbeitsgruppe für die Standardisierung der Rezeptoranalytik bei 20 fmol / mg Gewebeprotein festgelegt worden. Der Begriff „rezeptornegativ“ schließt somit das Vorhandensein spezifischer Bindungsstellen nicht aus [314, 787].

Östrogen- und Progesteron-Rezeptor-Konzentrationen sind voneinander abhängig, d.h. Patientinnen mit hohen ER-Konzentrationen haben auch hohe PR-Konzentrationen und vice versa; beide sind nicht-unabhängige Prognosefaktoren. Der wichtigere von beiden ist eindeutig der Progesteron-Rezeptor; hat man diesen bestimmt, bringt der Östrogen-Rezeptor keinen großen zusätzlichen Gewinn. Beide Rezeptoren korrelieren mit dem histologischen Differenzierungsgrad [141, 333], dies gilt auch für Rezidive, die jedoch leider meist schlecht differenziert und rezeptornegativ und somit einer Hormontherapie wenig zugänglich sind.

Die Ansprechrate der Endometriumkarzinome auf Gestagene korreliert mit dem Hormonrezeptorgehalt der Karzinomzellen. Bei Kelley und Baker lag die Remissionserwartung auf eine Hormontherapie noch bei 60%. Durch prospektive Studien weiß man heute, daß mit Ansprechraten von 10-40% gerechnet werden kann, wobei letztere nur für die hochdifferenzierten Adenokarzinome gilt [328, 329, 330, 332, 716].

Nach GOG-Daten sprechen 40% der für Östrogen- und Progesteronrezeptoren positiven Tumoren auf eine Gestagentherapie an, jedoch nur 12% der progesteronrezeptornegativen [200, 716]. Orale und parenterale Gabe von Gestagenen erreichen gleiche Wirksamkeit. Hierbei ist die objektive Ansprechrate direkt mit dem Serumspiegel der Sub-

stanz und nicht mit der applizierten Dosis korreliert. Die orale Applikation erreicht zwar nur ca. 10% Absorption bei großer interindividueller Schwankung, die Halbwertszeit des Progesteron beträgt aber bis zu sechs Wochen, so daß die nötigen Serumspiegel, wenn auch etwas verzögert, erreicht werden. Die intramuskuläre Gabe kann hingegen zu einem Depoteffekt führen [333, 772]. Mit zunehmendem Alter nimmt die Ansprechrate langsam, aber statistisch signifikant, ab. Dies gilt vor allem bei Patientinnen über 70 Jahre, bei denen die Ansprechrate deutlich schlechter ist.

Adjuvante Hormontherapie

Immer wieder wurden in den letzten Jahren Therapiestudien zum adjuvanten Einsatz insbesondere der Gestagene beim Endometriumkarzinom durchgeführt, mit z.T. unterschiedlichen Ergebnissen. Die Zusammenfassung prospektiv randomisierter Studien in einer Meta-Analyse aus dem Jahr 1999 ergab eindeutig einen fehlenden Überlebensvorteil einer adjuvanten Gestagentherapie [449]. Für Patientinnen mit low-risk Merkmalen kommt es hierbei sogar vermehrt zu vaskulär bedingten Todesfällen, bei Patienten mit high-risk Merkmalen wiegen sich Schaden und Nutzen auf (siehe Diskussion) [41, 189, 449, 532, 763].

Kombinationstherapie

Am besten untersucht ist die sequentielle Gabe von Tamoxifen und Gestagenen. Hierbei bewirkt die Tamoxifengabe eine erhöhte Expression von Progesteronrezeptoren, wodurch zum einen die im Intervall gegebenen Gestagene besser wirken können, zum anderen auch der durch Gestagene induzierten Down-Regulation der Progesteronrezeptoren entgegengewirkt wird. Mehrere Studien postulieren den Einsatz einer sequentiellen Therapie, sich durchgesetzt oder einen eindeutigen Vorteil nachgewiesen hat bis heute keine einzige [34, 104, 189, 358, 763].

Nebenwirkungen der endokrinen Therapie

Den endokrinen Therapeutika gemein ist ein insgesamt sehr günstiges Nebenwirkungsprofil, vor allem im Vergleich zu den Zytostatika. Im Vordergrund stehen die Hormonausfallerscheinungen, die zum einen abhängig sind vom Menopausenstatus, zum anderen auch von Patientin zu Patientin individuell sehr unterschiedlich ausgeprägt sind. [11, 41, 57, 189, 787]. Ferner zu beachten sind vor allem Auswirkungen auf das Kardio-Vaskuläre System mit insbesondere erhöhter Thrombosegefahr, auf den Knochenstoffwechsel sowie das Lipidsystem. Positiv ist ein den Gestagenen eigener anaboler Effekt mit Appetitsteigerung und Gewichtszunahme.

1.2.2 Endokrine Therapeutika

Medroxyprogesteronazetat (MPA[®], Clinovir[®], Farlutal[®])

Medroxyprogesteronazetat ist ein synthetisches Gestagen mit antiöstrogenen und antiandrogenen Effekten. Der anabole Effekt kann zur Behandlung der Tumorkachexie genutzt werden. Hauptanwendungsgebiete in der Gynäkologischen Onkologie liegen beim Mamma- und Endometriumkarzinom, selten noch beim Ovarialkarzinom.

Wirkungsmechanismen bestehen in direkter Wirkung auf Tumorzellen des Endometriums. Progesteron senkt die Polyploidie, den DNA-Gehalt und die DNA-Synthese, inhibiert Mitosen und erniedrigt die zytosolischen Progesteronrezeptoren. Gleichzeitig kommt es durch negatives Feedback zu einer Downregulation der hypophysären Sekretion von FSH und LH. Neben der hormonellen Beeinflussung reifer Karzinome wird bei höherer Dosierung auch eine direkte zytostatische Wirkung diskutiert, vielfach auch als „roborierender“ Effekt beschrieben.

Nebenwirkungen bestehen bei allgemein guter Verträglichkeit vor allem in Flüssigkeitsretention, Thrombophlebitis und Thromboembolie, Depressionen, Kopfschmerzen, Blutdruckanstieg, Obstipation. Positiv ist ein anaboler Effekt mit Appetit- und Gewichtszunahme. Standarddosierungen liegen bei oraler Gabe von 200 mg / die, bei intramuskulärer Gabe 1-2 * 500 mg / Woche [41, 189, 763, 787].

Megestrolacetat (MGA, Megestat[®])

Megestrolacetat ist wie MPA ein synthetisches Gestagen mit sehr ähnlichem Wirkungsspektrum. Näheres siehe daher unter Medroxyprogesteronacetat. Die Standarddosierung liegt bei 80-(160) mg oral täglich fortlaufend [41, 189, 787].

Tamoxifen (Nolvadex[®], Nourytam[®] u.a.)

Tamoxifen wurde 1960 als postkoitales Kontrazeptivum entwickelt und 1971 erstmals beim metastasierten Mammakarzinom eingesetzt. Seit 1978 erfolgt ein breiter Einsatz in der Adjuvans des Mammakarzinoms. Tamoxifen ist ein nichtsteroidales synthetisches Anti-Östrogen mit geringer Östrogenrestaktivität

Hauptanwendungsgebiete in der Gynäkologischen Onkologie liegen vor allem beim Mammakarzinom, selten auch beim Endometrium- und Ovarialkarzinom. Wirkungsmechanismen bestehen in kompetitiver Hemmung der Östrogenbindung am Östrogenrezeptor und somit Blockierung des östrogenbedingten Tumorwachstums. Zudem erfolgt eine Induktion wachstumshemmender Faktoren. Nebenwirkungen bestehen vor allem in Übelkeit, Hautreaktionen, Hitzewallungen, Vaginalbeschwerden. In der Adjuvans beim Mammakarzinom Endometriumveränderungen und erhöhtes Endometrium-Ca Risiko. Positiv ist eine Erhöhung der Knochendichte bei postmenopausalen Frauen, Reduktion koronarer Herzkrankheiten sowie günstiger Einfluß auf den Lipidstoffwechsel. Die Standarddosierung liegt bei 20-40 mg täglich oral, ohne erwiesenen Vorteil für die höhere Dosierung [41, 189, 314, 763, 787].

Torimifen (Fareston[®])

Nichtsteroidales Antiöstrogen mit geringerer Östrogenrestaktivität als Tamoxifen, ansonsten diesem sehr ähnlich. Die Wirkung erfolgt über kompetitive Hemmung der Östrogenbindung am Östrogenrezeptor. Vermehrte Bildung von TGF- β (tumorwachstumshemmend) und verminderte Bildung von IGF-1 (tumorwachstumsstimulierend). Die Standarddosierung beträgt 60 mg täglich oral [41, 189, 314, 787].

GnRH-Analoga (Enantone[®], Zoladex[®], Profact[®])

Analoga der gonadotropinfreisetzenden Hypophysenhormone. Hauptanwendungsgebiete in der Gynäkologischen Onkologie liegen vor allem beim Mammakarzinom, seltener Endometrium- und Ovarialkarzinom.

Wirkmechanismus: Durch die kontinuierliche Gabe kommt es initial zu einer vermehrten Gonadotropinausschüttung (flare-up) und in der Folge zu einer verminderten Empfindlichkeit der hypophysären GnRH-Rezeptoren (Down-Regulation), wodurch die LH- und FSH-Sekretion unterdrückt wird und konsekutiv die Ovarialfunktion sistiert. Wegen des flare-up kann zu Beginn der Therapie für 4 Wochen ein Antiöstrogen zusätzlich gegeben werden. Auch den GnRH-Analoga wird, ebenso wie den Gestagenen, ein direkter antitumoraler Effekt zugeschrieben, GnRH-Rezeptoren wurden in Tumorgewebe nachgewiesen. Nebenwirkungen bestehen bedingt durch die Östrogenreduktion vor allem in Hitzewallungen und Schweißausbrüchen, bei längerer Anwendung kommt es zu Osteoporose. Die Applikation erfolgt durch monatliche intramuskuläre Injektion der jeweiligen Standarddosierung. [41, 189, 314, 787].

Aromatasehemmer (Aminogluthethimid[®], Lentaron[®], Femara[®], Arimidex[®], Aromasin[®])

Der erste verfügbare Aromatasehemmer war Aminogluthethimid (Orimiten), der noch sehr unspezifisch wirkte und mit vielen Nebenwirkungen behaftet war. Die nachfolgenden Generationen sind sehr viel spezifischer und nebenwirkungsärmer. Hauptanwendungsgebiete in der Gynäkologie liegen eindeutig beim Mammakarzinom, neuerdings gibt es auch erste Versuche beim Endometriumkarzinom.

Der Wirkungsmechanismus besteht in selektiver Hemmung der enzymatischen Umwandlung von adrenal gebildetem Androgen zu Östrogen, ohne wie noch beim Aminogluthethimid auch die Synthese von Mineralo- und Glucokortikoiden zu beeinflussen. Als Nebenwirkungen zeigen die neueren Aromatasehemmer neben den bekannten Östrogenmangelerscheinungen v.a. gastrointestinale Probleme, Flush, Ödeme, Kopfschmerzen und selten Thromboembolien.

Dosierung: Bei den neuen oralen Aromatasehemmern der dritten Generation (Femara[®], Arimidex[®], Aromasin[®]) reicht eine tägliche Einmalgabe aus, Lentaron[®] wird zweiwöchentlich intramuskulär gegeben. Aminogluthethimid[®] ist obsolet [41, 189, 314, 787].

Selektive Estrogen-Rezeptor Modulatoren (SERM)

Bei den SERM's handelt es sich um eine neue Substanzklasse mit vielen verschiedenen, zumeist noch in der Erforschung befindlichen Präparaten. Durch selektive Wirkung an den Östrogen-alpha und -beta Rezeptoren der unterschiedlichen Erfolgsorgane wird versucht, für speziell ausgerichtete Therapieoptionen Präparate herzustellen, denen dann vor allem die den sonstigen Therapeutika zu eigenen unerwünschten Nebenwirkungen fehlen. Die bekanntesten SERM's sind die seit Jahrzehnten eingesetzten Clomifen und Tamoxifen, deren bekannte Nebenwirkungen ihren Einsatz stark einschränken. Neuere Vertreter wie Tibolon[®] bzw. Evista[®] (Raloxifen) werden heute bereits in der Hormonersatztherapie bzw. zur Osteoporoseprophylaxe eingesetzt. Ein noch neuerer Vertreter ist Fulvestrant, ein Östrogenrezeptor-Downregulator, der im Gegensatz zum Tamoxifen keine partielle Östrogenaktivität zeigt. In der second-line beim Mammakarzinom zeigte es vergleichbare Wirkung wie Anastrozol, die optimale Dosierung liegt bei 250 mg / Monat intramuskulär. Zur Zeit läuft eine erste Studie der AGO beim hormonrezeptorpositiven Endometriumkarzinom im Rezidiv oder fortgeschrittenem Stadium.

Durch weitere Neuentwicklungen könnten sich in den nächsten Jahren völlig neue, gezielte Möglichkeiten der Therapie hormonabhängiger Tumoren ergeben. [189, 192].

1.2.3 Entwicklung und Grundlagen der zytostatischen Therapie

Die Geschichte der Zytostatika-Entwicklung zeigt, daß eine Mischung aus Zufall, Empirie und rationaler Strategie zum heute verfügbaren Arsenal an Krebsmedikamenten geführt hat.

So geht die Entwicklung des Stickstoff-Lost (Senfgas) und all seiner Analoga auf die Erforschung von Kampfstoffen (Schwefel-Lost) im 2. Weltkrieg zurück. Stickstoff-Lost selbst wurde erstmals 1942 bei einem Patienten mit Lymphosarkom eingesetzt [787]. Die Antitumorwirkung von Cisplatin wurde erstmals 1965 von Rosenberg beschrieben, der im Rahmen eines Versuches eine Teilungshemmung von Bakterien, bedingt durch Elektrolyseprodukte der Platinelektroden, beschrieb. Vinca-Alkaloide wurden zufällig durch Versuche an Ratten entdeckt [787]. Beispiele für eine mehr rationale Entwicklung von Substanzgruppen sind die Antimetaboliten (Folsäureantagonisten, Purinantagonisten, Pyrimidinantagonisten) sowie die Antitumorantibiotika. 1948 wurden durch Farber erstmals akute Leukämien bei Kindern mit Folsäureantagonisten behandelt. In der Folgezeit kam es zu einer raschen Entwicklung immer neuer und immer wirksamerer Substanzen, was sich heutzutage in einer breiten Palette zugelassener Zytostatika zeigt [787].

Beim Endometriumkarzinom bestand lange Zeit der (unüberprüfte) Konsens, daß es sich um eine im Vergleich zu anderen Tumorentitäten relativ harmlose, rechtzeitig zu erkennende und gut zu therapierende Erkrankung handelte. Da es sich bei den Erkrankten zudem oft um ältere, adipöse und multimorbide Patientinnen handelte, wurde lange Zeit keine Notwendigkeit einer Chemotherapie gesehen. So fand Donovan in einer Zusammenstellung der veröffentlichten Daten im Jahre 1974 bis zum damaligen Zeitpunkt lediglich 126 Patientinnen, die insgesamt 16 verschiedene Substanzen erhalten hatten [169]. Zudem war die Berichterstattung eher anekdotenhafter Natur. Die wirksamsten, bis dahin beim Endometriumkarzinom getesteten Substanzen waren 5-Fluorouracil mit einer Ansprechrate von 24% bei 33 Patientinnen, sowie Cyclophosphamid mit 28% bei insgesamt 22 Patienten [169]. Die erste prospektive und gut entworfene Studie wurde mit Doxorubicin von der Gynecologic Oncology Group durchgeführt und 1979 von Thigpen veröffentlicht [703]. Sie ergab eine Ansprechrate von 37% bei 43 Patientinnen. Cisplatin wurde sehr vorsichtig in die Therapie eingeführt, da es wegen der notwendigen Hyperhydratation bei den oft vorbelasteten Patientinnen leicht zu kardialen

Problemen kommen konnte. Seski beschrieb hier 1982 im Rahmen einer Dosisfindungsstudie bei 26 Patientinnen eine Dosissteigerung von 50 - 75 -100 mg/qm, wobei die Dosissteigerung nur eine leichte, nicht signifikante Verbesserung der Ansprechrate ergab, die Nebenwirkungen aber dramatisch anstiegen [657]. Die Autoren forderten deshalb den Einsatz in reduzierter Dosis in einer Kombinationschemotherapie. Die Einteilung der Zytostatika erfolgt aufgrund der Herkunft, des Wirkmechanismus, der Angriffspunkte innerhalb des Mitosezyklus oder der chemischen Struktur und ist im nächsten Kapitel ausführlich beschrieben [41, 762, 762, 787].

Zellzyklus

Man unterscheidet zyklus- und phasenspezifische, sowie zyklusunspezifische Zytostatika. Der Zellteilungszyklus beginnt mit einer postmitotischen Ruhephase (G1), durchläuft die DNA-Synthesephase (S) und die prämitotische Ruhephase (G2) und endet mit der Mitose (M). Danach wird ein neuer Zellteilungszyklus durchlaufen, oder aber die Zellen treten in eine längere Ruhephase (G0) ein. Die Phasen G2, S und M weisen eine ziemlich konstante Dauer auf, die Dauer der G1-Phase unterliegt hingegen sehr starken Schwankungen und ist somit nicht immer zuverlässig von einer G0-Phase abzugrenzen. Phasenspezifität bedeutet Wirksamkeit nur in einer Zyklusphase, man findet sie u.a. bei Vincaalkaloiden (M-Phase) und Antimetaboliten (S-Phase). Sie führen somit zu einer Synchronisation der Phasen in proliferierenden Zellpopulationen. Alkylantien und Antitumorantibiotika sind hingegen in allen Phasen wirksam, also nur zyklusspezifisch. Allerdings werden Zellen in der G0-Phase nicht erfaßt, diese sind nur für zyklusunspezifische Agentien erreichbar. Nun ist der Anteil ruhender Zellen in größeren soliden Tumoren hoch. Hier wird durch wiederholte Zytostatikagabe in Intervallen versucht, neu in den Zellteilungszyklus eintretende Zellen zu bekämpfen. In diese Richtung zielen auch neuere sequentielle Chemotherapiemodelle, in denen durch Intervallverkürzung und Dosisintensivierung versucht wird, einen höheren Anteil der Gesamtheit eines Tumors zu erreichen. Auch Therapieschemata mit wöchentlicher Applikation gelangen wieder zunehmend in den Blickpunkt des Interesses, da bei erwiesener Äquieffektivität die Toxizität meist deutlich geringer ist [41, 762, 787].

Resistenzen

Ein häufiges Problem im Rahmen einer Chemotherapie ist die Chemotherapieresistenz. Hierbei unterscheidet man die primäre (inhärente) Resistenz, bei der Tumoren von vornherein unempfindlich gegen das Zytostatikum sind, von der sekundären, erworbenen Resistenz. Resistenzmechanismen bestehen in einem verminderten Zytostatikatransport in die Zelle, einem erhöhten Zytostatikatransport aus der Zelle (z.B. MDR, vermittelt durch Glykoprotein p-170), einer erhöhten Inaktivierung des Zytostatikums oder von aktiven Metaboliten, einer erhöhten DNA-Reparatur, einer Eröffnung alternativer Stoffwechselwege zur Bereitstellung von Metaboliten, einer erhöhten Targetproduktion infolge Genamplifikation (Methotrexat, 5-Fluorouracil) oder auch in einer Veränderung des Targets mit konsekutiv reduzierter Zytostatikabindung. Wie bei den Wirkmechanismen ist auch im Bereich der Resistenzentwicklung der genaue Mechanismus nur zum Teil oder noch nicht bekannt.

Die erworbene Resistenz soll sich bei den Antimetaboliten sehr rasch, bei Anthrazyklinen und Vincaalkaloiden nur mäßig schnell, und bei Alkylantien und Platinanaloga nur sehr langsam entwickeln. Leider ist bei den normalen Stammzellen des blutbildenden Systems oder an den Schleimhäuten keine Resistenzbildung zu beobachten [41, 762, 787].

Mono- bzw. Kombinationschemotherapie

Die Monotherapie ist zunächst einmal unabdingbar notwendig zur Identifikation wirksamer Einzelsubstanzen. Darüberhinaus wird sie heute insbesondere auch in der Palliativbehandlung und bei älteren Patienten eingesetzt, was gerade in der Gruppe der Patientinnen mit Endometriumkarzinom mit ihrem eher höheren Durchschnittsalter von Bedeutung ist. Die Überlegenheit der Polychemotherapie ist auch keineswegs in jeder Erkrankungssituation gegeben. Bei adäquater Dosierung und entsprechenden supportiven Maßnahmen können mit der Monotherapie insbesondere in der reinen Palliation annähernd gleiche Ergebnisse wie mit der Polychemotherapie erzielt werden [762].

Bei der Polychemotherapie erfolgt die Kombination zweier oder auch mehrerer Zytostatika aus verschiedenen Klassen, um durch verschiedene Wirkungsmechanismen einen synergistischen Effekt zu erreichen und die Entstehung einer Resistenzentwicklung

zu verhindern. Hierbei wird auch auf unterschiedliche Toxizitätsspektren geachtet, um eine optimale Dosisintensität der Einzelsubstanzen zu erreichen, die auch in der Kombination möglichst in ihrer optimalen Dosierung eingesetzt werden sollten. Limitierender Faktor ist hierbei die den meisten Zytostatika eigene Knochenmarksuppression. Voraussetzung für eine Polychemotherapie ist die nachgewiesene Aktivität jeder Einzelsubstanz bei der entsprechenden Tumorentität. Trotz all dieser theoretischen Überlegungen muß man sich aber klarmachen, daß die meisten Kombinationen auch heute noch größtenteils vorwiegend auf empirischen Beobachtungen beruhen [41, 762, 787].

Kombinationstherapie mit Hormonen

Relativ häufig werden endokrine Therapeutika, vor allem Gestagene, zusätzlich zu Mono- bzw. Polychemotherapien gegeben, da die Nebenwirkungsrate sehr gering ist, und man sich so einen additiven Effekt bei den hormonsensiblen Karzinomen verspricht. Die Auswertung der vorliegenden Studien ergab allerdings keinen Vorteil für diese Therapieform (siehe Diskussion).

Adjuvante Chemotherapie

Eine adjuvante Chemotherapie wird „vorbeugend“ durchgeführt, wenn nach typischer operativer und/oder strahlentherapeutischer Behandlung mit bildgebenden Verfahren eine verbliebene Tumormanifestation ausgeschlossen wurde. Ziel der Therapie ist dann die Elimination von (vermuteten) Mikrometastasen. Der Erfolg einer solchen Therapie basiert somit auf der Annahme einer bereits bestehenden systemischen Erkrankung, die auch als solche „systemisch“ behandelt werden muß. Die Theorie wurde ursprünglich beim Mammakarzinom entwickelt und später auf andere Tumorentitäten ausgedehnt. Verlaufsparemeter der adjuvanten Therapie ist in erster Linie die rezidivfreie Zeit und in zweiter Linie das Gesamtüberleben [41, 762, 787]. Beim Endometriumkarzinom bestehen bezüglich adjuvanter Chemotherapie bisher wenig Erfahrungen.

Primär systemische (präoperative, neoadjuvante) Chemotherapie

Bei der primär systemischen Chemotherapie wird die Zytostatikagabe zeitlich an den Anfang der Behandlung gesetzt. Beim Mammakarzinom liegen hierzu bereits gesicherte Studiendaten vor, Ziel ist neben der Elimination von Mikrometastasen gleichzeitig eine Größenreduktion des Tumors (Down-Staging). Gleichzeitig kann die Verlaufsbeurteilung des Primärtumors während der Therapie als in-vivo-Sensibilitätstestung angesehen werden [41, 762, 787]. Beim Endometriumkarzinom liegen diesbezüglich bisher kaum Veröffentlichungen vor [219, 303, 394, 412, 592, 611].

Applikationswege

Heutzutage wird meist die intravenöse Stoßtherapie durchgeführt, d.h. in Form einer maximal einige Stunden dauernden Infusion. Vorteile sind eine durch die initial hohe Plasmakonzentration meist hohe AUC und auch eine hohe Compliance der Medikamenteneinnahme. Akute Nebenwirkungen beschränken sich meist auf wenige Tage, und auch die Praktikabilität der Durchführung ist so am größten. [41, 762, 787]. Bei manchen Substanzen (z.B. 5-Fluorouracil) mit zellzyklusspezifischer Wirkung kann aus pharmakokinetischen Gründen eine Dauerinfusion günstiger sein. Eine zirkadian gesteuerte Gabe wurde in zwei verschiedenen Arbeiten von Hrushesky und Barrett mit Doxorubicin und Cisplatin mit gutem Erfolg durchgeführt, eine breite Resonanz fand sich hierfür aber bisher nicht [45, 292].

Eine zarte Renaissance findet sich zur Zeit bei den oralen Zytostatika, bedingt durch neue Galeniken und ein größeres Spektrum an Substanzen (Capecitabine, Treosulfan, Etoposid). Die orale Therapie bietet eine gute Akzeptanz von Seiten der Patientin und kann durchaus auch die Therapiekosten senken. Probleme bereiten die schlechtere Patienten-Compliance und die große Variabilität der Bioverfügbarkeit.

Intraarterielle Chemotherapien wurden auch in Einzelfällen beim Endometriumkarzinom angewandt [538, 699, 762]. Letztlich gilt hier wie bei allen anderen Tumor-entitäten, daß die Indikation nur bei auf ein bestimmtes Organ (z.B. Leber) oder eine bestimmte Körperregion begrenzte Tumoren gestellt werden kann. Die Untersuchungen weisen zwar meist höhere Ansprechraten, aber keine Verbesserung des Überlebens auf.

Zudem sind die Nebenwirkungen oft beträchtlich, so daß diese Therapien sämtlich als experimentell einzustufen sind.

Eine intrakavitäre Chemotherapie wird bei auf Körperhöhlen begrenzte Tumoren und bei Ergüssen (Pleuraerguß, Aszites) bereits seit vielen Jahrzehnten eingesetzt. Mögliche Substanzen sind 5-Fluorouracil, Doxorubicin, Cisplatin, Mitoxantron und neuerdings auch Paclitaxel, mit denen intraperitoneal oft hunderfach höhere Konzentrationen erreicht werden können als bei intravenöser Gabe. Bei gegebener Indikation können hierdurch mitunter für die Patientin deutliche Beschwerdebesserungen erreicht werden, allerdings unter rein palliativen Gesichtspunkten [41, 57, 762,].

Nebenwirkungen der Chemotherapie

Man kann die Nebenwirkungen nach ihrem zeitlichen Auftreten in Sofortreaktionen (Allergie, Anaphylaxie, Fieber), Frühreaktionen (Übelkeit, Erbrechen, Ileus), Spätreaktionen (Myelosuppression, Transaminasen- und Kreatinin-Anstieg, Infektionen) und Spätfolgen (Karzinogenese, Sterilität, Teratogenität) gliedern [41, 762, 787].

Häufiger wird jedoch die Einteilung in spezifische und unspezifische Nebenwirkungen vorgenommen. Unspezifische Nebenwirkungen findet man praktisch bei allen Zytostatika mehr oder weniger stark ausgeprägt, sie sind durch die wachstumshemmende Wirkung auf alle stark proliferierenden Gewebe des Körpers zu erklären. Dabei sind vor allem die hämatopoetischen Zellen des Knochenmarks und damit auch das Immunsystem, sowie Haut, Schleimhäute und Haarfollikel betroffen. Anämie, Leukopenie, Thrombopenie, Infektanfälligkeit, Alopezie, Stomatitis und Diarrhoe sind die Folge. Es sind auch teratogene und kanzerogene Wirkungen bekannt. Die Einteilung der Schweregrade der Nebenwirkungen erfolgt nach den Kriterien der WHO und ist im Anhang wiedergegeben [41, 762, 787].

Spezifische Nebenwirkungen findet man nur bei bestimmten Substanzen. Hierunter fallen z.B. die Kardiotoxizität der Anthrazykline, periphere Neuropathien bei Cisplatin, Vincaalkaloiden und Taxanen, Nephrotoxizität bei Cisplatin und Ifosfamid, Enzephalopathien bei Ifosfamid. Vielen dieser Nebenwirkungen kann man, wenn auch mit wechselndem Erfolg, entgegenwirken. So lassen sich Übelkeit und Erbrechen mit Serotoninantagonisten (Ondansetron, Granisetron, Tropisetron), Dopaminantagonisten

(Metoclopramid, Alizaprid), Butyrophenonen (Haloperidol), Phenothiazinen (Levomepromazin) oder Kortikosteroiden (Dexamethason) vielfach weitgehend unterdrücken. Bei antizipatorischem Erbrechen steht die Sedierung vor der Chemotherapie im Vordergrund. Bei verzögerter Nausea und Emesis (24-72h nach Chemotherapie) ist eine Behandlung oft schwierig, im klinischen Alltag werden überwiegend Dopamin-Antagonisten und/oder Kortikosteroide eingesetzt. Entzündungen und Ulzerationen der Mundschleimhäute (Stomatitis) lassen sich durch lokal desinfizierende Lösungen behandeln, in schweren Fällen ist vorübergehend eine parenterale Ernährung notwendig, bei Soor zusätzlich eine lokale oder systemische antimykotische Therapie. Die oft totale Alopie wird von der Mehrzahl der Patientinnen als besonders belastend empfunden, sie ist aber in den meisten Fällen reversibel. Von den hämatopoetischen Zellen des Knochenmarks sind vor allem die Leukozyten, weniger die Thrombozyten und nur sehr selten die Erythrozyten mit konsekutiver Anämie betroffen. Eine häufige hämatologische Nebenwirkung stellt die Leukopenie dar. Bei Granulozytenzahlen $< 500/\text{ccm}$ ist mit einem erhöhten Infektionsrisiko zu rechnen. Hier sollte eine antibiotische Abschirmung und gegebenenfalls Gabe von G-CSF (Filgrastim, Lenograstim) erfolgen. Bei Thrombopenien $< 20000/\text{ccm}$ oder bereits bestehender spontaner Blutung können Thrombozytenkonzentrate eingesetzt werden, bei Anämie Erythrozytenkonzentrate oder Erythropoetin [41, 762, 787].

1.2.4 Zytostatikagruppen und für das Endometriumkarzinom wichtige Einzelsubstanzen

Die Einteilung der Zytostatika in verschiedene Gruppen und Klassen ist in vielerlei Hinsicht uneinheitlich und unübersichtlich. Die nachfolgende Aufstellung zeigt alle bisher beim Endometriumkarzinom getesteten Zytostatika, soweit möglich aufgeschlüsselt nach Substanzgruppen. [41, 762, 787]:

Einzelne Substanzen sind hierbei nur in einer Kombinationschemotherapie getestet (Vinorelbin, Estramustinphosphat, Cytosinarabin) und ihre Aktivität wurde beim Endometriumkarzinom niemals in einer Monotherapie gesichert.

Zytostatikagruppe	Einzelsubstanzen
Alkylierende Substanzen	Chlorambucil (Leukeran), Cyclophosphamid (Endoxan, Cyclostin), Hexamethylmelamin, CCNU (ACNU, Nimustin), Ifosfamid, Melphalan (Alkeran), Nitrogenmustard, Thiotepa
Platinanaloga	Cisplatin, Carboplatin
Antitumorantibiotika	Actinomycin D (Dactinomycin), Doxorubicin (Adriamycin), Epirubicin (Farmorubicin), liposomales Doxorubicin (Caelyx , Doxil), Epirubicin, Idarubicin, Mitomycin C, Mitoxantron (Novantron), Pirarubicin
Antimetaboliten	5-Fluorouracil, 6-Mercaptopurin, Methotrexat
Mitosehemstoffe	Vinblastin, Vincristin, Vinorelbin (Navelbine), Paclitaxel (Taxol), Docetaxel (Taxotere)
Topoisomerasehemmer	Topotecan (Hycamthin), Etoposid (VP-16), Teniposid (VM-26)
Sonstige Substanzen	AB 132, Aminothiodiazol, Amonafide, Cytembena, Cytosinarabin, Dianhyhydrogalactitol, Diaziaquon, Echinomycin, Estramustinphosphat, Fludarabin, Guanylhyaazon, m-AMSA Piperazinideon, Piroxantron, Porfiromycin, Razoxan

Tabelle 11 Zytostatikagruppen und wichtige Einzelsubstanzen

Es folgt nun eine ausführliche Beschreibung der entsprechend der Auswertung dieser Arbeit beim Endometriumkarzinom wirksamsten Substanzen, als die sich Paclitaxel (und Docetaxel), Epi- und Doxorubicin, Carbo- und Cisplatin erwiesen haben. Hierbei sagt die Reihenfolge nichts aus über den Grad der Wirksamkeit der einzelnen Substanzen aus, die hier zunächst nur etwas genauer vorgestellt werden sollen. Neben den jeweils angegebenen Quellen wurden auch die jeweiligen Produktmonographien der Hersteller, sowie die Rote Liste zu Rate gezogen.

Paclitaxel (Taxol®)

Taxol® gehört zur Klasse der Taxane, die erstmals aus der Rinde der Pazifischen Eibe (*Taxus brevifolia*) gewonnen wurde, nachdem das National Cancer Institute der USA

ein Programm zur Suche nach neuen Wirkstoffen gestartet hatte. Von über 110000 Verbindungen aus 35000 Pflanzengattungen, die zwischen 1960 und 1981 getestet wurden, erwies sich Taxol® als am vielversprechendsten.

Hauptanwendungsgebiete in der Gynäkologie liegen beim Mamma- und Ovarialkarzinom, zunehmend laufen auch Studien beim Endometriumkarzinom. Die Wirkungsmechanismen bestehen in Verstärkung der Tubulin-Polymerisation, Bildung anomaler Mikrotubuli und Stabilisierung der Mikrotubuli. Haupttoxizität sind Knochenmarksuppression, totale Alopezie, Hypersensitivitätsreaktionen, kardiovaskuläre Toxizität, gastrointestinale Nebenwirkungen, Neurotoxizität. Die Standarddosierungen liegen bei 175 mg / qm alle 3 Wochen für 6 Zyklen oder 80 mg / qm wöchentlich [41, 762, 787].

Docetaxel (Taxotere®)

Taxotere® gehört ebenfalls zur Klasse der Taxane und ist ein semisynthetisches Analogon des Taxols®. Im Vergleich zum Paclitaxel erreicht Docetaxel eine höhere intrazelluläre Konzentration, eine höhere Affinität zu den Mikrotubuli und einen langsameren Efflux aus der Zelle. Hauptanwendungsgebiete in der Gynäkologie liegen beim Mamma- und Ovarialkarzinom, erste Studien beim Endometriumkarzinom laufen.

Die Wirkungsmechanismen bestehen in Verstärkung der Tubulin-Polymerisation, Bildung anomaler Mikrotubuli und Stabilisierung der Mikrotubuli. Haupttoxizitäten sind Knochenmarksuppression, komplette Alopezie, Mukositis, Hypersensitivitätsreaktionen, Neurotoxizität, Nagelveränderungen, Angio-Ödem und Flüssigkeitsretentionssyndrom. Die Standarddosierung liegt bei 100 mg / qm alle 3 Wochen oder 35 mg / qm wöchentlich [32, 41, 762, 787].

Doxorubicin (Adriamycin®)

Doxorubicin gehört zur Klasse der Anthrazykline und wird aus Streptomyces-Kulturen isoliert. Die Hauptanwendungsgebiete in der Gynäkologie liegen beim Mamma-, Ovarial- und Endometriumkarzinom. Wirkungsmechanismen bestehen in DNA-Interkalation, Hemmung der Topoisomerase I und II, Hemmung der Helicase, Bildung freier

Sauerstoffradikale und Alkylierung von Makromolekülen. Die Wirkung erfolgt vor allem in der S- und G2-Phase.

Die Haupttoxizitäten bestehen in Übelkeit, Erbrechen, Knochenmarksuppression, Kardiotoxizität, Alopezie, Nephrotoxizität. Die Knochenmarksuppression ist die akute dosislimitierende Toxizität, die chronische Kardiotoxizität ist die verzögert auftretende (kumulative) dosislimitierende Toxizität. Die Standarddosierung liegt bei 40-50-75 mg/qm alle 3 Wochen, bei wöchentlicher Gabe 10-20 mg/qm. Wichtig ist, die kumulative Gesamtdosis von 450-550 mg/qm beachten. Besonderheiten bestehen in der Kardiotoxizität vom Soforttyp, die innerhalb 1-5 Tagen auftritt, dosisunabhängig und meist reversibel ist. Der Spättyp kann mit einer Verzögerung bis zu 6 Monaten nach Ende der Therapie auftreten, ist dosisabhängig und kann bis zum Herzversagen (congestive heart failure) führen. Zu beachten ist auch, daß keine gleichzeitige Gabe mit Herceptin erfolgen sollte. Besonders zu erwähnen ist die Gefahr der Anthrazyklin-Paravasate, die zu ausgedehnten lokalen Gewebenekrosen führen können [41, 762, 787].

Epirubicin (Farmorubicin®)

Epirubicin gehört zur Klasse der Anthrazykline und ist ein Isomer des Doxorubicin. Es besteht im Vergleich zu diesem nur ein kleiner Unterschied in der Konfiguration am 4'-C-Atom, der jedoch zu einer verbesserten Ausscheidungsrate führt, die wahrscheinlich Ursache der verminderten Inzidenz toxischer Nebenwirkungen ist.

Die Hauptanwendungsgebiete in der Gynäkologie liegen beim Mamma-, Ovarial- und Endometriumkarzinom. Wirkungsmechanismen bestehen in DNA-Interkalation, Hemmung der Topoisomerase II, Bildung freier Sauerstoffradikale. Die Haupttoxizitäten bestehen in Übelkeit, Erbrechen, Knochenmarksuppression, Kardiotoxizität, Alopezie und Nephrotoxizität. Die Standarddosierung liegt bei 60-90-120 mg/qm, q 21-28, bei wöchentlicher Gabe 20-30 mg/qm. Reduktion. Zu beachten ist auch hier die kumulative Gesamtdosis von 1000 mg/qm.

Mittlerweile durch ausreichend Studien abgesichert, hat Epirubicin die gleiche Effektivität wie Doxorubicin, bei aber deutlich besserer Verträglichkeit, weshalb in Europa bereits meistens dem Epirubicin der Vorzug gegeben wird. Vorsicht bei Patientinnen mit kardialen Vorerkrankungen und Anthrazyklin-Paravasaten, es sollte keine gemeinsame Gabe mit Herceptin erfolgen [41, 762, 787].

Cisplatin

Cisplatin wurde 1965 von Rosenberg entdeckt, der im Rahmen von Versuchen eine Wachstumshemmung bei Bakterien beobachtete, verursacht durch Elektrolyseprodukte der Platinelektrode. Es ist seitdem zu einer der wirksamsten und wichtigsten zytostatischen Substanzen geworden. Hauptanwendungsgebiete in der Gynäkologie liegen beim Ovarial-, Zervix- und Endometriumkarzinom, sowie bei den Keimzelltumoren. Wirkmechanismus besteht in kovalenter Bindung an DNA-Basen, DNA-Intrastrang- und DNA-Interstrang-Quervernetzung.

Haupttoxizität ist die Nephrotoxizität, die die dosislimitierende Nebenwirkung bei Standarddosierung ist, die Neurotoxizität wird bei Hochdosistherapie oder in Kombination mit z.B. Taxol dosislimitierend. Hinzu kommen Ototoxizität, Nausea, Vomitus und Knochenmarksuppression (letztere deutlich geringer als beim Carboplatin). Die Standarddosierung liegt bei Mono-Therapie bei 60 mg / qm alle 3 Wochen, in Kombinationen bei 50-60 mg / qm, q21, und bei intraperitonealer Gabe 90-100 mg / qm in 2 l NaCl. Besonderheiten: Prä- und Posthydratation beachten, Ausscheidung zu 90% über die Nieren. Kreuzresistenz mit Methotrexat und 5-Fluorouracil [41, 762, 787].

Carboplatin

Carboplatin hat das gleiche Wirkungsspektrum wie Cisplatin, bei unterschiedlichem und geringerem Toxizitätsspektrum als Cisplatin. Hauptanwendungsgebiete in der Gynäkologie liegen beim Ovarialkarzinom, Zervix- und Endometriumkarzinom. Der Wirkmechanismus besteht in kovalenter Bindung an DNA-Basen, DNA-Quervernetzung, Reaktionen mit RNA, Proteinen und Zellmembranen. Haupttoxizität besteht in der auch dosislimitierenden Knochenmarksuppression. Neuro- und gastrointestinale Toxizität sind deutlich geringer ausgeprägt als bei Cisplatin.

Die Standarddosierung beträgt 300-450 mg/qm, q 21-28 oder besser nach AUC 5-7 unter Beachtung der Nierenfunktion. Eine äquieffektive Dosis zum Cisplatin liegt ungefähr beim Verhältnis 4:1 zugunsten des Carboplatin vor. Besonderheiten: Nicht mit 5-FU, Natriumbikarbonat oder Mesna in Parallelinfusion. Zirkadian unterschiedliche Toxizität, Thrombopenie nach morgendlicher Gabe verstärkt [41, 762, 787].

Weitere, evtl. erfolgsversprechende Zytostatika

Abschließend nun noch eine Kurzdarstellung weiterer Zytostatika und chemomodulierender Substanzen, die in Zukunft für die Therapie des Endometriumkarzinoms Bedeutung erlangen könnten. Hierbei sei darauf hingewiesen, daß es sich nur um eine Auswahl und subjektive Einschätzung des Autors handelt, und auch kein Anspruch auf Vollständigkeit erhoben werden kann. Es soll lediglich aufgezeigt werden, daß die Entwicklung neuer Therapieoptionen im ständigen Fluß ist, und häufig gerade beim Endometriumkarzinom gar keine ausreichenden Patientenzahlen vorliegen, um alle sinnvoll erscheinenden Substanzen zu testen.

Capecitabine (Xeloda®)

Xeloda® ist ein orales 5-FU, daß auf Grund seiner Galenik in seiner Wirkung mit dem früheren 5-FU nicht vergleichbar ist. Zugelassen ist Xeloda® beim Kolorektalen Karzinom, in Studien wird es u.a. beim Mammakarzinom eingesetzt. Die Zahlen für 5-FU beim Endometriumkarzinom sind zwar nicht besonders gut, in der neuen Galenik und wegen seiner guten Verträglichkeit und oralen Applikation könnte es allerdings zu besseren Ergebnissen führen.

Caelyx® (liposomales Doxorubicin)

Liposomales Doxorubicin wurde unter dem Namen Doxil® bereits einmal in einer kleinen Studie beim Endometriumkarzinom getestet, die Zahlen waren deutlich schlechter als erwartet. Hier bleibt aber anzumerken, daß es sich um multipel vorbehandelte Patientinnen handelte, von denen die Mehrzahl bereits Doxorubicin in einer vorherigen Chemotherapie erhalten hatten. Bei der bekannt guten Wirksamkeit der Anthrazyline erscheinen hier weitere Therapieversuche gerechtfertigt, insbesondere zur Verringerung der kardialen Toxizität.

Orales Taxol

Hier liegen bisher nur Phase I - Ergebnisse vor. Ähnlich wie bei den vorgenannten Zytostatika könnten hier neue Therapiekombinationen möglich werden. Durch die orale

Applikation bestünde auch potentiell die Möglichkeit, Patientinnen mit schlechterem Allgemeinzustand zu Hause zu therapieren [430].

Dexrazoxan

Durch Bindung von Anthrazyklinen an intrazelluläres freies Eisen können sich freie Radikale bilden, die für die Herzmuskelschädigung verantwortlich gemacht werden. Der Chelatbildner Dexrazoxan bindet freies Eisen und wirkt somit präventiv [527, 762].

Gluthathion

Resistente Tumoren bilden vermehrt Gluthathion, das direkt an elektrophile Substanzen wie Alkylantien und Platinanaloga bindet und sie inaktiviert. Durch Kombination von Cisplatin mit Gluthathion konnten die Nebenwirkungen deutlich reduziert werden. Inwieweit der Antitumoreffekt unbeeindruckt bleibt, ist noch ungeklärt [362, 762].

Amifostin (Ethyol®)

Amifostin wird im Organismus selektiv im gesunden Gewebe aktiviert und führt zu einer globalen Reduktion zytotoxischer Effekte von Alkylantien und Platinanaloga. In einer randomisierten Studie konnte kein Wirkverlust festgestellt werden, Haupt-Nebenwirkung besteht in Blutdruckabfall, der aber durch kurzes Unterbrechen der Infusion meist effektiv behandelt werden kann [89, 100, 762].

Herceptin®

Die Rolle von HER2/neu beim Endometriumkarzinom wurde bisher kaum untersucht. Vielleicht ergibt sich hier, ähnlich dem Mammakarzinom, eine Verbesserung der Therapieoptionen für ausgewählte Patientinnen mit HER2/neu-überexprimierenden Tumoren, evtl. auch in Kombination mit einer Chemotherapie, die bisher vorliegenden Ergebnisse deuten allerdings darauf hin, daß die Wertigkeit beim Endometriumkarzinom nicht der beim Mammakarzinom vergleichbar ist [207, 572].

2: Material und Methoden

- 2.1 Evaluierung der Patientendaten der UFK-Münster
- 2.2 Literaturbeschaffung
- 2.3 Statistische Aufarbeitung, verwendete Programme

2.1 Evaluierung der Patientendaten der UFK-Münster

Die Evaluierung der Patientinnen der UFK erfolgte mittels Computeranalyse der ICD-Entlassungsdiagnosen für die Jahre 1987 bis 2002 unter Mithilfe des Instituts für medizinische Informatik und Biomathematik. Die Akten der hierbei recherchierten Patientinnen wurden im Archiv der UFK eingesehen. Von den primär 286 Patientinnen wiesen letztendlich 102 eindeutig die Diagnose Endometriumkarzinom auf. Bei den übrigen handelte es sich um Verschlüsselungsfehler, wo vor allem Mamma, Ovarial- und Zervixkarzinom, Uterussarkome und Postmenopausenblutungen mit falschen, meist zusätzlichen Entlassungs-ICD versehen waren. Nach Ausschluß aller Doppel- bzw. Mehrfachkarzinome sowie aller frühen Tumorstadien fanden sich dann 35 Patienten mit primär fortgeschrittenem oder rezidiertem Endometriumkarzinom, die sicher eine systemische Therapie hormoneller oder zytostatischer Natur erhielten. Nach Sichtung der kompletten Patientenakten wurde zur Vervollständigung der Daten des follow-up bei einigen Patientinnen eine Befragung der nachbetreuenden Haus- bzw. Frauenärzte durchgeführt, die in schriftlicher Form erfolgte und zur Vervollständigung der teils doch recht langen oder auch lang zurückliegenden Verläufe beitrug. Wegen mangelnder Dokumentation oder sehr frühem lost of follow-up gingen letztendlich 27 Patientinnen in die Auswertung ein.

Die Auswertung selbst erfolgte ebenso wie die Literaturrecherche mittels eines selbst entworfenen Fragebogens, der sich an den Fragebogen zur Literaturrecherche anlehnt, und der im Anhang aufgeführt ist. Eine statistische Auswertung erfolgte mittels Mittelwert und Median, auf aufwendige Statistikprogramme wurde wegen der geringen Fallzahl und der sehr inhomogenen Patientengruppe verzichtet.

2.2 Literaturbeschaffung

Um einen möglichst vollständigen Recall der relevanten Arbeiten zu erhalten, wurde zunächst vom reichhaltigen Angebot der Zentralbibliothek Medizin der Uniklinik Münster an Schulungen und individuellen Hilfestellungen Gebrauch gemacht. Es folgte eine sehr weit gestreute Suche in PubMed, (da hier neben dem kompletten Medline noch viele weitere Zeitschriften gelistet sind) und die Zitate aktueller als in Medline sind. Nachteil an PubMed ist die weniger genaue Suche, die ein viel individuelleres Aussuchen der jeweiligen Arbeiten und somit einen deutlich erhöhten nicht-computerisierten Arbeitsaufwand bedeutet. Die Suche erfolgte für die Jahre 1965 bis 05/2003 einschließlich, um die komplette verfügbare Literatur zu sichten.

Desgleichen erfolgte eine Recherche in Embase, die aus Kostengründen auf die Jahre 1995 - 2002 beschränkt wurde. Hier ergab sich dann allerdings kein wesentlicher Zuwachs an neuen bzw. relevanten Arbeiten. Dies deckt sich auch mit den Ergebnissen von Studien zur Relevanz und Ergiebigkeit von Datenbanken, die z.B. im Fach Gynäkologie eine Überlappung von Medline und Embase von 80,8% ergeben haben [533, 534]. Die Suchstrategie war hierbei bewußt breitflächig angelegt, um möglichst alle relevanten Arbeiten zu erfassen, hierbei wurde eine hohe Rate an falsch positiven Treffern in Kauf genommen. Die Auswahl erfolgte dann anhand der Titel bzw. Abstracts, in Zweifelsfällen wurde die gesamte Arbeit eingesehen, um zu entscheiden, ob sie für die Studie relevant ist oder nicht.

Die Suchstrategie sah im Detail folgendermaßen aus

- 1) Search: endometrial or endometrium or corpus or korpus
- 2) Search: cancer or carcinoma or adenocarcinoma or neoplasm or Karzinom
- 3) Search: hormon or hormone or hormonal or hormono
- 4) Search: chemotherap* or pharmacotherap* or hormonotherap*
- 5) Search: #3 OR #4
- 6) Search: #1 AND #2 AND #5

Nach Vorliegen der vollständigen Arbeiten wurden sämtliche Literaturangaben derselben von Hand hinsichtlich ihrer Referenzen ausgewertet, sowie sämtliche sonstige mit dem Thema in Zusammenhang stehende verfügbare Literatur (Bücher, Produktmonographien, Studienprotokolle) auf Zitierhinweise durchsucht, was die Vollständigkeit deutlich erhöhte. Die eigentliche Auswertung erfolgte anhand eines zuvor entworfenen Fragebogens, der zunächst an 20 Arbeiten auf seine Tauglichkeit getestet, überarbeitet und dann als Grundlage zur Auswertung aller Arbeiten verwandt wurde. Der verwendete Fragebogen ist im Anhang aufgeführt.

Die enorme Vielfalt an Arbeiten konnte nur in einer speziell darauf ausgerichteten Datenbank aufgenommen werden, die auch jederzeit einen Vergleich untereinander möglich machte, um Doppelnennungen zu vermeiden. Diese fanden sich trotz aller Sorgfalt immer wieder mal, vor allem fanden sie sich aber bei der Bearbeitung kleinerer Zusammenstellungen anderer Autoren relativ häufig. Bei der Vielzahl an Veröffentlichungen, bei denen zum Teil auch Publikationen der gleichen Daten unter verschiedenen Namen und in verschiedenen Zeitschriften erfolgten, war große Sorgfalt nötig, damit nicht einige Daten doppelt oder gar dreifach in die Gesamtauswertung eingingen.

2.3 Statistische Aufarbeitung, verwendete Programme

Wie in der Diskussion ausführlich beschrieben war eine statistische Auswertung im Sinne einer Meta-Analyse aufgrund des vorhandenen Datenmaterials nicht möglich. Die einzelnen Studien entsprechen nur in den seltensten Fällen ausreichenden Levels of evidence, und die Heterogenität des Patientenguts zwischen den Studien wie auch z.T. innerhalb ein und derselben Studie lassen eine solche Auswertung nicht zu. Es wurden daher die verfügbaren Daten, soweit möglich, zusammengefaßt, wodurch es in den meisten Fällen eindeutig möglich war, einen Trend aufzuzeigen.

Für diese Art der Auswertung waren keine größeren statistischen Maßnahmen nötig als Mittelwerte zu bestimmen, so daß keine aufwendigen Computeranalysen notwendig wurden. Statistikprogramme waren aus dem gleichen Grund verzichtbar.

3 Ergebnisse Archivstudie

3.1 Die systemische Therapie des fortgeschrittenen bzw. rezidierten Endometriumkarzinoms an der UFK-Münster

3.1.1 Einführung

Die Untersuchung der Patientendaten der Universitätsfrauenklinik in Münster diene unter anderem dem Zweck, die Ergebnisse der Literaturstudie mit eigenen Daten zu vergleichen. Hierbei wurde die Erhebung der eigenen Patienten auf die fortgeschrittenen bzw. rezidierten Fälle begrenzt, da nur hierzu überhaupt ausreichend Datenmaterial zur Verfügung stand.

Adjuvante Chemotherapien wurden nicht durchgeführt, adjuvante Hormontherapien, so sie denn erfolgten, wurden durch die zuweisenden Heimatkliniken durchgeführt, mit entsprechend fehlendem follow-up, die einzige neoadjuvante Patientin wurde anfangs unter dem Verdacht auf Zervixkarzinom mit 3 Zyklen Cisplatin plus Ifosfamid therapiert, und die eigentliche Diagnose Endometriumkarzinom ergab sich erst bei der nachfolgenden Operation.

Nach Evaluierung der Patientinnen der Universitäts-Frauenklinik-Münster mittels Computeranalyse der ICD-Entlassungsdiagnosen für die Jahre 1987 bis 2002 fanden sich primär 286 Patientinnen, von denen letztendlich 102 eindeutig die Diagnose Endometriumkarzinom aufwiesen. Nach Ausschluß von Doppel- und Mehrfachkarzinomen und aller frühen Tumorstadien konnten 35 Patientinnen mit primär fortgeschrittenem, metastasiertem oder rezidiertem Endometriumkarzinom eingeschlossen werden, die sicher eine systemische Therapie hormoneller oder zytostatischer Natur erhielten. Wegen mangelnder Dokumentation oder sehr frühem lost of follow-up gingen von diesen 35 dann letztendlich nur 27 Patientinnen in die Auswertung ein.

3.1.2 Auswertung

Durchschnittsalter bei Erstdiagnose für alle 102 Patientinnen mit Endometriumkarzinom war 61,3 Jahre (32-88). Das Durchschnittsalter der Patientinnen, die in die Auswertung eingingen, lag mit 63,6 (42-82) etwas höher, der Median betrug in beiden Gruppen 64 Jahre. Das Durchschnittsalter bei Studieneintritt lag bei 65,1 Jahren (42-84), wobei als Studieneintritt der Beginn einer systemischen Therapie gerechnet wurde. Die Zeit von der Erstdiagnose bis zum Rezidiv betrug durchschnittlich 20,1 Monate (2-93).

Parameter	Alle Pat. (n=102)	Ausgewertete Pat. (n=27)
Durchschnittsalter bei ED	61,3 (32-88)	63,6 (42-82)
Median	64	64
Durchschnittsalter bei Studieneintritt		65,1 (42-84)
Zeit von ED bis zum Rezidiv		20,1 Monate (2-93)

Tabelle 12 Patiendaten, Durchschnittsalter und Zeit von ED bis zum Rezidiv

7 Patientinnen erhielten nur eine Hormontherapie und 8 Frauen erhielten eine Radiotherapie plus Hormontherapie. 12 Patienten erhielten eine Chemotherapie, hiervon 6 Frauen eine 2nd- und 2 Frauen eine 3rd-line-Therapie. Von den 15 Patienten mit Hormontherapie erhielten 14 Gestagene (MPA oder Megestrolazetat) und eine Tamoxifen.

Therapie	1 st -line	2 nd -line	3 rd -line
Nur Hormontherapie	7		
Hormontherapie plus Radiatio	8		
Chemotherapie	12	6	2

Tabelle 13 Systemische Therapien der Pat. der UFK-Münster

Die systemischen Therapien werden nun zunächst aufgeschlüsselt nach reiner Hormontherapie, kombinierter Strahlen-Hormontherapie sowie Chemotherapie. Die Überlebenszeiten folgen jeweils direkt anschließend. Bei den Chemotherapien wird nochmals unterschieden in neoadjuvant sowie First-, Second- und Third-line Therapie. Die Dosierung versteht sich jeweils als mg/qm, sofern nicht anders angegeben. Bei der Hormontherapie zeigt sich im Vergleich zur Strahlen-Hormontherapie ein deutlich schlechterer Verlauf, wobei zu beachten ist, dass der Hauptteil der kombinierten Therapie in der Bestrahlung lag, und die Hormongabe quasi zusätzlich erfolgte.

Hormontherapie (n = 7) mit Ansprechen sowie Überlebenszeiten

Präparat und Dosis	response	RD	TTP	ÜLZ
MPA 1000 mg / die oral	SD	-	5	13
MPA 1000 mg / die oral	Progreß	-	-	6
MPA 1000 mg / die oral	Progreß	-	-	4
MPA 1000 mg / die oral	Progreß	-	-	5
MPA 1000 mg / die oral	Progreß	-	-	2
MPA 1000 mg / die oral	Progreß	-	-	12
TAM 20 mg / die oral	Progreß	-	-	8

Tabelle 14 Ansprechen auf die Hormontherapie

Überlebenszeiten	Intervall in Monaten
ÜLZ gesamt	7,1
ÜLZ (SD)	13,0
ÜLZ (Progreß)	6,2

Tabelle 15 Überlebenszeiten nach Hormontherapie, aufgeschlüsselt nach Ansprechen

Strahlen-Hormontherapie (n = 8) mit Ansprechen sowie Überlebenszeiten

Präparat und Dosis	response	RD	TTP	ÜLZ
MPA 1000 mg / die oral	CR	12	-	12
MPA 500 mg / die oral	CR	63	-	119+
MPA 500 mg / die oral	SD	-	12	25
MPA 500 mg / die oral	SD	-	7	9
MPA 500 mg / die oral	Progreß	-	-	9
MPA 500 mg / die oral	Progreß	-	-	7
Megestat 80 mg / die oral	CR	34+	-	34+
Megestat 160 mg/die oral	PR	26	-	32

Tabelle 16 Ansprechen auf die Strahlen-Hormontherapie

Überlebenszeiten	Intervall in Monaten
ÜLZ gesamt	30,9
ÜLZ (CR+PR)	49,2
ÜLZ (SD)	17,0
ÜLZ (Progreß)	8,0

Tabelle 17 Überlebenszeiten nach Strahlen-Hormontherapie, aufgeschlüsselt nach Ansprechen

Bei den Chemotherapien erfolgt die Darstellung nach neoadjuvant, First-, Second- und Third-line Therapie. Hierbei ist natürlich festzuhalten, dass das Prinzip der neoadjuvanten oder adjuvanten Chemotherapie beim Endometriumkarzinom als solches (noch) gar nicht besteht; die Patientinnen wurden aber in diesem Sinne behandelt.

Die einzige neoadjuvant behandelte Patientin wurde zunächst irrtümlich wegen V.a. Zervixkarzinom mit drei Zyklen Cisplatin + Ifosfamid therapiert, und erst bei der nachfolgenden OP ergab sich letztlich die Sicherung eines Endometriumkarzinoms (mit histologisch nachgewiesener partieller Remission).

Neoadjuvante Chemotherapie, n = 1 mit Ansprechen sowie Überlebenszeiten

Präparat und Dosis	response	RD	TTP	ÜLZ
3 * Cisplatin + Ifosfamid, q28	path. PR	5	-	10

Tabelle 18 Ansprechen auf die neoadjuvante Chemotherapie

Bei den First-, Second- und Third-line Chemotherapien lassen sich auf Grund der geringen Fallzahlen bei den 33% kompletten oder partiellen Remissionen keine Vorteile für die eine oder andere Gruppe herausarbeiten. Interessant ist aber der eindeutige Trend, daß Patienten, die besser auf eine Therapie ansprechen, auch wesentlich bessere Überlebenszeiten aufweisen.

First-Line-Chemotherapie (n = 12) mit Ansprechen sowie Überlebenszeiten

Präparat und Dosis	response	RD	TTP	ÜLZ
5 * Epirubicin 25, q7	CR	54+	-	54
3 * Epirubicin 60, q21	SD	-	3	14
6 * Epirubicin 80, q21	Progreß	-	-	3
11 * Epirubicin 25, q7	Progreß	-	-	3
4 * Carboplatin AUC 5, q28	Progreß	-	-	12
9 * Taxol 175 + Carboplatin AUC 5, q21	PR	6	-	54+
6 * Taxol 200 + Carboplatin 340, q21	SD	-	6	17
8 * Epirubicin 60 + Carboplatin 300, q21	CR	17	-	34
6 * Epirubicin 60 + Carboplatin AUC 5, q21	SD	-	8	18
2 * Epirubicin 80 + Carboplatin AUC 5, q21	SD	-	2	8
6 * Carboplatin AUC 5 + Cyclophosphamid 500	SD	-	11	15
6 * Doxorubicin + Cisplatin + Cyclophosphamid	CR	12	-	49

Tabelle 19 Ansprechen auf die First-Line-Chemotherapie

Überlebenszeiten	Intervall in Monaten
ÜLZ gesamt	23,4
ÜLZ (CR+PR)	47,7
ÜLZ (SD)	14,4
ÜLZ (Progreß)	6,0

Tabelle 20 Überlebenszeiten nach First-Line-Chemotherapie, aufgeschlüsselt nach Ansprechen

Ansprechen	Anzahl	Prozent
CR	3	25
PR	1	8
SD	5	42
Progreß	3	25

Tabelle 21 Ansprechraten auf die 1st-line Chemotherapie

Second-Line-Chemotherapie (n = 6) mit Ansprechen sowie Überlebenszeiten

Präparat und Dosis	response	RD	TTP	ÜLZ
21 * Taxol 80 ,q7	CR	48+	-	48+
6 * Taxol 135, q21	PR	8	-	18
13 * Taxol 80 ,q7	SD	-	2	5
3 * Taxol 175, q21	Progreß	-	-	7
9 * Epirubicin 25, q7	SD	-	4	7
4 * Topotecan 1,25 Tag 1-5, q21	Progreß	-	-	7

Tabelle 22 Ansprechen auf die Second-Line-Chemotherapie

Third-Line-Chemotherapie (n = 2) mit Ansprechen sowie Überlebenszeiten

Präparat und Dosis	response	RD	TTP	ÜLZ
2 * Epirubicin 80, q21	Progreß	-	-	4
10 * Carboplatin AUC 3, q7	Progreß	-	-	5

Tabelle 23 Ansprechen auf die Third-Line-Chemotherapie

Überlebenszeiten	Intervall in Monaten
ÜLZ gesamt	12,5
ÜLZ (CR+PR)	33,0
ÜLZ (SD)	5,5
ÜLZ (Progreß)	5,7

Tabelle 24 Überlebenszeiten (2nd- und 3rd-Line zusammengefaßt), aufgeschlüsselt nach Ansprechen

Die folgenden Tabellen und Ausführungen geben nun eine Darstellung der sonstigen Ergebnisse und Analysen, die sich aus der Auswertung der Patientenakten ergeben haben. Die Aufteilung der histologischen Subtypen entspricht in etwa den Angaben in der Literatur. Beim histologischen Differenzierungsgrad finden sich allerdings nur 2/27 der Patientinnen mit einem G1-Tumor, entgegen den normalerweise bekannten Zahlen.

Grading	Patientenzahl
G1	2
G2	11
G3	12
k.A.	2

Tabelle 25 Grading der Patientinnen der UFK

Histologischer Subtyp	Anzahl
endometrioid	19
UPSC	1
Clear cell	1
entdifferenziert	2
Ohne Angabe	4

Tabelle 26 histologische Subtypen der Pat der UFK-Münster (n = 27)

Auch bei der nun folgenden Darstellung der Stadienverteilung der Patientinnen der UFK zeigen sich von der Literatur abweichende Zahlen. 16/27 der Patientinnen wiesen bei Erstdiagnose bereits eine fortgeschrittene Erkrankung auf, hinzu kommt noch, daß sieben der zehn Patientinnen im Stadium I einen unklaren LK-Status hatten. Dies könnte an der Funktion der UFK als Zuweisungszentrum liegen.

Stadium	I A	I B	I C	II A	II B	III A	III B	III C	IV A	IV B
Pat.-Zahl	1	5	4	1	0	0	1	6	2	7

Tabelle 27 Stadium bei Erstdiagnose der Pat. der UFK-Münster (n = 27)

Die durchgeführten Operationen bzw. Primärbehandlungen der Patientinnen der UFK-Münster zeigen die große Bandbreite der erfolgten Therapien. Zu beachten ist auch, daß es sich in 4 Fällen um Debulking-Operationen handelte.

Operation	Anzahl
Abd. HE + BSO	4
Abd. HE + BSO + RT	6
Abd. HE + BSO + Omentektomie	1
Abd. HE + BSO + LNE	7
Abd. HE + BSO + LNE + RT	2
Erweiterte abd HE + LNE	1
Erweiterte abd HE + LNE + RT	2
Primäre RT + Hormone	4

Tabelle 28 Operationen bzw. Primärbehandlungen der Patientinnen der UFK-Münster

Eine ähnlich große Bandbreite findet sich auch bei den erfolgten Chemotherapien bzw. den eingesetzten Chemotherapeutika. Interessant ist der deutliche Anstieg der Chemotherapien im Gesamt-Behandlungskonzept ab ca. 1995.

Substanz	Häufigkeit	Intervall	Monochemo	Kombichemo
Taxol	6	4*q21, 2*q7	4	2
Epirubicin	9	6*q21, 3*q7	6	3
Carboplatin	7	7*q21-28, 1*q7	2	6
Cyclophosphamid	2	2*q21	0	2
Topotecan	1	2*q21	0	1

Tabelle 29 Häufigkeit der eingesetzten Chemotherapeutika (in Mono- und Kombichemo):

1989	1990	1992	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000
1*H	1*H	2*H+RT	2*H+RT	1*H 1*C	1*H 1*C	1*H 7*C	2*H+RT 5*C	1*H 1*H+RT 5*C	1*H 1*H+RT 2*C

Tabelle 30 Systemische Therapien der UFK-Münster nach Jahren und Häufigkeit

3.1.3 Nebenwirkungen

Bezüglich der Hormon- bzw. Strahlen-Hormontherapie liegen praktisch keine Angaben außer den allgemeingültigen wie „die Therapie wurde gut vertragen“ vor. Bezüglich der Chemotherapien liegen in einigen, vor allem den neueren Fällen, z.T. sehr gute Erhebungen anhand der CTC-Bögen vor. Eine statistische Aufbereitung war auf Grund der kleinen Fallzahlen nicht sinnvoll. Es fanden sich überwiegend Grad 1 + 2-Toxizitäten, vor allem Alopezie sowie Übelkeit und Erbrechen betreffend. Die Myelotoxizität war gut zu beherrschen, nur in seltenen Fällen waren Therapieverschiebungen oder Einsatz von G-CSF nötig. An substanzspezifischen Toxizitäten fanden sich vor allem beim Taxol durch die Kortisongabe bedingte Cushingnebenwirkungen sowie die bekannten Nagelveränderungen und peripheren Neuropathien. Carboplatin und Epirubicin zeigten sich insgesamt sehr gut verträglich, Hauptnebenwirkung war hier die Myelotoxizität.

Interessant erscheint die Tatsache, daß in keinem Fall die Chemotherapie auf Wunsch der Patientin wegen starker Nebenwirkungen abgebrochen werden mußte, sondern im Gegenteil in Einzelfällen die Patientinnen in auswegloser Lage noch eine Therapiefortführung wünschten, die aber aus medizinischen Gründen nicht mehr erfolgen konnte.

3.1.4 Tumormarker

Von den Tumormarkern wurde das CA 125 in einigen Fällen über längere Zeit bestimmt. Nur in drei Fällen fanden sich kontinuierliche Verlaufsbestimmungen, wobei diese in 2 Fällen gut mit dem klinischen Verlauf korrelierten und es zu einem Anstieg vor Eintreten des klinisch erkennbaren Rezidivs kam. In Einzelfällen fanden sich Anstiege bis zu 2495 IE/ml. In einigen anderen Fällen fanden sich sporadische Bestimmungen, die letztlich keinen erkennbaren Nutzen ergeben haben, und in drei Fällen zeigte sich trotz klinisch eindeutigen Rezidiv bzw. Progreß kein Anstieg des CA 125. Die Bestimmung der Hormonrezeptoren erfolgte in 8/27 Fällen, die Verteilung in Korrelation zum weiteren Verlauf ist in der nachfolgenden Darstellung zu sehen.

Patientin	ER	PR	Verlauf
1	positiv	positiv	Krankheitsfrei 3*Jahre
2	negativ	Positiv	Verstorben > 6 Jahre
3	Schwach positiv	Schwach positiv	Verstorben < 2 Jahren
4	Schwach positiv	Schwach positiv	Verstorben < 1 Jahr
5	negativ	negativ	Verstorben < 2 Jahren
6	negativ	negativ	Verstorben < 2 Jahren
7	negativ	negativ	Verstorben < 1 Jahr
8	negativ	negativ	Verstorben < 1 Jahr

Tabelle 31 Hormonrezeptorbestimmung in Korrelation zum weiteren Verlauf

3.1.5 Sonstige Parameter

Da im Vorfeld nicht abzusehen war, welche Parameter für die Auswertung von Belang sein würden, wurden so viele Informationen wie möglich aus den Patientenakten herausgesucht. Viele dieser Parameter Menopausestatus, Parität, Erstdiagnose außerhalb oder in der UFK, Primärtherapie außerhalb oder in der UFK, Adipositas, Hypertonie, Diabetes, Karnofsky-Index, Lymph- oder Gefäßeinbruch, Zweittumoren, Metastasenlokalisationen bzw. unterschiedliches Ansprechen verschiedener Metastasenlokalisationen waren oft nur bei wenigen Patienten zu erheben oder es fanden sich völlig unzureichende Dokumentationen, so daß sich für eine weitergehende Analyse keine Bedeutung ergab.

3.2 Die systemische Therapie des Endometriumkarzinoms in der Literatur unter besonderer Beachtung des fortgeschrittenen bzw. rezidierten Endometriumkarzinoms

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Auswertungen der bei der Literaturrecherche erhobenen Daten wiedergegeben. Zur besseren Übersicht werden die Ergebnisse überwiegend in Tabellenform dargestellt, und in Gruppen zusammengefaßt und erläutert.

Im Rahmen der Aufstellung erfolgt eine Unterscheidung in Hormon- bzw. Chemotherapie. Innerhalb der Hormontherapien erfolgt eine weitere Unterteilung in Monohormontherapie, Polyhormontherapie und Hormon-Radio-Therapie. Abschließend folgen die adjuvante und neoadjuvante Hormontherapie, sowie Kombinationen derselben mit Bestrahlung, wobei auch hier, ähnlich der Archivstudie, klar gesagt werden muß, daß es ein solches adjuvantes oder gar neoadjuvantes Prinzip beim Endometriumkarzinom (noch) nicht gibt, die Therapien erfolgten aber in einer dementsprechenden Weise.

Innerhalb der Chemotherapien erfolgt ebenfalls eine weitere Unterteilung in Monotherapie, Polychemotherapie und Chemo-Hormontherapie. Hieran anschließend folgen die adjuvante sowie neoadjuvante Chemotherapie, sowie auch hier Kombinationen mit Radiatio, wobei auch hier ein solches adjuvantes oder neoadjuvantes Prinzip (noch) nicht existiert, die Therapien aber auch hier in einer solchen Weise erfolgten.

3.2.1 Monohormontherapie

Es folgt nun eine detaillierte Aufstellung aller beim Endometriumkarzinom durchgeführten Studien mit Einzelsubstanzen. Innerhalb der Substanzen werden zunächst, soweit vorhanden, randomisierte Phase-III-Studien, dann prospektive Phase-II-Studien aufgeführt. Abschließend gegebenenfalls Phase-I oder retrospektive Studien sowie case-reports.

3.2.1.1 Gestagene

Zu den Gestagenen zählen Medroxyprogesteronazetat, Hydroxyprogesteroncaproat und Dehydroprogesteron, sowie einige andere, zahlenmäßig zu vernachlässigende Gestagene. Die Ansprechrate liegt zwischen 9-57%. Nimmt man allerdings nur die neueren Arbeiten ab 1981, und insbesondere die Phase-III Studien, so ergibt sich eine durchschnittliche Ansprechrate von 19,5% (9-29%).

Bezüglich der Überlebenszahlen liegt die Spannbreite der Ansprechdauer ebenfalls weit auseinander bei 2,5-27,7 Monaten, und die der Überlebenszeit bei 7,5-22,3 Monaten. Nimmt man auch hier nur die neueren Arbeiten ab 1981, so liegt die Ansprechdauer bei durchschnittlich 4,5 Monaten (2,5-14,8), und die Überlebenszeit bei 9,6 Monaten (7,5-11,1). Hierbei gibt es keine wesentlichen Unterschiede in der Wirksamkeit der einzelnen Substanzen.

Tabelle 32 Medroxyprogesteronacetat

Dosis	Ref.	Phase	line	n	CR%	PR%	OR%	ÜLZ	RD
200 mg/die oral	[720]	3	1 st	145	17	8	25	11,1	3,2
1000 mg/die oral	[720]	3	1 st	154	9	7	16	7	2,5
1000mg/Woche i.m.	[608]	3	1 st	48	17	29	46	-	14,8
1000mg/Woche i.m.	[575]	3	1 st	44	7	11	18	28,8	-
150 mg/die oral	[709]	2	1 st	331	10	8	18	10,4	4,0
300 mg/die oral	[20]	2	1 st	20	5	35	40	-	15
300 mg/die oral	[19]	2	1 st	30	13	27	40	-	27,1
400 mg/die oral	[593]	2	1 st	10	20	20	40	-	-
500 mg/Woche i.m.	[559]	2	1 st	23	0	24	24	-	-
200 mg/Monat i.m.	[432]	2	1 st	25	-	-	24	14,6	-
400mg/die,3Monate	[596]	2	1 st	22	9	0	9	-	-
1000 mg/Woche	[68]	2	1 st	70	53	0	53	-	15,1
Diverse Regime	[52]	2	1 st	13	15	31	46	-	13,3
Diverse Regime	[67]	2	1 st	28	0	29	29	-	-
100 mg/die oral	[547]	Retro	1 st	7	-	-	57	-	22
3*1000 für 1 Monat	[177]	Retro	1 st	1	100	0	100	54+	54+
200 mg/die oral	[144]	Retro	1 st	1	100	0	100	60+	24
30 mg/die i.m.	[668]	Retro	1 st	8	0	38	38	-	-
25 mg/die i.m.	[371]	Retro	1 st	11	0	36	36	-	-
1000 mg/Woche	[69]	Retro	1 st	106	-	-	56	-	-
1000 mg/Woche	[69]	Retro	1 st	45	-	-	88	-	-

Tabelle 33 Hydroxyprogesteroncaproat (i.m.-Gabe)

Dosis	Ref.	Phase	line	n	CR%	PR%	OR%	ÜLZ	RD
500-1000 mg/Woche	[514]	2	1 st	53	0	0	25	-	-
1500 mg / Woche	[341]	2	1 st	27	0	30	30	7,5	15,1
1000-2000mg/Woche	[499]	2	1 st	20	0	25	25	-	14,9
1000mg / Woche	[575]	2	1 st	70	7	7	14	59,8	22,4
1000 mg / Woche	[291]	2	1 st	83	4	20	24	-	-
1000-7000mg/Woche	[605]	2	1 st	308	0	0	30,2	12,9	20
1500-2000mg/Woche	[214]	2	1 st	22	0	0	18	-	17
500-1000 mg/Woche	[432]	2	1 st	20	0	0	25	22,3	-
diverse Regime	[342]	2	1 st	75	0	0	25,3	12,7	19
1500-3000mg/Woche	[451]	1	1 st	38	0	0	18	-	-
diverse Regime	[658]	Retro	1 st	48	22,9	16,7	39,6	-	-
500-1000 mg/Woche	[88]	Retro	1 st	52	0	0	27	-	-
250 mg / Woche	[311]	Case	1 st	3	0	33	33	-	-

Tabelle 34 Megestrolazetat

Dosis	Ref.	Phase	line	n	CR%	PR%	OR%	ÜLZ	RD
160 mg/die oral	[550]	3	1 st	20	5	15	20	12	-
40-160 mg/die oral	[229]	2	1 st	46	0	39	39	-	-
800 mg/die oral	[398]	2	1 st	54	11	13	24	7,6	8,9
40-160 mg/die oral	[766]	2	1 st	81	0	0	39	19,6	16,7

Tabelle 35 gemischte Gestagenregime

Dosis	Ref.	Phase	line	n	CR%	PR%	OR%	ÜLZ	RD
diverse Regime	[337]	2	1 st	21	10	19	29	-	19,7
diverse Regime	[670]	2	1 st	45	0	15,6	15,6	-	16,3
diverse Regime	[625]	2	1 st	44	0	0	36	-	27,7
diverse Regime	[181]	2	1 st	42	10	19	29	-	-
diverse Regime	[54]	1	1 st	16	0	19	19	-	-
diverse Regime	[352]	2	1 st	12	25	33	58	-	-
diverse Regime	[359]	2	1 st	27	0	0	48	-	27
diverse Regime	[581]	Retro	1 st	155	6	4	10	-	-
diverse Regime	[322]	Retro	1 st	37	8	24	32	-	-
diverse Regime	[194]	Retro	1 st	26	0	38	38	-	-

Tabelle 36 Sonstige Gestagene

Substanz	Dosis	Ref.	Phase	n	CR%	PR%	OR%	ÜLZ	RD
Dehydro-progesteron	800 mg/die	[433]	2	61	0	0	21	12,6	-
Medrogeston	40-1000 mg	[771]	2	16	0	38	38	-	11,2
Colprone	400 mg/die	[432]	2	30	0	0	23,3	11,6	-
Dimethisteron	200 mg/die	[775]	1	6	0	17	17	-	6,3
Oxy-progesteron	500 mg/Woche	[98]	Case	1	100	0	100	33	30
Nor-Episteron	10 mg/die	[413]	Case	1	100	0	100	108+	108+

3.2.1.2 Tamoxifen

Tamoxifen wurde in insgesamt 10 Studien an 326 Patientinnen getestet. Hierbei fand sich eine Gesamtansprechrate von durchschnittlich 19,0% (0-47%). Die Dosierungen variieren zwischen 20-60 mg/die ohne Hinweis für einen Vorteil der höheren Dosierungen.

Im Gegensatz zu den Gestagen-Monotherapien, bei denen es sich in den meisten Fällen um First-Line Therapien handelt, sind die Patientinnen der Tamoxifen-Studien oft bereits vorbehandelt, in den meisten Fällen mit Gestagenen. Hieraus lässt sich auch zum Teil die große Spannbreite erklären, denn insbesondere die Studien mit 0% Ansprechrate sind 2nd- oder gar 3rd-line Therapien [383, 664].

Tabelle 37 Tamoxifen

Dosis	Ref.	Phase	Line	n	CR%	PR%	OR%	ÜLZ	RD
0-60 mg oral	[70]	3	2 nd	17	12	35	47	0	20
30 mg oral	[259]	2	M	26	15	16	31	16,2	21,5
20 mg oral	[664]	2	3 rd	24	0	0	0	0	0
40 mg oral	[608]	2	1 st	45	13	23	36	0	9,7
2 * 20 mg oral	[178]	1	M	46	2	9	11	4	0
2 * 20 mg oral	[597]	2	2 nd	49	12	8	20	0	0
2 * 10 mg oral	[694]	2	2 nd	35	6	17	23	0	7
2 * 20 mg oral	[721]	2	1 st	68	4	6	10	8,8	0
20 mg oral	[383]	2	2 nd	15	0	0	0	0	0
30 mg oral	[329]	case	3 rd	1	100	0	100	12+	12+

3.2.1.3 GnRH-Analoga

GnRH-Analoga wurden in 8 veröffentlichten Arbeiten an insgesamt 152 Patientinnen getestet. Zum Einsatz kamen Goserelin, Triptorelin und mit der höchsten Anzahl an Patienten Leuprorelin (81 Pat.). Es fanden sich Ansprechraten von durchschnittlich 17,8% (0-57%). Ansprechdauer bzw. Überlebenszeit liegen nur von einzelnen Studien vor. Es finden sich, wie bei den Gestagen und dem Tamoxifen, große Spannbreiten der Ansprechraten von 0-57%, und noch mehr als beim Tamoxifen handelt es sich häufig um zum Teil mehrfach vorbehandelte Patientinnen. Zudem handelt es sich um eine sehr kleine Patientenzahl. Die GnRH-Analoga erreichen auch noch bei mehrfach mit Gestagenen, Tamoxifen und zum Teil Chemotherapie vorbehandelten Patientinnen Ansprechraten mit zum Teil langen Verläufen. Auf der anderen Seite finden sich auch Studien ohne jegliches Ansprechen.

Tabelle 38 GnRH-Analoga

Substanz	Dosis	Ref.	Phase	n	CR%	PR%	OR%	ÜLZ	RD
Goserelin	3,6 mg s.c.	[153]	2	7	14	43	57	-	-
Goserelin	3,6 mg s.c.	[29]	2	40	5	7,5	12,5	7,3	-
Triptorelin	3,75 mg i.m.	[406]	2	24	4	5	9	7,2	9,5
Leuprorelin	7,5 mg i.m.	[137]	2	22	0	0	0	-	-
Leuprorelin	3,75-7,5 mg	[310]	2	32	6	22	28	-	17
Leuprorelin	7,5 mg i.m.	[224]	2	17	6	29	35	-	20
Leuprorelin	7,5 mg i.m.	[444]	retro	9	0	0	0	-	-
Leuprorelin	3,75 mg i.m.	[521]	case	1	0	100	100	72	72

3.2.1.4 Aromatasehemmer und sonstige endokrine Therapien

Hier liegen bisher kaum Zahlen vor, insbesondere auch keine Überlebensdaten und es handelt sich um sehr kleine Fallzahlen, insbesondere zur (vor allem beim Endometriumkarzinom) sehr neuen Substanzgruppe der SERM's.

Tabelle 39 Aromatasehemmer und sonstige endokrine Therapien

Substanz	Dosis	Ref.	Phase	n	CR%	PR%	OR%	ÜLZ	RD
Anastrozol	1 mg	[620]	2	23	0	9	9	6	-
Aminogluthetimid	2* 250 mg	[595]	2	5	20	0	20	-	-
SERM LY353381	20 mg	[357]	2	35	0	22	22	-	-
Octreotide	0,2-1,5 mg	[756]	case	1	0	100	100	22+	22+
Adrenalektomie	-	[294]	case	1	0	100	100	19	12

3.2.2 Polyhormontherapie

Zur Polyhormontherapie finden sich lediglich 6 Arbeiten mit insgesamt 181 Patientinnen. Zwei Arbeiten an insgesamt 14 Patienten basieren auf einer Ethinylestradiol-Gestagen-Therapie mit schlechtem Ansprechen, der Hauptteil basiert auf der Kombination von MPA oder Megestrol mit Tamoxifen [104, 358, 550, 608]. Nimmt man letztere Arbeiten zusammen, so ergibt sich bei 167 Patienten eine Gesamtansprechrate von 27,5% (5-35,5%). Die Ansprechdauer ist bei 101 Patientinnen auswertbar und beträgt 12,0 Monate (9,5-12,3). Es ergibt sich somit kein Vorteil der Kombinationstherapie.

Tabelle 40 Poly-Hormon-Therapie

Substanzen und Dosis	Ref.	Phase	n	CR%	PR%	OR%	ÜLZ	RD
TAM 20 + Megestrol 160	[550]	3	42	2	17	19	8,6	-
TAM 20 Tag 1-5 + MPA 100 Tag 6-25	[358]	2	20	5	0	5	11,5	-
EE 50 Tag 1-7 + MPA 400 Tag 8-25	[700]	2	12	0	0	0	-	-
MPA 250 i.m./Woche + TAM 20	[104]	2	12	8	25	33	-	9,5
MPA1000 mg/Woche i.m. +/- TAM 40 mg oral, cross over	[608]	2	89	7,9	29,2	37,1	-	12,3
Norethynodrel 10-40 mg + EE 50	[680]	case	2	0	100	100	-	-

3.2.3 Hormon-Radio-Therapie

Harte Daten zur Hormon-Radio-Therapie finden sich nicht, obwohl unzählige Patientinnen im Rahmen des Gesamttherapiekonzeptes eine Kombination dieser beiden Therapiemodalitäten erhalten haben, zusätzlich zur ansonsten erfolgten Behandlung. Diesem durchaus wichtigen Punkt ist ein eigener Abschnitt im Rahmen der Diskussion gewidmet. Er muß zudem deutlich getrennt werden von der Radio-Hormon-Therapie im adjuvanten Ansatz, über die im nächsten Abschnitt ausführlich berichtet wird.

3.2.4.1 Adjuvante Hormon-Therapie

Bei den adjuvanten Hormontherapien lassen sich Hormon- und Radiotherapie meist nicht klar voneinander trennen. Wie aus dieser Auswertung ersichtlich, sind nur 5 der Studien reine adjuvante Hormonstudien, die im Folgenden aufgeführt sind.

Es handelt sich hier im Vergleich zu den bisher beschriebenen Hormontherapien um deutlich höhere Patientenzahlen, die aber dennoch nicht ausreichend sind, da im adjuvanten Verlauf erfahrungsgemäß sehr viele Patientinnen in die Studie eingebracht werden müssen und wesentlich längere Verläufe notwendig sind, um verwertbare Zahlen zu erhalten. Die hier aufgeführten Studien ergeben allesamt keinen signifikanten Vorteil zugunsten der adjuvanten Hormontherapie.

Tabelle 41 Hormontherapie

Substanz und Dosis	Ref.	Phase	n	ÜLZ
MPA 200mg/die für 1 Jahr vs keine Therapie	[151]	3	367	7-JÜR 93,7% vs 92,2% zugunsten MPA, n.s., low-risk St Ib, G1-2
MPA/Medrogeston 100mg 2 Jahre vs Plazebo	[212]	3	124	5-JÜR 79% (MPA) vs 68% n.s., St. I-II
HPA 500 mg/Woche i.m. für 14 Wochen	[434]	3	35	5-JÜR 77,8% (HPA) vs 88,2% (Plazebo) St. Ia+b, G1-3
OPC 500mg/die prä-und post-OP für 6-36 Monate	[757]	3	240	5-JÜR 95% vs 75% OP+RT ohne OPC, St. I-III, G1-3
MPA 100mg für 2 Jahre	[212]	2	122	5-JÜR 76% (MPA) vs 67% historische Kontrollgruppe, n.s., St.I-III

3.2.4.2 adjuvante Radio-Hormon-Therapie

Die Zahl der adjuvanten Radio-Hormontherapien gehört zu den mit Abstand höchsten und auch qualitativ hochwertigsten Untersuchungen der systemischen Therapien beim Endometriumkarzinom.

Allein 7 Phase-III Studien mit 3714 Patientinnen wurden durchgeführt. Hauptparameter zur Vergleichbarkeit ist die Sterberate, wobei gerade in der Adjuvans häufig lange Verläufe und große Patientenzahlen nötig sind, um einen Überlebensvorteil aufzuzeigen. Dieser konnte jedoch nicht erbracht werden, zudem besteht keine klare Datenlage.

Tabelle 42 Radio-Hormon-Therapie

Substanz und Dosis	Ref.	Phase	n	ÜLZ
HPC 2*1000mg / Woche i.m.	[754]	3	1084	6-JÜR 79,7%(HPC) vs 82,5% (Kontrolle), St. I+II, G1-3,n.s.
MPA 2*200mg für mind. 3 Jahre	[136]	3	1012	5-JÜR 74,5%(MPA) vs 72% (Kontrolle), St. Ib-IIIa, G3
MPA 300mg/die prä- und post-OP mind.1 Jahr	[428]	3	346	5-JÜR 73,4%(MPA) vs 79,9% (Kontrolle), St. I-III, G1-3
MPA 300mg/die 1 Jahr vs MPA 300 + TAM 20 alternierend für 1 Jahr	[752]	3	167	3,5-JÜR 87%(MPA)vs 82% (MPA +TAM) St. I (5Pat II+III), G1-3
MPA 200 für 1 Jahr + RT vs nur RT	[151]	3	328	7-JÜR 84% vs 89,8% zugunsten nur RT, n.s., high-risk St. IC, G3 (FIGO 1971)
HPC 500mg/die i.m. für 1 Jahr	[739]	3	205	5-JÜR 97 % (HPC) vs 68,6% (Kontrolle) signifikant, St. I-III, G1-3
MPA 500mg/Woche i.m. für 14 Wochen	[405]	3	572	4-JÜR 87% (MPA) vs 92% (Kontrolle), St. I+II
MPA 100mg/die 2 Jahre	[331]	2	799	5-JÜR 88,3%, St. I+II, G1-3
MPA 100mg/die für 2 Jahre	[330]	2	998	5-JÜR 71,0%, St. I-IV, G1-3 korrigierte 5-JÜR: 79,1%
OPC 500mg/die + TAM 20mg/die (prä+post-OP)	[757]	2	37	5-JÜR 94%
div. Gestagen-Regime	[426]	2	65	1-JÜR 93,8%, St. I-IV, G1-3
div. Gestagen-Regime	[578]	2	45	5-JÜR 88,6%, St. I-IIIa, G1-3, pos. Peritonealzyto unter Therapie negativ
div. Gestagen-Regime	[637]	2	230	2-JÜR 84,6% (Gestagene) vs 80,9% (Kontrolle), St. I-II,
MPA 1000mg/Woche	[69]	retro	139	5-JÜR 87,2%(MPA) vs 61,5% (Kontrolle)
diverse Gestagen-Regime	[375]	retro	112	primäre Radiatio, Abrasio nach 12 Monaten negativ 86%(Gestagene) vs 65%Kontr.
Lynestrenol 15 mg/die für 1 Jahr	[305]	retro	30	primäre Radiatio, nach 12 Monaten Rezidiv bei 20%, nur St. I

3.2.5 Neoadjuvante Hormon-Therapie

Von neoadjuvanter Hormontherapie wird in den Fällen gesprochen, in denen vor der OP bzw. vor der Bestrahlung eine Gestagengabe erfolgte. Hierzu liegen insgesamt 6 Studien mit 1404 Patientinnen vor, 5 hiervon randomisiert. Dieses Prinzip existiert beim Endometriumkarzinom zwar eigentlich nicht, definitionsgemäß und in Anlehnung an andere Tumorentitäten wie z.B. dem Mamma-Karzinom entspricht es aber der gleichen Vorgehensweise und wird deshalb hier auch demgemäß abgehandelt.

Die Ergebnisse sind sehr widersprüchlich, und letztenendes findet sich kein signifikanter Vorteil. Insgesamt sieht die Situation bei der neoadjuvanten Hormontherapie somit ähnlich aus wie bei der adjuvanten Hormongabe. Sie liefert enttäuschende Ergebnisse und hat aufgrund der bestehenden Datenlage keinen Platz in der Therapie des Endometriumkarzinoms.

Tabelle 43 neoadjuvante Hormontherapie

Substanz und Dosis	Ref.	Phase	n	ÜLZ
OPC präoperativ 500mg für 3-4 Wochen täglich	[62]	3	398	5-JÜR 85,7% (OPC) vs 78,6% (Kontrolle), n.s., St. I-III, G1-3
MPA 200 mg/die für 90 Tage präoperativ	[265]	3	218	5-JÜR 83,7% (MPA) vs 78,9%(Kontrolle)10-JÜR 69,2% vs 70,7%, n.s., St.I
Oxyprogesteroncaproat 500mg/die prä-und post-operativ für 6-36 Monate	[757]	3	240	5-JÜR 95% vs 75% OP+RT ohne OPC, St. I-III, G1-3
MPA 300mg/die prä- und post-OP für mind.1 Jahr	[428]	3	346	5-JÜR 73,4%(MPA) vs 79,9% (Kontrolle), St. I-III, G1-3
MPA 1000mg/Woche 4 Wochen vor Radium	[69]	3	120	5-JÜR 90% (MPA) vs 72% (Kontrolle)
Hydroxyprogesteroncaproat 250 mg vor jeder Radium-applikation und vor der HE	[73]	2	82	3-JÜR 84,2% (HPC) vs 72,7% (nicht-randomisierte Kontrollgruppe)

Alle Pat erhielten anschließend OP plus RT.

3.2.6 Monochemotherapie

3.2.6.1 wirksamste Monochemotherapeutika

Im Rahmen der Literaturrecherche konnten insgesamt 43 Einzelsubstanzen gefunden werden, die zur Therapie des Endometriumkarzinoms evaluiert wurden. Insgesamt wurden 2109 Patientinnen in 99 verschiedenen Studien behandelt.

Aktive Substanzen mit ausreichenden Ansprechraten beim Endometriumkarzinom sind Carboplatin, Cisplatin, Epirubicin, Doxorubicin, Paclitaxel und mit sehr großer Wahrscheinlichkeit Docetaxel. In First-Line-Therapien werden bei diesen Substanzen in Phase-II- bzw. Phase-III Studien Ansprechraten von 16,7-42,3% beschrieben, in Second-Line-Therapien von 0-66,7%. Hierbei bleibt zu beachten, daß die Platinsalze in der Second-line kaum Ansprechen zeigen. Hier fand sich bei 52 Patientinnen eine Gesamtansprechrate von nur 9,6% (0-30,8). Ferner liefert Carboplatin im Vergleich zum Cisplatin mindestens gleichwertige Ergebnisse.

Für die Anthrazykline liegen nur First-line-Studien vor. Auch hier gilt in Analogie zu den Platinsalzen, daß die Resultate beim Epirubicin vergleichbar sind denen des Doxorubicins. Beides ist von großer Wichtigkeit, da die Substanzen sich im Toxizitätsspektrum deutlich unterscheiden.

Die guten Resultate in der Second-line resultieren allesamt aus Untersuchungen mit Paclitaxel [408, 411, 518, 778]. Zum Docetaxel findet sich bisher nur ein case-report. Die Ergebnisse beim Paclitaxel sind insgesamt sehr ermutigend, zumal es sich in der Mehrzahl der Fälle um vorbehandelte Patientinnen handelt.

Es folgt nun eine Aufstellung aller mit Einzelsubstanzen durchgeführten Studien. Innerhalb der Substanzen werden zunächst randomisierte Phase-III-Studien, dann prospektive Phase-II-Studien aufgeführt. Abschließend gegebenenfalls Phase-I, case-reports oder retrospektive Studien. Eine weitere Listung erfolgt nach 1st- und 2nd-line, sowie gemischt bzw. unbekannt.

Der besseren Übersicht halber erfolgt zunächst die Darstellung der wirksamsten Einzelsubstanzen (Carboplatin, Cisplatin, Epirubicin, Doxorubicin, Docetaxel, Paclitaxel).

Tabelle 44 wirksamste und wichtigste Monochemotherapeutika

Substanz	Dosis	Ref.	Phase	line	n	CR%	PR%	OR%	ÜLZ	RD
Carboplatin	400, q28	[239]	2	1 st	23	8,7	21,7	30,4	9,4	13,4
Carboplatin	300-400	[416]	2	1 st	25	0	28,0	28,0	7,2	4,3
Carboplatin	360, q28	[91]	2	1 st	27	11,1	22,2	33,3	-	2,7
Carboplatin	400, q28	[743]	2	1 st	33	9,1	15,1	24,2	8,7	16,3
Carboplatin	300, q28	[743]	2	2 nd	14	0	0	0	-	-
Cisplatin	60, q21	[179]	2	1 st	14	7,1	14,3	21,4	4,2	2,0
Cisplatin	50, q21	[725]	2	1 st	11	9,1	27,3	36,4	7,5	8,7
Cisplatin	50, q21	[713]	2	1 st	49	4,1	16,3	20,4	8,2	2,9
Cisplatin	50-100,q28	[657]	2	1 st	26	3,8	38,5	42,3	-	5,3
Cisplatin	60, q21	[624]	2	1 st	6	0	0	0	-	-
Cisplatin	50, q21	[705]	2	2 nd	25	0	4,0	4,0	-	4,0
Cisplatin	3mg/kg/KG	[157]	2	2 nd	13	15,4	15,4	30,8	-	3,5
Epirubicin	80, q21	[96]	2	1 st	27	7,4	18,5	25,9	9,5	6,7
Epirubicin	75, q21	[296]	2	1 st	6	0	16,7	16,7	-	-
Doxorubicin	60, q28	[6]	3	1 st	86	9,3	8,1	17,4	7	24
Doxorubicin	60, q21	[718]	3	1 st	132	5,3	16,7	22,0	6,9	7,2
Doxorubicin	50, q21	[717]	3	1 st	122	8,2	18,8	27,0	9,2	-
Doxorubicin	50, q21	[286]	3	1 st	21	4,8	14,3	19,1	-	9,3
Doxorubicin	60, q21	[703]	2	1 st	43	25,6	11,6	37,2	6,8	6,5
Docetaxel	100, q21	[255]	case	2 nd	1	0	100	100	5+	5+
Paclitaxel	250, q21	[39]	2	1 st	28	14,3	21,4	35,7	9,5	3,5
Paclitaxel	170, q21	[778]	2	2 nd	7	0	42,9	42,9	-	5,3
Paclitaxel	175, q21	[411]	2	2 nd	19	10,6	26,3	36,9	14	9
Paclitaxel	70, q7	[518]	2	2 nd	9	0	66,7	66,7	10	7,2
Paclitaxel	200, q21	[408]	2	2 nd	44	6,8	20,5	27,3	10,3	-
Paclitaxel	175, q21	[284]	case	1 st	1	100	0	100	-	12+

3.2.6.2 weniger relevante Monochemotherapeutika

Abzüglich der vorbeschriebenen Studien mit Platinsalzen, Anthrazyklinen und Taxanen finden sich 37 verschiedene Einzelsubstanzen, die in insgesamt 73 verschiedenen Studien getestet wurden, was einem enormen Aufwand entspricht.

Im Vergleich zu den vorbeschriebenen wirksamsten Präparaten erreichen Substanzen wie 5-Fluorouracil, Cyclophosphamid, Hexamethylmelamin, Ifosfamid, Vinblastin und Vincristin, denen häufig ähnliche Aktivität nachgesagt wird, in Phase-II Studien und bei vergleichbarer Patientenzahl in der First-line-Therapie aber nur Ansprechraten zwischen 0 und 24%, und in der Second-Line von 0-15%.

Letztere Zahlen gelten für nur das Ifosfamid, die anderen Substanzen haben nochmals deutlich schlechtere Ergebnisse, wohingegen die Resultate beim Ifosfamid mit beträchtlichen Nebenwirkungen verbunden sind.

Für 5-Fluorouracil findet sich nicht eine einzige Phase-II Studie, in acht kleineren Serien bzw. Phase-I Studien findet sich bei insgesamt 46 Patientinnen eine durchschnittliche Ansprechrates von 23,9 %, allesamt in der 1st-line.

Beim Cyclophosphamid findet sich in einer Phase-III Studie und einer Phase-II Studie bei insgesamt 48 Patientinnen eine Gesamtansprechrates von nur 4,2% (0-7%), wobei sich insbesondere im direkten Vergleich mit der damals wirksamsten Substanz, dem Doxorubicin, bei 19 Patientinnen kein Ansprechen fand.

Erwähnenswert sind an dieser Stelle noch die ziemlich neuen Daten zum Topotecan. In drei kleineren Phase-I bzw. Phase-II Studien an insgesamt 50 überwiegend vorbehandelten Patientinnen fanden sich Ansprechrates von durchschnittlich 14,2 % (9-23%), wobei letztere Zahl für ein neues weekly-Schema beschrieben sind [106, 201, 467].

Es folgt nun in Analogie zu den wirksamsten Substanzen eine Aufstellung aller ansonsten durchgeführten Monotherapien. Innerhalb der Substanzen werden zunächst randomisierte Phase-III-Studien, dann prospektive Phase-II-Studien aufgeführt. Abschließend gegebenenfalls Phase-I, case-reports oder retrospektive Studien. Eine weitere Listung erfolgt nach 1st- und 2nd-line, sowie gemischt bzw. unbekannt. Ein Verzeichnis der benutzten Abkürzungen und Erläuterungen ist am Ende der Tabellen aufgeführt.

Tabelle 45 weniger relevante Monochemotherapien Teil 1 (alphabetisch)

Substanz	Dosis	Ref.	Phase	line	n	CR%	PR%	OR%	ÜZ	RD
5-FU	diverse	[451]	1	1 st	5	-	-	20	-	-
5-FU	diverse	[431]	1	1 st	8	-	-	0	-	-
5-FU	k.A.	[475]	1	1 st	8	-	-	25	-	-
5-FU	15mg/kg	[24]	1	1 st	8	-	-	13	-	-
5-FU	k.A.	[773]	1	1 st	3	-	-	33	-	-
5-FU	k.A.	[535]	1	1 st	3	-	-	67	-	-
5-FU	15mg/kg	[553]	1	1 st	9	-	-	33	-	-
5-FU	k.A.	[253]	1	case	2	-	-	50	-	-
6-Mercaptopurin	k.A.	[451]	1	1 st	10	0	0	0	-	-
AB 132	k.A.	[451]	1	1 st	4	-	-	25	-	-
AB 132	k.A.	[553]	case	1 st	1	100	0	100	-	-
Actinomycin D	k.A.	[477]	2	2 nd	25	4	8	12	-	-
Actinomycin D	2mg / q28	[603]	case	1 st	1	-	-	100	-	-
Aminothiodiazol	125 / q7	[27]	2	m	21	0	0	0	-	-
Amonafide	5*300,q21	[437]	2	1 st	34	6	0	6	8	-
Amonafide	5*300,q21	[28]	2	m	25	0	8	8	-	-
CCNU	100-150	[536]	1	-	6	0	33	33	-	2
Chlorambucil	0,2mg/kg	[451]	1	1 st	5	0	0	0	-	-
Chlorambucil	Tag 1-42	[474]	1	1 st	6	0	0	0	-	-
Chlorambucil	Siehe oben	[553]	1	1 st	6	0	0	0	-	-
Cyclophosphamid	1200, q21	[558]	2	m	29	0	7	7	-	-
Cyclophosphamid	666, q21	[286]	3	m	19	0	0	0	3	-
Cyclophosphamid	200- 400oral	[215]	1		8	-	-	50	-	-
Cyclophosphamid	30- 40mg/kg	[31]	1	2 nd	8	-	-	38	-	-
Cyclophosphamid	Diverse	[661]	1		8	-	-	25	-	-
Cyclophosphamid	k.A.	[548]	1	2 nd	5	-	-	20	-	-
Cyclophosphamid	k.A.	[339]	1	1 st	4	0	0	0	-	-

Tabelle 46 weniger relevante Monochemotherapien Teil 2 (alphabetisch)

Substanz	Dosis	Ref.	Phase	line	n	CR%	PR%	OR%	ÜZ	RD
Cytembena	200 i.m.	[176]	1	1 st	30	0	0	33	-	-
Diangalactitol	k.A.	[679]	2	2 nd	17	0	6	6	-	-
Diaziaquon	22,5; q21	[667]	2	m	26	4	4	8	5,9	2
Doxil	50, q28	[486]	2	2 nd	42	0	10	10	8,2	3
Echinomycin	1,5; q28	[497]	2	2 nd	21	5	0	5	-	2
Esorubicin	30, q21	[240]	2	1 st	20	0	0	0	5	-
Etoposid	50(1-21),q28	[583]	2	1 st	44	2	12	14	11	4
Etoposid	100(1,3,5)q28	[665]	2	2 nd	29	0	3	3	-	-
Etoposid	50(1-21),q28	[618]	2	2 nd	25	0	0	0	-	-
Fludarabin	18(1-5), q28	[761]	2	2 nd	19	0	0	0	-	-
Guanylhya- zon	500	[666]	2	m	21	5	9	14	-	2
Hexamethyl- melamin	oral	[712]	2	1 st	34	6	3	9	-	10,3
Hexamethyl- melamin	oral	[656]	2	m	20	0	30	30	-	3,7
Idarubicin	12,5; q21	[258]	2	m	21	0	10	10	-	-
Ifosfamid	1,2(1-5), q28	[690]	2	1 st	33	6	18	24	-	2,8
Ifosfamid	5g/24h, q21	[46]	2	1 st	16	6	6	12	5	4
Ifosfamid	5g/24h, q21	[558]	2	2 nd	32	6	6	12	-	-
Ifosfamid	1,2(1-5), q28	[689]	2	2 nd	40	8	8	16	-	3,9
m-AMSA	120, q21	[76]	2	m	4	0	25	25	-	3,4
m-AMSA	40(1-3), q21	[269]	2	2 nd	19	5	0	5	4	-
Methotrexat	40, q7	[494]	2	1 st	33	3	3	6	6,7	2,9
Mitomycin C	k.A.	[553]	case	1 st	1	-	-	100	-	-
Mitomycin C	k.A.	[451]	case	1 st	1	-	-	100	-	-
Mitoxantron	12-14, q21	[58]	2	1 st	11	0	9	9	5,5	-
Mitoxantron	14, q21	[753]	2	1 st	17	0	0	0	-	-
Mitoxantron	12, q21	[493]	2	2 nd	19	0	5	5	2,1	-
Mitoxantron	12, q21	[270]	2	2 nd	15	0	0	0	4	-

Tabelle 47 weniger relevante Monochemotherapien Teil 3 (alphabetisch)

Substanz	Dosis	Ref.	Phase	line	n	CR	PR	OR	ÜZ	RD
Nitrogenmustard	k.A.	[553]	1	1 st	11	0	0	27	-	-
Piperazinedion	9, q21	[708]	2	m	20	0	5	5	-	-
Pirarubicin	200(1-3),q28	[111]	2	m	24	8	0	8	-	-
Piroxantron	150, q21	[438]	2	1 st	15	0	7	7	11	-
Porfiromycin	k.A.	[421]	case	1 st	2	0	0	0	-	-
Pyrazoloacridin	750, q21	[579]	2	m	23	0	4	4	-	5
Razoxan	1500 oral,q7	[227]	2	2 nd	24	0	0	0	-	-
Teniposid	100, q7	[496]	2	2 nd	22	0	9	9	6,4	-
Thiotepa	k.A.	[215]	case	1 st	1	0	0	0	-	-
Topotecan	1,5 Tag 1-5	[106]	1	m	15	-	-	-	-	-
Topotecan	1,5 Tag 1-5	[467]	2	2 nd	22	5	5	10	-	-
Topotecan	2,5-4,5 weekly	[201]	1	2 nd	13	0	23	23	-	-
Vinblastin	1,5(1-5), q21	[711]	2	m	34	3	9	12	4	8
Vinblastin	1,4(1-5), q21	[334]	2	2 nd	14	0	0	0	-	-
Vinblastin	k.A.	[780]	case	1 st	2	-	-	50	-	-
Vincristin	1,4, q7	[84]	2	1 st	33	3	15	18	-	4,0
Vincristin	0,5(1-5), q21	[304]	2	2 nd	5	0	0	0	-	-
Vincristin	k.A.	[251]	case	1 st	3	0	0	0	-	-

Abkürzungen und Erläuterungen:

Dosis: sofern nicht anders angegeben, Angabe in mg/qm

Ref.: Referenz entsprechend Literaturverzeichnis, vorübergehend int. Studien-Nr.

Phase: I,II,III,R=retro

line: 1st bzw. 2nd steht für 1st-line bzw. 2nd-line, wenn dies nicht zu trennen ist m (mixed)

n: Patientenzahl

CR: komplette Remission, Angabe in %

PR: partielle Remission, Angabe in %

OR: Gesamtansprechen (overall response), Angabe in %

ÜLZ: Überlebenszeit (median survival), Angabe in Monaten

RD: Ansprechdauer (response duration), Angabe in Monaten

Case: Case Report

k.A.: keine Angaben

3.2.7 Polychemotherapie

Es erfolgt hier eine Aufstellung aller beim Endometriumkarzinom durchgeführten Kombinationschemotherapien, unterteilt in Zwei-, Drei- und Vierfachkombinationen. Innerhalb der Studien werden die Therapeutika der Übersicht halber in folgender Reihenfolge gelistet:

Taxane > Anthrazykline > Platinanaloga > weitere.

Desweiteren werden randomisierte Phase-III-Studien vor prospektiven Phase-II Studien aufgeführt. Abschließend gegebenenfalls Phase-I, case-reports oder retrospektive Studien. Eine weitere Listung erfolgt nach 1st- und 2nd-line Therapien sowie gemischt.

3.2.7.1 Zweifachkombinationen

Insgesamt 36 Studien befassen sich mit einer Zweifachkombination. Hiervon entfallen 9 Studien mit 449 Patientinnen auf den (bisherigen) Goldstandard Doxorubicin + Cisplatin, sowie 16 Studien mit 160 Patientinnen auf die Kombination eines Taxans mit einem Platinsalz. Ohne der Diskussion vorzugreifen, findet sich in den Ergebnissen dieser Studien eine zentrale Aussage dieser Dissertation wieder.

Lange Zeit war es immerhin sogar unklar gewesen, ob beim Endometriumkarzinom eine Polychemotherapie bessere Resultate ergab als eine Monotherapie. Dann kristallisierte sich nach und nach die Kombination von Doxorubicin plus Cisplatin als die wirksamste Therapie heraus.

In den vier Phase-III Studien ergab die Zweifachkombination Doxorubicin plus Cisplatin bei 363 Patientinnen folgende Resultate. Komplette Remissionen fanden sich in 16,9% (0-37,6%), das Gesamtansprechen betrug 41,6% (26,6-81,4%). Die Überlebenszeit betrug 10,1 Monate (5,8-15) und die Ansprechdauer 8,3 Monate (6,9-9,0).

Cyclophosphamid ergab als Kombinationspartner erwartungsgemäß keine Verbesserung, was sich bereits in der nachgewiesenen Unwirksamkeit der Substanz als Monotherapie abgezeichnet hat.

Ganz anders bei den Taxanen, die schon bei den Monotherapien sehr gute Resultate gezeigt hatten. Die häufigste Kombination Taxol plus Carboplatin ergab in 7 Phase-II Stu-

dien bei 92 Patientinnen eine Komplettremission in 18,5% (0-25%), bei einem Gesamtansprechen von 61,6% (50-77,8%). Die Ansprechdauer betrug 10,3 (5,2-18) Monate, und die Überlebenszeiten lagen bei durchschnittlich 15,5 Monaten (15-26 Monate). Case-reports und retrospektive Studien ergaben erwartungsgemäß noch bessere Daten. Hier nun die kompletten Ergebnisse der Zweifachkombinationen, zusammengefaßt in Tabellen, entsprechend den 10 verschiedenen Kombinationen.

Tabelle 48 Taxol + Doxorubicin

Dosis	Ref.	Phase	line	n	CR%	PR%	OR%	ÜLZ	RD
150 / 50	[208]	3	1 st	157	17,2	26,1	43,3	-	-

Tabelle 49 Taxol + Carboplatin

Dosis	Ref.	Phase	line	n	CR%	PR%	OR%	ÜLZ	RD
135-175/AUC5,q28	[590]	2	1 st	8	0	62,5	62,5	-	5,2
175 / AUC 5-7, q28	[289a]	2	1 st	9	22,2	55,6	77,8	-	-
175 / AUC 5-7, q28	[289]	2	1 st	15	20,0	40,0	60,0	26	18
175 / AUC 5-7, q28	[289]	2	1 st	18	5,6	50,0	55,6	15	6
175 / AUC 5-7, q28	[289]	2	1 st	4	25,0	25,9	50,0	-	-
175 / AUC 5, q28	[648]	2	1 st	27	-	-	-	10	-
180 / AUC 5-6, q21	[504]	2	1 st	11	45,5	27,3	72,8	-	-
135-175 / AUC 4-6	[445]	case	1 st	3	0	100	100	-	-
210 / AUC 5, q28	[520]	case	1 st	2	100	0	100	17+	17+
135 / AUC 7,5, q28	[750]	case	1 st	1	100	0	100	22+	22+
135 / AUC 4, q21	[293]	case	2 nd	1	100	0	100	24+	24+
175 / AUC 7,5; q21	[61]	r	1 st	16	43,8	37,5	81,3	42	28
175 / AUC 5; q21	[786]	R	2 nd	11	36,4	27,3	63,7	-	-

Tabelle 50 Taxol + Cisplatin

Dosis	Ref.	Phase	line	n	CR%	PR%	OR%	ÜLZ	RD
175 / 75, q21, GCSF	[167]	2	1 st	24	29,2	37,5	66,7	17,6	7
135 / 75, q21	[729]	2	1 st	8	12,5	62,5	75,0	-	-

Tabelle 51 Taxotere + Carboplatin

Dosis	Ref.	Phase	line	n	CR%	PR%	OR%	ÜLZ	RD
70 / AUC 5, q21	[531]	case	2 nd	2	50,0	50,0	100	20	12

Tabelle 52 Taxotere + Caelyx

Dosis	Ref.	Phase	line	n	CR%	PR%	OR%	ÜLZ	RD
30-40 / 15-20, q28	[213]	case	2 nd	2	0	0	0	-	-

Tabelle 53 Doxorubicin + Cisplatin

Dosis	Ref.	Phase	line	n	CR%	PR%	OR%	ÜLZ	RD
50 / 50, q21	[717]	3	1 st	101	21,8	22,8	44,6	9,0	-
60 / 50, q21	[208]	3	1 st	157	15,3	24,8	40,1	-	-
60 / 50, q28	[6]	3	1 st	90	14,4	28,9	43,3	9,0	9,0
50 / 50, q28	[419]	3	1 st	15	13,3	13,3	26,6	15	-
60 / 60, circadian	[45]	2	1 st	30	20,0	40,0	60,0	14	7,5
50 / 50, q28	[726]	2	1 st	20	10,0	50,0	60,0	10,7	-
50 / 50, q21	[654]	2	1 st	9	11,1	22,2	33,3	5,8	-
60 / 60, q28	[555]	2	1 st	16	37,6	43,8	81,4	10	8
50 / 50, q21	[162]	2	1 st	11	0	63,6	63,6	13,5	6,9

Tabelle 54 Doxorubicin + Cyclophosphamid

Dosis	Ref.	Phase	line	n	CR%	PR%	OR%	ÜLZ	RD
60 / 500, q21	[718]	3	1 st	144	12,5	17,4	29,9	7,3	6,2
40 / 600, q28	[99]	2	1 st	131	7,7	38,5	46,2	10	5
37,5 / 500, q21	[482]	2	1 st	8	37,5	25,0	62,5	-	10
40/200 or. Tag 3-6	[414]	2	1 st	6	0	66,7	66,7	-	-
37,5 / 500, q21	[116]	2	1 st	6	16,7	50,0	66,7	-	7
50 / 500, q28	[655]	r	1 st	26	0	30,7	30,7	-	4

Tabelle 55 Carboplatin + Vinorelbin

Dosis	Ref.	Phase	line	n	CR%	PR%	OR%	ÜLZ	RD
300/25 Tag 1+8,q21	[633]	2	1 st	13	23,1	46,2	69,3	-	8,5

Tabelle 56 Cisplatin + Vinorelbin

Dosis	Ref.	Phase	line	n	CR%	PR%	OR%	ÜLZ	RD
80/25 Tag 1+8,q21	[226]	2	1 st	35	11,4	45,7	57,1	8	10,3

Tabelle 57 Cisplatin + Topotecan

Dosis	Ref.	Phase	line	n	CR%	PR%	OR%	ÜLZ	RD
50 / 75 Tag 1-5, q21	[260]	2	1 st	7	28,6	0	28,6	11	7

3.2.7.1 Dreifachkombinationen

In 22 Studien mit insgesamt 489 Patientinnen wurden 10 verschiedene Dreifachkombination getestet. Die hierbei mit Abstand am häufigsten eingesetzte Kombination ist Doxorubicin + Cisplatin + Cyclophosphamid. In insgesamt 12 Studien erhielten 275 Patientinnen diese Kombination. Vergleicht man die Daten dieser Dreifachkombination mit der Zweifachkombination Doxorubicin + Cisplatin, die in 9 Studien insgesamt sogar 449 Patientinnen gegeben wurde, so finden sich für die Dreifachkombination gleiche bis tendentiell schlechtere Zahlen als für die Zweier-Kombination. Komplette Remissionen fanden sich für die Zweifachkombination in 16,9% (0-37,6%) versus 16,3% (0-50%), das Gesamtansprechen betrug 45,4% (26,6-81,4%), wobei die Phase-III Studien auf 41,6% und die Phase-II Studien auf 69,8% kamen, versus 50,1% (18,2-100%) bei der Dreifachkombination. Die Überlebenszeit betrug 10,1 Monate (5,8-15) versus 8,6 Monate (7-10) und die Ansprechdauer 8,3 Monate (6,9-9,0) versus 6,75 Monate (3-21,5).

Dies belegt auch die bereits mehrfach angesprochenen sehr schlechten Zahlen des Cyclophosphamids bei den Monotherapien mit 0% kompletten Remissionen und einem Gesamtansprechen in den Phase-II Studien von nur 4,2% (0-7%). Alles zusammengefaßt wurde Cyclophosphamid in 4 unterschiedlichen Kombinationen in 19 verschiedenen Studien an insgesamt 641 Patienten eingesetzt, das entspricht 37,7% aller Studienpatientinnen, die somit eine kaum wirksame Substanz erhielten. Die schlechteren Resultate der Dreifach- gegenüber der Zweierkombination sind wahrscheinlich auf die notwendige Dosisreduktion des Doxorubicin sowie des Cisplatin zurückzuführen.

Die Taxane wurden nur in 3 kleinen Studien in einer Dreierkombination getestet. Die Dreifachkombination Paclitaxel + Doxorubicin + Cisplatin wurde in einer kleinen Phase-I Studie zur Dosisfindung des Paclitaxels durchgeführt. Hierbei fanden sich bei 13 Patientinnen mit 13% Komplettremission sowie 46% Gesamtansprechen ähnliche Zahlen wie bei der Kombination Doxorubicin + Cisplatin. Die Kombination Paclitaxel + Epirubicin + Cisplatin erbrachte in zwei kleinen Studien mit insgesamt 17 Patientinnen sehr gute Zahlen mit Komplettremissionen in 23,5% sowie ein Gesamtansprechen von 76,5%.

Tabelle 58 Taxol + Doxorubicin + Cisplatin

Dosis	Ref.	Phase	line	n	CR%	PR%	OR%	ÜLZ	RD
90-250/ 45 / 60, q28	[209]	1	1 st	13	15,4	30,8	46,2	-	-

Tabelle 59 Taxol + Epirubicin + Cisplatin

Dosis	Ref.	Phase	line	n	CR%	PR%	OR%	ÜLZ	RD
175/70/50, q21	[412]	2	1 st	7	28,6	57,1	85,7	-	7
175/70/50, q21	[412]	2	1 st	10	20,0	50,0	70,0	-	-

Tabelle 60 Doxorubicin + Cisplatin + Cyclophosphamid

Dosis	Ref.	Phase	line	n	CR%	PR%	OR%	ÜLZ	RD
50 / 50 / 500, q28	[90]	2	1 st	87	13,8	31,0	49,8	-	4,8
45 / 50 / 600, q28	[149]	2	1 st	56	21,4	32,1	53,5	-	9
50 / 60 / 600, q28	[733]	2	1 st	19	10,5	36,8	47,3	10	4
40 / 40 / 400, q28	[179]	2	1 st	16	0	31,3	31,3	7	3
50 / 50 / 500, q28	[401]	2	1 st	11	18,2	0	18,2	-	21,5
45 / 50 / 600, q28	[148]	2	1 st	26	30,8	34,6	65,4	-	9
50 / 60 / 600, q28	[732]	2	1 st	20	10,0	35,0	45,0	-	8
50 / 50 / 500, q28	[35]	2	1 st	4	50	50	100	-	-
50 / 60 / 600, q28	[370]	2	1 st	7	0	57,1	57,1	-	2
40 / 40 / 400, q21	[205]	case	1 st	1	100	0	100	8+	8+
50 / 50 / 500, q21	[175]	r	m	17	17,6	29,4	47,0	17	10
50 / 50 / 500, q28	[589]	r	m	11	9,1	18,2	27,3	7	-

Tabelle 61 Doxorubicin + Cisplatin + Ifosfamid

Dosis	Ref.	Phase	line	n	CR%	PR%	OR%	ÜLZ	RD
50 / 50 / 1g Tag 1-5	[516]	2	1 st	4	50,0	50,0	100	-	8

Tabelle 62 Doxorubicin + Cisplatin + Vinblastin

Dosis	Ref.	Phase	line	n	CR%	PR%	OR%	ÜLZ	RD
30 / 50 / 5000, q28	[13]	2	1 st	42	7,1	23,8	30,9	10	8

Tabelle 63 Doxorubicin + Cyclophosphamid + 5-FU

Dosis	Ref.	Phase	line	n	CR%	PR%	OR%	ÜLZ	RD
30/400(1+8)/400(1+8)	[34]	3	1 st	20	5,0	10,0	15,0	11	10

Tabelle 64 Epirubicin + Cisplatin + Cyclophosphamid

Dosis	Ref.	Phase	line	n	CR%	PR%	OR%	ÜLZ	RD
60 / 50 / 500, q 28	[221]	r	1 st	16	12,5	31,3	43,8	10	10

Tabelle 65 Cisplatin + 5-FU + Etoposid

Dosis	Ref.	Phase	line	n	CR%	PR%	OR%	ÜLZ	RD
35 / 600 / 80 Tag 1-3	[569]	2	1 st	49	14,3	26,5	40,8	14	12

Tabelle 66 Cisplatin + 5-FU + Cytosan

Dosis	Ref.	Phase	line	n	CR%	PR%	OR%	ÜLZ	RD
60/500(1+8) /100 (1-14)	[51]	2	1 st	9	33,3	55,6	88,9	-	6

Tabelle 67 Cisplatin + Vincristin + VM-26

Dosis	Ref.	Phase	line	n	CR%	PR%	OR%	ÜLZ	RD
60 / 1500 / 100,q28	[675]	2	1 st	44	20,5	31,8	52,3	7	-

3.2.7.3 Vierfachkombinationen

Nur zwei Vierfachkombinationen wurden beim Endometriumkarzinom in insgesamt drei Studien an 63 Patientinnen durchgeführt. Basierend auf der bewährten Zweierkombination Doxorubicin plus Cisplatin, ergaben sich bei Hinzufügung von Methotrexat und Vinblastin in zwei Studien sehr gute Ansprechraten. Die Kombination wurde sogar in einer Phase-III Studie gegen die Kombination Doxorubicin + Cisplatin getestet, mußte mangels ausreichender Patienten-Rekrutierung jedoch vorzeitig bei kleiner Patientenzahl (28) geschlossen werden. Es fand sich eine deutlich bessere Remissionsinduktion mit 69% Gesamtansprechen und 31% kompletten Remissionen bei allerdings gleichen Überlebenszahlen und wesentlich erhöhter Toxizität mit mehreren behandlungsbedingten Todesfällen, so daß diese Schemata selbst von den Autoren nicht weiter verfolgt wurden.

Tabelle 68 Doxorubicin + Cisplatin + 5-FU + Etoposid

Dosis	Ref.	Phase	line	n	CR%	PR%	OR%	ÜLZ	RD
30 / 35 / 600 / 80, q28	[570]	2	1 st	20	10,0	35,0	45,0	17	14

Tabelle 69 Doxorubicin + Cisplatin + Methotrexat + Vinblastin

Dosis	Ref.	Phase	line	n	CR%	PR%	OR%	ÜLZ	RD
30/70/30(1+15)/3(2+15+22)	[418]	2	1 st	30	26,7	40,0	66,7	9,9	9,5
30/70/30(1+15+22)/3(2+15+22)	[419]	3	1 st	13	30,8	38,5	69,3	15	-

3.2.8 Chemo-Hormon-Therapie

Es folgt hier die Aufstellung aller beim Endometriumkarzinom durchgeführten Chemo-Hormon-Kombinationstherapien. Innerhalb der Studien werden die Therapeutika der Übersicht halber nach taxanhaltigen, anthrazyklinhaltigen, platinbasierten sowie Melphalan/5-FU enthaltenden Kombinationen gegliedert. Die Hormontherapie versteht sich als orale tägliche Dosis, sofern keine weiteren Angaben erfolgen.

In 20 Studien mit 14 verschiedenen Regimen wurde an insgesamt 611 Patientinnen die gemeinsame Gabe von Zytostatika und Hormonen untersucht. Hierbei wurden bis zu 5 verschiedene Einzelsubstanzen gegeben, und es handelt sich fast ausnahmslos um first-line Therapien. Sowohl die Melphalan- und 5-Fluorouracilhaltigen, als auch die Cyclophosphamidhaltigen Vierfachkombinationen weisen keinerlei Vorteil gegenüber anderen Kombinationen auf.

Eine Kombination von Doxorubicin + Cisplatin + Etoposid + MGA zeigte bei 70 Patienten in zwei verschiedenen Studien ein Gesamtansprechen von 60% bei kompletter Remission in 38,6% und relativ langer Überlebenszeit von 16 Monaten.

Hervorzuheben ist ferner eine Kombination von Carboplatin + Methotrexat + 5-Fluorouracil + MPA, die bei 23 Patienten eine Ansprechdauer von 10 Monaten, Überlebenszeit von 16 Monaten und Gesamtansprechen von 73,9% bei kompletter Remission in 8,7% zeigte. Die Gabe von Carboplatin plus MPA bzw. Tamoxifen alternierend erbrachte in einer anderen Arbeit eine Gesamtansprechrate von 76,9% bei 30,8% kompletten Remissionen bei allerdings nur 13 Patienten.

Bemerkenswert sind somit die guten Zahlen bei carboplatinhaltigen Kombinationen. An Untersuchungen mit Taxanen liegt leider nur ein case report mit Rezdiv eines serös papillären Endometriumkarzinoms mit Paclitaxel + Carboplatin + Megestrolazetat vor. Hier kam es zu einer kompletten Remission, die bei Veröffentlichung 6 Monate andauerte. Zusammengefaßt unterscheiden sich die Ansprechraten und Überlebenszeiten der Chemo-Hormontherapien nicht von denen der Polychemotherapien, was auch unter theoretischen Überlegungen zu erwarten war.

Taxolhaltige Chemo-Hormonkombinationen

Tabelle 70 Taxol + Carboplatin + MGA

Dosis	Ref.	Phase	line	n	CR%	PR%	OR%	ÜLZ	RD
135 / AUC 5 / 160	[188]	case	1 st	1	100	0	100	6	6

Anthrazyklinhaltige Chemo-Hormonkombinationen

Tabelle 71 Doxorubicin + Cisplatin + Cyclophosphamid + MGA

Dosis	Ref.	Phase	line	n	CR%	PR%	OR%	ÜLZ	RD
30/50/300/120, q28	[423]	2	1 st	15	33,3	26,7	60,0	11,1	8,8
30/50/500/80-160, q21	[276]	r	1 st	15	26,7	6,6	33,3	9,5	8,0
50/50/500/300/5Gy,q28	[220]	r	1 st	15	6,7	46,7	53,4	10	-

Tabelle 72 Doxorubicin + Cisplatin + Etoposid + MGA

Dosis	Ref.	Phase	line	n	CR%	PR%	OR%	ÜLZ	RD
40/60/75/160, q28	[134]	2	1 st	50	32,0	22,0	54,0	16,4	11,9
40/20/225/160,q28	[577]	2	1 st	20	55,0	20,0	75,0	15	-

Tabelle 73 Doxorubicin + Cisplatin + Ifosfamid + MPA

Dosis	Ref.	Phase	line	n	CR%	PR%	OR%	ÜLZ	RD
50/50/1Tag1-5/600,q28	[51]	2	1 st	4	75,0	25,0	100	-	-

Tabelle 74 Doxorubicin + Cyclophosphamid + 5-FU + MGA

Dosis	Ref.	Phase	line	n	CR%	PR%	OR%	ÜLZ	RD
40/400/400/180für8Wochen	[123]	3	1 st	78	16,7	19,2	35,9	9,5	5,2
40/400/400/160, q21	[159]	2	1 st	29	27,6	17,2	44,8	10,9	7,2
30/250/300/240, q28	[287]	2	1 st	58	5,2	10,3	15,5	6,5	3

Tabelle 75 Doxorubicin + Cyclophosphamid + 5-FU + (MPA + TAM alternierend)

Dosis	Ref.	Phase	line	n	CR%	PR%	OR%	ÜLZ	RD
30/400T1+8/400T1+8/200/60	[34]	3	1 st	23	26,1	17,4	43,5	14	-

Tabelle 76 Doxorubicin + Cyclophosphamid + 5-FU + MPA

Dosis	Ref.	Phase	line	n	CR%	PR%	OR%	ÜLZ	RD
30/400/400T1+8/3*400i.m.week	[85]	2	1 st	7	0	100	100	-	3

Tabelle 77 Doxorubicin + Cyclophosphamid + 5-FU (Tag 2+3) + Vincristin + MPA

Dosis	Ref.	Phase	line	n	CR%	PR%	OR%	ÜLZ	RD
40/500/500/1,5/100,q21	[327]	2	1 st	20	30,0	20,0	50,0	11,5	14,7

Tabelle 78 Doxorubicin + Cyclophosphamid + MGA

Dosis	Ref.	Phase	line	n	CR%	PR%	OR%	ÜLZ	RD
40/400/240, q28	[287]	2	1 st	56	7,1	19,6	26,8	6,5	3

Platinbasierte Chemo-Hormontherapien

Tabelle 79 Carboplatin + Methotrexat + 5-FU + MPA

Dosis	Ref.	Phase	line	n	CR%	PR%	OR%	ÜLZ	RD
300/30/500/300	[37]	2	1 st	23	8,7	65,2	73,9	16	10

Tabelle 80 Carboplatin + (MPA + Tamoxifen alternierend)

Dosis	Ref.	Phase	line	n	CR%	PR%	OR%	ÜLZ	RD
300/2*80/2*20, q28	[571]	2	m	13	30,8	46,1	76,9	11	10

Tabelle 81 Cisplatin + Cytosinarabin (intraperitoneal) + MGA

Dosis	Ref.	Phase	line	n	CR%	PR%	OR%	ÜLZ	RD
50/500/160, q28	[751]	case	1 st	1	0	100	100	24+	24+

Melphalan und 5-FU-haltige Chemo-Hormontherapie

Tabelle 82 Melphalan (oral) + 5-FU + MGA (für 8 Wochen)

Dosis	Ref.	Phase	line	n	CR%	PR%	OR%	ÜLZ	RD
7 Tag1-4/525/180,q28	[123]	3	1 st	77	15,6	22,1	37,7	9,5	6,1
7 Tag1-4/525/180,q28	[123]	2	1 st	35	14,3	5,7	20,0	9,5	6,1
6 Tag1-3/350/240	[287]	2	1 st	12	8,3	8,3	16,6	5,0	3,0

Tabelle 83 Melphalan (oral) + 5-FU + MPA (wöchentlich i.m.)

Dosis	Ref.	Phase	line	n	CR%	PR%	OR%	ÜLZ	RD
0,2/kgTag1-4/10/kgTag1-4/1g	[134]	2	1 st	50	20,0	28,0	48,0	9,4	7,0
0,2/kgTag1-4/15/kgTag1-4 3*400	[122]	2	1 st	7	28,6	57,1	85,7	-	6,0
0,2/kgTag1-4/15/kgTag1-4 3*400	[158]	case	1 st	2	100	0	100	27+	27+

3.2.9 Adjuvante Studien

Die adjuvante Chemotherapie beim Endometriumkarzinom erweckte erst mit zunehmenden Therapieversuchen und –erfolgen der (Poly)-Chemotherapie immer mehr Interesse. Entsprechend liegen bisher nur sehr wenige Daten vor. Über lange Jahre war eine adjuvante Therapie die alleinige Domäne der verschiedenen Formen der Bestrahlung. Entsprechend läßt sich die adjuvante Chemotherapie nicht diskutieren, ohne die Strahlentherapie mit in die Diskussion einzubeziehen. Es handelt sich bei beiden ohnehin weniger um konkurrierende, als vielmehr um komplementäre Therapieformen beim Endometriumkarzinom, da die Radiotherapie zwar eine sehr gute lokale Tumorkontrolle erreicht, letztlich aber die Fernmetastasierung nicht verhindert, und auch keinen Einfluß auf das Gesamtüberleben hat. Umgekehrt scheint aber die Chemotherapie für die lokale Tumorkontrolle nicht immer ausreichend zu sein.

Die Resultate der wenigen vorliegenden adjuvanten Chemotherapie-Studien sind schwierig zu interpretieren und kaum untereinander vergleichbar. Zu unterschiedlich sind die einzelnen Gruppen und untersuchten Parameter, zu klein die Patientenzahlen und zu kurz die Verläufe. Letzterer Punkt macht sich naturgemäß gerade bei adjuvanten Studien bemerkbar. Dennoch scheint die adjuvante Chemotherapie einen Vorteil zu ergeben, insbesondere bei den Hochrisikopatientinnen. Eine genaue Analyse erfolgt im Rahmen der Diskussion.

Die vorliegenden Studien sind aufgeteilt in Radio-Chemotherapien und in reine Kombinationschemotherapien. Zwei randomisierten Phase-III Studien [218, 479] stehen viele kleine Phase-II Studien, retrospektive Studien und case reports gegenüber. Insgesamt wurden 753 Patienten in 21 verschiedenen Studien behandelt.

3.2.9.1 Radio-Chemotherapien

Insgesamt 8 Studien mit 352 Patientinnen wurden durchgeführt. Eine einzige Phase-III Studie, die die perkutane Bestrahlung versus perkutane Bestrahlung plus Doxorubicin untersuchte, muß leider aus einer Vielzahl von Gründen in ihrer Aussagekraft stark in Frage gestellt werden. Die anderen Studien untersuchen die Radiatio plus überwiegend Anthrazyklin / Cisplatin-haltige Chemo. Die Resultate sind schwer zu vergleichen. Eine genaue Analyse erfolgt auch hier im Rahmen der Diskussion.

Tabelle 84 perkutane Radiatio +/- Doxorubicin

Dosis	Ref.	Phase	n	ÜLZ
RT / 60 mg/qm	[479]	3	92	5-JÜR: 63-70% je nach Subgruppe, Pat. mit paraaortalen LK 26%, St.I-IV, endometrioid Histo
Nur RT	[479]	3	89	ähnliche Ergebnisse, Gruppen <u>nicht</u> äquivalent!

Tabelle 85 Radiatio + Epirubicin/Cisplatin

Dosis	Ref.	Phase	n	ÜLZ
50 / 50, q28	[623]	2	10	3-JÜR 100% vs 53% historische Kontrolle Histo: nur UPSC, St. I, alle perkutane RT
50 / 50, q28	[623]	2	23	4-JÜR: 70% vs 80% historische Kontrolle Histo: Adeno, G3, St. I, alle perkutane RT

Tabelle 86 Radiatio + Doxorubicin + Cisplatin + Cyclophosphamid

Dosis	Ref.	Phase	n	ÜLZ
50 / 50 / 500	[92]	2	62	3-JÜR: 66%, St.I-II: 82%, St.III-IV: 46% St.Ia-IVb, alle Histologien, 39 Pat Brachytherapie
50 / 50 / 500	[671]	2	39	2-JÜR: 83%, 2J-PFI für UPSC: 22,5% vs 72,5% alle Pat perkutane Radiatio
40 / 75 / 600	[537]	r	30	5-JÜR 10 Pat mit pos. pelvinen LK: 100% 5-JÜR 20 Pat mit pos. paraaortalen LK: 75% St.IIIC, endometrioid, besser als histor. Kontrolle

Tabelle 87 Radiatio + Cisplatin +/- Doxorubicin + Cyclophosphamid

Dosis	Ref.	Phase	n	ÜLZ
50i.p./50/500,q21	[734]	r	7	5-JÜR: Staging-OP + RT + Chemo 100% St.I, nur UPSC, diverse RT-Regime

3.2.9.2 KOMBINATIONSCHEMOTHERAPIEN

Für die reinen Kombinations-Chemotherapien (ohne zusätzliche Bestrahlung) in der Adjuvans gilt im Prinzip das zu den Kombinations-Chemotherapien plus Bestrahlung Gesagte. 401 Patientinnen, die in 16 Studien mit insgesamt 10 verschiedenen Regimen behandelt wurden, konnten keine eindeutige Klärung der Situation erbringen.

Dennoch deuten die Ergebnisse auf einen Vorteil hin, insbesondere bei den Hochrisikopatientinnen mit UPSC und G3-Tumoren und Hormonrezeptor-Negativität. So ergab eine, allerdings retrospektive Studie in einer Subgruppe von Patientinnen mit UPSC im Stadium I nach Staging-Operation, vaginaler Brachytherapie plus cisplatinhaltiger Chemotherapie bei 7 Patientinnen eine 5-JÜR von 100%.

Tabelle 88 Carboplatin/Etoposid

Dosis	Ref.	Phase	n	ÜLZ
280 / 70 Tag 1-5 q28	[691]	case	1	nur 13 Monate trotz Chemo UPSC, St.IIIc (Ia mit positiver Zytologie)

Tabelle 89 Cisplatin/Etoposid

Dosis	Ref.	Phase	n	ÜLZ
70 / 30 Tag 1,3,5	[218]	3	43	5-JÜR: 95,1%, 5J-DFS:84,8 St.Ic-IVb, nur endometrioid

Tab 90 Doxorubicin +/- Cisplatin +/- Taxol oder Cyclophosphamid

Dosis	Ref.	Phase	n	ÜLZ
Diverse Regime	[653]	r	31	5-JÜR 40%, 5J-DFS 34%, St.IIIc+IVb, alle Histologien

Tabelle 91 Pirarubicin + Cisplatin + Cyclophosphamid

Dosis	Ref.	Phase	n	ÜLZ
30 / 70 / 250	[218]	3	55	5-JÜR: 88,4%, 5J-DFS: 80,3 St.Ic-IVb, nur endometrioid

Tabelle 92 Doxorubicin + Cisplatin + Cyclophosphamid

Dosis	Ref.	Phase	n	ÜLZ
50/100 i.p./600, q28	[105]	2	13	3-JÜR : 24%, nur UPSC, St.Ia-IVb
50 / 60 / 500	[731]	2	16	Vorteil v.a. für Pat. mit St.I
50 / 50 / 500	[589]	r	19	medianes Überleben 14 Monate, St.I-IV nur UPSC
50 / 50 / 500	[197]	r	20	2-JÜR: 75%, 5-JÜR: 70%, nur endometrioid, St. IIIc
50 / 50 / 500	[546]	r	46	5-JÜR für 18 Pat. mit pos. LK: 61% alle Adeno-Ca, alle Pat. Lymphonodektomie v.a. distante Metastasen, wenige Angaben
40 / 70 / 500	[25]	r	61	5-J-DFS high-risk 59,1%, low-risk 100%, St. III, endometrioid, 13/30 Rezidiv, 6 lokal + 7 distant

Tabelle 93 Doxorubicin + Cisplatin + Ifosfamid

Dosis	Ref.	Phase	n	ÜLZ
50 / 50 / 1g Tag 1-5	[261]	2	7	keine relevanten Überlebenszahlen

Tabelle 94 Doxorubicin + Cisplatin + Etoposid

Dosis	Ref.	Phase	n	ÜLZ
50/50/150, q28	[307]	2	18	2-JÜR: 67%, St.I-IV, alle Histologien
50/50/150, q21	[107]	2	33	3-JÜR: 64%, St.I-IV, 48% UPSC

Tabelle 95 Pirarubicin + Cisplatin + Etoposid

Dosis	Ref.	Phase	n	ÜLZ
40 / 75 / 75 Tag 2-4	[736]	2	14	5-JÜR: 50%, St.IIIc-IVa

Tabelle 96 Pirarubicin + Cisplatin + Etoposid + (Uracil/Tegafur 5 Jahre)

Dosis	Ref.	Phase	n	ÜLZ
20 Tag 1+7 / 40 Tag 2+8 / 600	[735]	case	1	> 8 Jahre nach St. IVb, OP ohne Radiatio

Tabelle 97 5-FU/UFT/Doxifluridine/Mitomycin C/Cytosinarabin

Dosis	Ref.	Phase	n	ÜLZ
Diverse Regime	[274]	R	23	5-JÜR 89% vs 64% ohne Chemo,ns 10-JÜR 89% vs 56% ohne Chemo, s

3.2.9.3 Neoadjuvante Studien

Im Gegensatz zu den vorbeschriebenen adjuvanten Studien liegen zu den neoadjuvanten Chemotherapien beim Endometriumkarzinom kaum Zahlen vor, die wenigen vorhandenen Studien weisen aber zum Teil beeindruckende Ergebnisse auf.

Beim Endometriumkarzinom liegen bisher überwiegend case-reports und drei kleine Phase-II Studien vor. Eine Studie mit intraarterieller Therapie erbrachte mit nur 25% Gesamtansprechen unter Doxorubicin und Cisplatin völlig enttäuschende Ergebnisse bei insgesamt 13 Patientinnen.

Eine andere Arbeit aus dem Jahre 1997 bedarf allerdings einer ausführlicheren Betrachtung. 20 Patientinnen wurden mit einer Dreifachkombination aus Paclitaxel + Epirubicin + Cisplatin neoadjuvant behandelt. Klinisch-radiologisch fand sich in 25% eine komplette und in 50% eine partielle Remission. Durch die nachfolgende Operation resultierte in den verbliebenen 11 Patienten eine pathologische komplette Remission in 18,2% und eine partielle Remission in 36,4%, was ebenfalls sehr guten Ergebnissen entspricht. Die Gesamtansprechrate von 75% gehört mit zum Besten, das je beim Endometriumkarzinom veröffentlicht wurde, und bezeichnenderweise enthält diese in-vivo-Testung die drei beim Endometriumkarzinom wirksamsten Substanzgruppen.

Weitere 3 Veröffentlichungen behandeln insgesamt 5 case reports mit UPSC in weit fortgeschrittenen Stadien, wo jeweils mit der Kombination Paclitaxel plus Carboplatin, gemeinsam mit Intervall-OP +/- Radiatio, beeindruckende komplette Remissionen bei dieser extrem ungünstigen Tumorentität erreicht werden konnten, die Ansprechdauer lag bei 5-12 Monaten, die Überlebenszeit bei 7-20 Monaten.

Tabelle 98 Doxorubicin/Cisplatin

Dosis	Ref.	Phase	n	CR%	PR%	OR%	ÜLZ	RD
30/70 intraarteriell	[219]	2	16	12,5	12,5	25,0	-	-
i.a. / i.a. + i.p.	[303]	case	1	100	-	100	-	-

Tabelle 99 Taxol/Carboplatin

Dosis	Ref.	Phase	n	CR%	PR%	OR%	ÜLZ	RD	Sonstiges
175 / AUC 5, q28	[611]	case	1	100	0	100	7+	7+	UPSC;St.IV
175 / AUC 5, q28	[394]	case	1	100	0	100	-	-	UPSC;St.IV
175 / AUC 5, q28	[592]	case	3	100	0	100	17	9	UPSC;St.IV

Tabelle 100 Taxol + Epirubicin + Cisplatin

Dosis	Ref.	Phase	n	CR%	PR%	OR%	ÜLZ	RD
175/70/50, q21	[412]	2	20	25,0	25,0	50,0	-	-

Tabelle 101 Estramustinphosphat (oral) + MPA

Dosis	Ref.	Phase	n	CR%	PR%	OR%	ÜLZ	RD
2*280 mg, 21 Tage	[155]	2	21	k.A.	k.A.	k.A.	-	-

4 DISKUSSION ARCHIVSTUDIE

Die systemische Therapie des fortgeschrittenen bzw. rezidierten Endometriumkarzinoms an der UFK-Münster

4.1 Einführung

Die Evaluierung der Patientendaten der Universitätsfrauenklinik in Münster wurde unter anderem durchgeführt, um die Ergebnisse der Literaturstudie mit eigenen Daten zu vergleichen. Hierbei wurde die Erhebung der eigenen Patienten auf die fortgeschrittenen bzw. rezidierten Fälle begrenzt, da nur hierzu überhaupt ausreichend Datenmaterial zur Verfügung stand. Adjuvante Chemotherapien wurden nicht durchgeführt, adjuvante Hormontherapien, so sie denn erfolgten, wurden durch die zuweisenden Heimatkliniken durchgeführt, mit entsprechend fehlendem follow-up, und die einzige neoadjuvant behandelte Patientin wurde zunächst irrtümlich wegen V.a. Zervixkarzinom mit drei Zyklen Cisplatin + Ifosfamid therapiert, und erst bei der nachfolgenden OP ergab sich letztlich die Sicherung eines Endometriumkarzinoms (mit histologisch nachgewiesener partieller Remission).

Da bei der Literaturstudie alle jemals veröffentlichten Arbeiten zu diesem Thema ausgewertet wurden, war das Ziel, hieraus allgemeingültige Behandlungsrichtlinien herauszufiltern, die die systemische Behandlung der Patientinnen mit Endometriumkarzinom mit Hilfe von Standards ermöglichen. Eine Metaanalyse war aufgrund der enormen Heterogenität der Patientengruppen leider nicht möglich. Dementsprechend kann die retrospektive Analyse der Patienten der UFK-Münster natürlich allenfalls als Diskussionsgrundlage dienen. Bei insgesamt 27 auswertbaren Patienten mit z.T. völlig unterschiedlichen Therapien lassen sich keine statistisch signifikanten Aussagen treffen. Es lassen sich allerdings sehr wohl gewisse Trends und Ergebnisse nachvollziehen, die sich aus der Literaturstudie ergeben haben, und auf die im Folgenden einzugehen sein wird.

In den Jahren 1987 bis 2002 wurden an der Universitätsfrauenklinik in Münster insgesamt 102 Patientinnen mit Endometriumkarzinom behandelt. Das bedeutet, daß im Durchschnitt nur 4,4 Patientinnen mit dieser Erkrankung pro Jahr in diesem Zentrum

behandelt wurden. Auch wenn sich diese Zahl in den letzten Jahren zunehmend nach oben verändert hat, macht sie doch ziemlich deutlich, wo eines der Hauptprobleme liegt. Es gibt nur sehr wenig Patientinnen mit Endometriumkarzinom, folglich gibt es noch weniger, die einer ausgedehnten und/oder systemischen Therapie in einem Zentrum bedürfen, und folglich ist es sehr schwierig, ausreichende Patientenzahlen für entsprechende Erhebungen bei dieser Tumorentität zu erreichen [200, 403, 567]. Erst in den letzten Jahren ist es zu einem Umdenken bezüglich der systemischen Therapie gekommen. Über viele Jahrzehnte galt das Endometriumkarzinom als eher „gutartiges“ Karzinom, das mit Operation plus Radiatio in der Regel geheilt wurde. Erst genauere Untersuchungen brachten mit der Zeit den Nachweis, daß eben doch viele Patientinnen auf diese Art und Weise nicht geheilt werden können [11, 42, 49, 200, 567, 644]. Dann bestand lange Zeit der Glaube, mit der Hormontherapie einen großen Teil der Patientinnen sehr nebenwirkungsarm heilen zu können. Remissionsraten bis zu 60% kursierten in den Veröffentlichungen [69, 332, 337, 338, 606, 706].

Mit der allgemeinen Erkenntnis, daß diese Zahlen wohl nicht der Realität entsprachen, stand man vor einem neuen Dilemma. Es gab nämlich keine beim Endometriumkarzinom bewährte Chemotherapie, zumal das Endometriumkarzinom auch nicht als besonders chemosensibel galt. Über viele Jahrzehnte wurden große Anstrengungen unternommen und eine Vielzahl unterschiedlichster Chemotherapeutika getestet. Letztlich kristallisierte sich die Kombination Doxorubicin und Cisplatin als „Goldstandard“ heraus [57, 191, 200, 598, 713, 717]. Über lange Jahre galt die Therapie als ausgereizt und zudem ohne großen Vorteil für die Patientinnen, da Ansprechdauer und Überlebenszeiten nur von geringer Dauer waren und lediglich in Monaten gemessen wurden; mit der Chemotherapie schienen keine weiteren Verbesserungen möglich zu sein. Veränderungen diesbezüglich zeichnen sich seit ein paar Jahren ab, insbesondere durch die breite Einführung der Taxane in die Chemotherapie vieler, insbesondere auch gynäkologischer, Tumoren. Durch zusätzliche Modifikation der bestehenden Therapiekonzepte mit Durchführung sequentieller, dosisdichter und wöchentlicher Applikationen konnten die Resultate nochmals verbessert werden, meistens sogar unter Verringerung der Nebenwirkungen [266, 464, 524, 738, 787].

Dies spiegelt sich auch in der vorliegenden Auswertung wider. Noch bis Mitte der 90er Jahre wurden in der UFK-Münster fast nur Strahlen- und /oder Hormontherapien durchgeführt. Die dann eingesetzten Chemotherapeutika waren nun aber bereits die bis dato wirksamsten, nämlich Anthrazykline und Platinsalze, sowie in den letzten Jahren dann

auch zunehmend Taxane. Ebenfalls bemerkenswert ist, daß bei den Studienpatientinnen der UFK-Münster von den Anthrazyklinen nur das äquieffektive aber nebenwirkungsärmere Epirubicin eingesetzt wurde [56, 74, 96, 225, 296, 481], sowie in gleicher Weise von den Platinsalzen Carboplatin anstelle der Muttersubstanz Cisplatin [14, 128, 180, 695]. Von den Taxanen wurde nur Paclitaxel eingesetzt. Auffallend ist auch der hohe Anteil an wöchentlichen Applikationen aller drei genannten Substanzen. Diese Applikationsform ergibt nochmals eine Senkung der Toxizität bei gleicher Wirksamkeit [12, 21, 95, 126, 544, 740]. Es scheint hier ca. Mitte der 90er Jahre zu einem Umdenken in der Therapie des Endometriumkarzinoms an der UFK-Münster gekommen zu sein, wie sich dies auch in der Literatur widerspiegelt.

In der 2nd- und 3rd-line wurden nur Monochemotherapien eingesetzt. Dieses Vorgehen entspricht ebenfalls der Konsensempfehlung aus dem Literaturteil. Wie dort herausgefunden, zeigt bei den mit Chemotherapie vorbehandelten Patientinnen nur Taxol ausreichende Ansprechraten [24, 26, 284, 285].

Von den 102 Patienten mit Endometriumkarzinom befanden sich viele in Frühstadien, so daß neben OP +/- Radiatio meistens keine weitere Therapie erfolgte, abgesehen von einzelnen Fällen einer adjuvanten Hormongabe. Viele dieser Fälle stammen aus den 80er- und frühen 90er-Jahren, mit Erstdiagnose bisweilen Anfang der 70er Jahre. Häufig kam es hier nur zu einmaliger Betreuung durch die Uniklinik, die Nachsorge und der weitere Verlauf war hier meist nicht mehr nachvollziehbar.

Bei der Aufschlüsselung nach Jahren zeigt sich ein eindeutiger Trend zur Chemotherapie. Während vor 1995 praktisch keine Zytostatika gegeben wurden, nimmt der Anteil in den folgenden Jahren deutlich zu, und umgekehrt derjenige der Hormon- oder Strahlen-Hormon-Therapie weiter ab. Daß in den früheren Jahrgängen insgesamt nur sehr wenig Therapien erfolgten, hat verschiedene Gründe: Zum einen gab es insgesamt weniger Patienten, wohl auch deshalb, weil damals noch sehr selten ein Grund gesehen wurde, die Frauen an ein Zentrum zu schicken, da ja mit Operation +/- Strahlentherapie +/- Hormongabe die damals allseits anerkannte Standardtherapie zumeist schon durchgeführt war. Zum anderen mußten auch viele Frauen aus diesen Jahren gestrichen werden, weil die Dokumentation in keinsten Weise ausreichend war. Dies ändert allerdings nichts an der Tatsache, daß bis weit in die 90er Jahre auch an der UFK-Münster die Chemotherapie beim Endometriumkarzinom praktisch keinen Einsatz fand.

Die Aufteilung der Histologien dieser Studiengruppe zeigt eine ähnliche Verteilung an high-risk Karzinomen gegenüber den endometrioiden Karzinomen wie in der Literatur.

Bei genauerer Betrachtung finden sich jedoch nur 2 (von 27) Patienten mit einem G1-Tumor, und auch das Stadium bei Erstdiagnose mit 16/27 Patientinnen mit primär fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung weicht deutlich vom Durchschnitt ab. Insbesondere letzterer Punkt dürfte im Zusammenhang stehen mit der Funktion der Uni-Klinik als Zuweisungszentrum. Hinzu kommen noch 7/10 Patienten im Stadium I mit unklarem Nodalstatus (pNx), bei denen jeweils keine Lymphonodektomie erfolgte. Hier muß aufgrund vorliegender Daten aus anderen Studien [2, 3, 142, 345, 456] mit einem hohen Anteil unerkannter LK-Metastasen gerechnet werden, da die meisten dieser Frauen einen G2/3-Tumor hatten, und auch nur in einem Fall ein Stadium Ia vorlag. Bei den anderen Frauen lag ein Stadium Ib bzw. Ic vor mit myometraner Infiltration unterschiedlichen Ausmaßes, mit hierdurch bedingt deutlich erhöhtem Risiko für einen bereits erfolgten LK-Befall.

Ein interessanter Aspekt ist auch die große Spannbreite im Zeitraum zwischen Erstdiagnose und Rezidiv. Während der Durchschnitt bei 20,1 Monaten lag, betrug der kürzeste Zeitraum ganze 2 Monate, der längste hingegen 93 Monate. Der aus der Literatur bekannte Überlebensvorteil bei möglichst großem Intervall [41, 200, 532, 598] ließ sich auch an unserer kleinen Patientengruppe aufzeigen. Die Patientinnen mit rasch erfolgtem Rezidiv hatten meist auch sehr rasche Verläufe bis zum Tod, unabhängig von der verabfolgten Therapie.

4.2 Ansprechrate

Bezüglich der Ansprechraten fanden sich bei der Chemotherapie in der First-line Therapie bei 12 auswertbaren Patienten in 33% der Fälle komplette oder partielle Remissionen, sowie in weiteren 42% Krankheitsstabilisierungen. Vorteile für eine der genannten Substanzen lassen sich hierbei infolge der geringen Fallzahl nicht ausmachen. Bezüglich der 2nd- und 3rd-line Therapien liegen nur Zahlen von 8 Patientinnen vor. Natürlich ohne statistische Aussagekraft scheinen auch hier, ähnlich den Ergebnissen in der Literaturstudie, nur die Taxane ausreichende Ansprechraten zu erzielen [24, 26, 284, 285].

Eine Auswertung der Ansprechdauer und Time-To-Progression ergibt auf Grund der wenigen Patienten keine verwertbaren Zahlen, sehr interessant ist aber ein Vergleich

der unterschiedlichen Gruppen bezüglich ihrer Überlebenszeit. Während die durchschnittliche Überlebenszeit 23,4 Monate betrug, lag dieser Wert für die Responder (CR + PR) bei 47,75 Monaten, für die Patienten mit stable disease bei 14,4 Monaten, und für die Non-Responder gar nur bei 6 Monaten. Wie auch in der Literaturstudie beschrieben, leben Patienten, die auf die Therapie ansprechen, länger, was sich an diesen Zahlen zwar nur als Trend, aber dennoch beeindruckend ablesen läßt [90, 200, 99, 726]. Für die 2nd- und 3rd-line Therapie gilt dies ebenfalls. Die durchschnittliche Überlebenszeit betrug 12,5 Monate, Responder (CR + PR) erreichten 33,0 Monate, Patientinnen mit stable disease 5,5 Monate und Non-Responder 5,75 Monate. Die Überlebenszahlen für die reine Hormontherapie sind mit durchschnittlich 7,1 Monaten deutlich schlechter. Es fanden sich hier auch weder komplette noch partielle Remissionen.

Bei der kombinierten Strahlen-Hormontherapie sehen die Zahlen ähnlich wie bei der Chemotherapie aus. Durchschnittliche Überlebenszeiten von 30,9 Monaten sowie bei den Respondern (CR + PR) von 49,2 Monaten stehen bei stable disease 17,0 und bei Progrefß 8,0 Monate gegenüber. Es sei an dieser Stelle nochmals klar gesagt, daß diese Zahlen nur einen Trend anzeigen, und auch die Therapien untereinander nicht direkt vergleichbar sind. Bezüglich der kombinierten Strahlen-Hormontherapie sei darauf hingewiesen, daß anhand der klinischen Verläufe und Therapiepläne die Hauptwirkung auf der Bestrahlung beruhen dürfte, und nicht auf der Hormongabe, da jeweils ganz gezielte Bestrahlungspläne erfolgten, und die Hormone nur zusätzlich hinzugegeben wurden. Inwieweit hier auch ein Effekt der Gestagene als Radiosensitizer eine Rolle gespielt hat, wie dies im Literaturteil an mehreren Stellen angesprochen wurde, läßt sich naturgemäß nicht abschätzen [66, 280, 681].

4.3 Operationsmethoden

Selbst bei dieser recht kleinen Zahl an Patientinnen findet sich bei den durchgeführten Therapien die ganze Bandbreite möglicher Behandlungsoptionen von primärer Strahlentherapie (n=4) über einfache abdominale Hysterektomie plus Adnexektomie (n=4), kombiniert mit pelviner Lymphonodektomie (n=7) oder mit anschließender Radiatio (n=6) bis hin zur erweiterten abdominalen Hysterektomie (n=3). In vier der beschriebenen Operationen handelte es sich um Debulking-Op's, bei denen der Tumor nicht in

sano entfernt werden konnte. Eine der Ursachen dieser Vielfalt ist sicherlich die Tatsache, daß die Primärtherapie häufig in den später zuweisenden Kliniken erfolgte, und somit eine große Zahl unterschiedlicher Operateure im Einsatz war. Die Frage der richtigen Primärtherapie ist in der Literatur noch umstritten, wobei aber seit langem geklärt ist, daß die Operation einer Strahlentherapie überlegen ist, und letztere nur in Ausnahmefällen inoperabler Patientinnen in Betracht gezogen werden sollte [11, 12, 42, 368, 563, 564]. Es geht vielmehr um die Frage der nötigen Ausdehnung der OP, insbesondere der Durchführung der pelvinen und gegebenenfalls paraaortalen Lymphonodektomie. Vorteile der Lymphonodektomie liegen darin, daß nur so der Nodalstatus wirklich erfaßt werden und somit ein chirurgisches Staging erfolgen kann. Zudem ist der Nodalstatus auch ein wichtiger Prognosefaktor, und nur so können die positiven Fälle anschließend adäquat mittels Chemo- und Radiotherapie behandelt werden [80, 81, 115, 345, 537, 635, 724]. Gegner halten entgegen, daß hierbei eine Vielzahl an Patientinnen unnötig dieser umfangreichen und auch mit erhöhten operationsbedingten Komplikationen verbundenen Therapie unterzogen wird. Tendentiell setzt sich aber zunehmend die Durchführung zumindest der pelvinen Lymphonodektomie durch. Ebenfalls kein Zweifel besteht auch mehr an der Tatsache, daß die Patientinnen mit befallenen Lymphknoten eine deutlich schlechtere Prognose haben [3, 25, 243, 246, 252, 456, 537].

4.4 Nebenwirkungen der Chemotherapie

Bezüglich der Hormon- bzw. Strahlen-Hormontherapie liegen in den Patientenakten praktisch keine Angaben vor außer den allgemeingültigen wie „die Therapie wurde gut vertragen“. Es läßt sich hieraus nicht unbedingt schlußfolgern, daß keine Nebenwirkungen auftraten, da aus vielen Untersuchungen heraus bekannt ist, daß z.B. die Strahlentherapie durchaus insbesondere mittel- und langfristige Komplikationen aufweist, vor allem Blase, Darm und Sexualität betreffend [145, 246, 669], und die Gestagentherapie zu einer erhöhten Zahl an nicht-karzinombedingten Todesfällen führt [57, 200, 716]. Diese Ereignisse können aber nur bei entsprechend großer Patientenzahl und sorgfältigem follow-up genau eruiert werden.

Bezüglich der Chemotherapie liegen bei einigen Patientinnen sehr exakte Verläufe anhand der CTC-Bögen vor. Hierbei ergeben sich allerdings keine neuen Aspekte. Die unterschiedlichen Therapien wurden im Großen und Ganzen gut toleriert, die Monotherapien und insbesondere auch die wöchentlichen Applikationen zeigten sich eindeutig besser verträglich und hatten den Vorteil, im Bedarfsfall jederzeit kurzfristig abgebrochen werden zu können, wovon übrigens einige Male Gebrauch gemacht wurde. Diese bessere Steuerbarkeit ist neben der besseren Verträglichkeit einer der Hauptgründe für die im Literaturteil erhobene Forderung nach großflächigerem Einsatz dieser Schemata. Ebenso finden sich Fallbeispiele für die Tatsache, daß viele Patienten ihr subjektives Empfinden stark am Erfolg der Chemo ausrichten. Man sollte deshalb bestrebt sein, eine den Umständen angepaßte, den Wünschen der Patientin entsprechende und möglichst effektive Therapie durchzuführen [227, 390]. So wurde bei den Studienpatienten keine Chemotherapie auf Wunsch der Patientin abgebrochen, und es mußte sogar ganz im Gegenteil in Einzelfällen bei hoffnungsloser Situation und schlechtem Allgemeinzustand der Patientin die Therapie aus medizinischen Gründen und entgegen dem Wunsch der Patientin abgebrochen werden.

4.5 Tumormarker

Beim Endometriumkarzinom bietet sich zur Zeit von den bekannten Tumormarkern nur die Bestimmung des CA 125 an. Die Aussagekraft dieser Bestimmungen ist in der Literatur stark umstritten [9, 11, 47, 591, 616, 786]. In der Studiengruppe fanden sich nur in drei Fällen kontinuierliche Verlaufsbestimmungen, wobei diese in 2 Fällen gut mit dem klinischen Verlauf korrelierten, und es zu einem Anstieg vor Eintreten des klinisch erkennbaren Rezidivs kam. In einigen anderen Fällen fanden sich sporadische Bestimmungen, die letztlich keinen erkennbaren Nutzen ergaben, und in drei Fällen kam es auch zu einem Rezidiv ohne vorhergehenden oder begleitenden Anstieg des CA 125. Hier lagen allerdings keine präoperativen Bestimmungen vor. Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß die Bestimmung des CA 125 durchaus Sinn machen kann, es sollten dann aber präoperativ bereits erhöhte Werte vorliegen, die unter der Therapie rückläufig sind. In allen anderen Fällen schafft die Tumormarkerbestimmung wahrscheinlich mehr Verwirrung als praktischen Nutzen.

4.6 Hormonrezeptoren

Hormonrezeptoren wurden leider nur bei 8/27 Patientinnen bestimmt. Die Zahl ist für eine verbindliche Aussage viel zu klein, es zeigt sich aber auch hier die aus der Literatur bekannte Tatsache, daß ein positiver Hormonrezeptorstatus häufig mit gutartigen Verläufen verbunden ist [142, 332, 709]. Die (wenigen) Patientinnen mit positivem Hormonrezeptorstatus lebten wesentlich länger und in einem Fall ohne Anhalt für Rezidiv.

4.7 Weitere Parameter

Viele weitere Parameter wie Menopausestatus, Parität, Erstdiagnose außerhalb oder in der UFK, Primärtherapie außerhalb oder in der UFK, Adipositas, Hypertonie, Diabetes, Zweittumoren, Karnofsky-Index, Lymph- oder Gefäßeinbruch, Metastasenlokalisationen bzw. unterschiedliches Ansprechen verschiedener Metastasenlokalisationen wurden im Rahmen der Auswertung recherchiert.

Da im Vorfeld nicht abzusehen war, welche Parameter für die Auswertung von Belang sein würden, wurden so viele Informationen wie möglich aus den Patientenakten herausgesucht. Bei der anschließenden Analyse fanden sich in vielen wie den oben genannten Fällen aber unzureichende Angaben oder für eine Auswertung zu geringe Fallzahlen.

4.8 Zusammenfassende Diskussion

Die vorliegende Studie stellt eine retrospektive Analyse der in den Jahren 1987 bis 2002 an der UFK-Münster behandelten Frauen mit Endometriumkarzinom dar. Erwartungsgemäß lassen sich keine statistisch signifikanten Aussagen treffen. Das sich darstellende Bild spiegelt allerdings in erstaunlicher Weise die allgemeine Situation beim Endometriumkarzinom wider.

Durchschnittlich wurden im Beobachtungszeitraum 4,4 neue Patienten pro Jahr mit in den letzten Jahren steigender Tendenz behandelt. Es finden sich alle möglichen Tumor-

stadien und Histologien, und auch alle erdenklichen Therapien lassen sich an dieser recht kleinen Gruppe aufzeigen. Dies betrifft zum einen die Primärtherapie, die von der primären Radiatio und/oder Kombination derselben mit Hormonen, über die einfache Hysterektomie, erweiterte Hysterektomie, mit bzw. ohne pelvine +/- paraaortale Lymphonodektomie, +/- anschließende adjuvante Radiatio, Hormon- oder Chemotherapie. Auch in der Salvage-Therapie der fortgeschrittenen Stadien findet sich ein ähnliches Bild. Bis weit in die 90er Jahre erfolgte praktisch keine Chemotherapie, aber auch danach hing es eher vom Zufall bzw. vom jeweiligen Behandler ab, welche der möglichen Therapien die jeweilige Patientin erhielt, und dies wohlgemerkt alles in ein und demselben Zentrum. All dies paßt genau zu dem Bild, das sich in der durchgeführten Literaturstudie bietet. Es handelt sich beim Endometriumkarzinom, vor allem bei den Patientinnen mit primär fortgeschrittener oder rezidivierter Erkrankung, um eine ausgesprochen heterogene Gruppe, für die bis heute keine eindeutigen Standards vorliegen. Dies gilt insbesondere für die Chemotherapie, egal welcher Modalität. Die Häufigkeit der Chemotherapie hat im Rahmen dieser Erhebung nn der UFK-Münster seit 1995 stark zugenommen, vergleichbar dem allgemeinen Trend. Ebenso läßt sich tendentiell, aber eindrucksvoll darlegen, daß eine Therapie für die Patienten deutliche Vorteile bringen kann, denn die Patientinnen, die auf die Therapie ansprechen, leben deutlich länger als die Non-Responder. Es finden sich aber auch Beispiele, die uns zeigen, daß ohne Frage auch den neueren Chemotherapien Grenzen gesetzt sind. So erhielt eine Patientin bei Erstdiagnose mit 62 Jahren, Rezidiv 23 Monate nach Primärtherapie, nacheinander drei Chemotherapien aus den drei nachweislich wirksamsten Substanzgruppen der Anthrazykline, Platinsalze und Taxane, zudem in Standarddosierung, ohne auch nur auf eine einzige anzusprechen. Es gibt aber natürlich auch andere Beispiele, in denen Patientinnen trotz fortgeschrittener Erkrankung komplette Remissionen mit Verläufen über 54 Monate und hierbei anhaltender Remission ohne Nachweis für Rezidiv erreichen, und dies sind naturgemäß die Verläufe, die uns und den Patientinnen Mut machen, diese Therapien durchzuführen, und weiter an ihrer Verbesserung zu arbeiten!

5 Diskussion Literaturstudie

5.1 Einführung, Problematik der Datenerhebung

Ziel dieser Dissertation ist es, durch eine komplette Aufarbeitung der Literatur Klarheit in die ziemlich undurchsichtige Lage bei der systemischen Therapie des Endometriumkarzinoms zu bringen, unter besonderer Beachtung der Therapie bei fortgeschrittenen oder rezidierten Erkrankungen. Bezüglich letzterer Patientengruppe erfolgte zudem eine eigene Auswertung der an der UFK-Münster in den Jahren 1987 bis 2002 behandelten Patientinnen.

Der eigentliche Hintergedanke einer umfassenden Metaanalyse mußte leider auf Grund der bestehenden Datenlage aufgegeben werden. Es bestehen große Probleme, die insgesamt sehr wenigen Studien mit meist kleiner Patientenzahl auszuwerten, da diese zudem eine enorme Heterogenität aufweisen. Die Problematik sei am Beispiel einer recht aktuellen Chemotherapie-Studie von Hoskins aus dem Jahre 2001 genauer erklärt [211].

In die Studie wurden insgesamt 72 Patientinnen eingeschleust, von denen letztlich wegen Ablehnung der Patientin in zwei Fällen und anderweitiger Therapieentscheidung der Ärzte in sieben Fällen 63 Frauen mit dem Studienschema behandelt wurden, welches aus Paclitaxel 175 mg/qm und Carboplatin AUC 5-7 bestand. Letztlich wohl eher vernachlässigbar waren die Unterschiede in der Carboplatin-Dosierung, die zu Beginn der Studie bei AUC 5-6 lag, mit zunehmender Erfahrung der Therapeuten mit der ihnen bis dato neuen Substanz erhielten spätere Patientinnen AUC 6-7. Geplant waren 6 Zyklen alle 28 Tage, allerdings nur für diejenigen, die keine Radiatio erhielten. Patientinnen mit Radiatio machten immerhin 30/63 und somit fast 48% aus. Sie erhielten nur 3 Zyklen Chemotherapie plus Bestrahlung, somit also eine Radiochemotherapie. Die Bestrahlung selbst wurde wiederum in 4 verschiedenen Formen durchgeführt. So erhielten 5 Patientinnen eine Ganzabdomen- plus Beckenbestrahlung, 14 eine pelvine und paraaortale Radiatio, 10 eine alleinige Beckenbestrahlung und bei einer Patientin wurde nur die Paraaortalregion bestrahlt.

Um der Heterogenität innerhalb der gesamten Patientinnen Rechnung zu tragen, wurden diese in 4 Gruppen unterteilt. Gruppe 1 mit n=21 enthielt die Patientinnen, die eine neu aufgetretene und primär fortgeschrittene Erkrankung hatten, welche definiert war

als Stadium IV, III C, III B, III A mit makroskopischem Adnexbefall oder St. II mit postoperativem Tumorrest, eine Differenzierung, die so nicht exakt dem chirurgischen Staging entspricht und eine Vergleichbarkeit mit anderen Studien erschwert. Zudem hatten nur 9 der 21 Patientinnen vor der Chemotherapie noch einen meßbaren Tumor, so daß es sich bei den übrigen 12 Patienten entsprechend um eine adjuvante Therapie handelt. Um den Sachverhalt weiter zu erschweren erhielten 19 von 21 Frauen eine Strahlentherapie in unterschiedlichen Varianten, wie oben beschrieben. Eine weitere wichtige Unterscheidung dieser Gruppe war die Histologie, die alle nicht serös-papillären Karzinome einschloß, allerdings ohne weitere Differenzierung, so daß hier auch andere high-risk Patientinnen mit clear-cell oder entdifferenziertem Karzinom geführt wurden.

Gruppe 2 mit n=20 enthielt Patientinnen mit den gleichen Merkmalen wie in Gruppe 1 mit dem einzigen Unterschied, daß hier alle Frauen mit der Histologie eines serös-papillären Karzinoms geführt wurden. Hier wurde bei 5/20 eine adjuvante Chemo durchgeführt, und 11 der Frauen erhielten vier verschiedenen Bestrahlungsmodalitäten. In der Gruppe 3 mit n=18 wurden alle Patientinnen mit Rezidiv und ohne Histologie eines serös-papillären Karzinoms geführt. Bei diesen hatten alle 18 eine Operation mit zumindest Hysterektomie hinter sich, 16 waren extern bestrahlt worden, eine Patientin hatte eine vaginale Brachytherapie und eine Gestagene vor Aufnahme in die Studie erhalten. In der Gruppe 4 mit n=4 fanden sich Frauen mit Rezidiv eines serös-papillären Karzinoms.

Obwohl sich also die Autoren große Mühe um die Unterscheidung gemacht haben, ist eine Vergleichbarkeit mit anderen Studien auch aus folgenden weiteren Gründen nicht einfach: Die Mehrzahl der Chemotherapien wird bei primär fortgeschrittenen oder metastasierten, therapierefraktären oder rezidierten Endometriumkarzinomen durchgeführt, und (noch) nicht in der Adjuvans. Diese Patienten sind mit 17/63 (27%) eindeutig überrepräsentiert. Desgleichen kommt die Histologie eines serös-papillären Karzinoms in der Literatur in ca. 4-6% der Fälle vor, in dieser Studie beträgt ihr Anteil 24/63 (38%). Demgegenüber ist die Gruppe der übrigen Histologien nicht genauer aufgeschlüsselt, einzig durch die Angaben des Gradings finden sich insgesamt 1 * G1, 17 * G2 und 43 * G3, was einem deutlich überdurchschnittlichen Anteil an höhergradig differenzierten Karzinomen entspricht.

Während sich die ersten drei Gruppen mit ca. 20 Patientinnen in guter Gesellschaft mit den meisten übrigen Phase II Studien befinden, ist die Fallzahl in der letzten Gruppe

mit nur vier Patientinnen zu klein. Die beiden Gruppen mit rezidivierter Erkrankung stellen den nächsten Problempunkt in der Vergleichbarkeit der Studien dar. Meist ist nicht klar ersichtlich, welche Vortherapien die Patientinnen erhalten haben, und diese unterscheiden sich auch meist enorm, z.B. in der Frage, was operiert wurde (Hysterektomie, Adnexektomie, pelvine +/- paraaortale Lymphonodektomie, Omentektomie, Debulking), in der Frage ob, und wenn, wie bestrahlt wurde (siehe oben), oder ob eventuell auch primär bestrahlt wurde und keine OP erfolgte. Noch schwieriger wird es, wenn auch systemische Vortherapien erfolgten, und nicht wie in diesem Fall alle Patientinnen chemo-naiv sind. Meistens werden Hormone verschiedenster Art, aber auch unterschiedliche Chemotherapien zugelassen, mitunter auch mehrere und all dies nebeneinander. Bei der verabfolgten Chemotherapie fehlen dann meistens genaue Angaben zur Zahl der Dosisreduktionen oder verabreichten Zyklen. Hinzu kommt dann noch der unterschiedliche Aktivitätsindex, in den meisten Studien WHO 0-2, andere aber auch bis WHO Grad 3 oder ohne Angabe bzw. ohne Begrenzung. Auch die multiplen Vorerkrankungen der meist älteren Frauen müssen mit in Betracht gezogen werden. Da es sich bei den allermeisten Arbeiten um Phase-II Studien mit kleiner Fallzahl handelt, und kaum prospektiv randomisierte Studien vorliegen, muß dem Zufall ein großer Anteil eingeräumt werden.

Auch die Evaluierung des Ansprechens muß beachtet werden. Selbst in dieser relativ neuen Studie wurden zwar 33 Verläufe radiologisch erhoben, immerhin 13 aber nur klinisch! Die beschriebenen Sachverhalte beschreiben in anschaulicher Art und Weise die Probleme, die sich bei der Aufarbeitung der Literatur zu diesem Thema gestellt haben, und belegen, warum eine Auswertung nicht in Form einer Meta-Analyse erfolgen kann. Nichtsdestotrotz sind dennoch eindeutige Aussagen zu bestimmten Fragen möglich, andere müssen in den kommenden Jahren durch prospektiv-randomisierte Studien, wie sie in letzter Zeit durch Multicenter-Studien möglich geworden sind, beantwortet werden.

5.2 Aufschlüsselung der unterschiedlichen Therapiemodalitäten

Um der Vielfalt der systemischen Therapien (Hormon- und/oder Chemotherapie, als Mono-, Poly- oder kombinierte Therapie, mit oder ohne Radiatio, sowie im adjuvanten

oder neoadjuvanten Ansatz) Rechnung zu tragen, werden diese verschiedenen Therapieformen nacheinander separat behandelt.

Die Diskussion beginnt in etwa in der Reihenfolge der geschichtlichen Entwicklung mit den Mono- und Polyhormontherapien, Kombinationen mit Strahlentherapie, es folgen die Mono- und Polychemotherapien, ebenfalls in Kombination mit Hormonen oder Radio, sowie daran anschließend die adjuvanten und neoadjuvanten Therapien. Den Abschluß bildet eine alles zusammenfassende Diskussion mit entsprechenden Therapievor schlägen. Um die Ergebnisse verständlicher darstellen zu können, und um vielfache Doppelnennungen zu vermeiden, wurden im Ergebnisteil schwerpunktmäßig die reinen Daten, zumeist in Tabellenform, aufgeführt und kurz beschrieben. Weitergehende Erläuterungen und Aufschlüsselungen, die sich hieraus ergeben, erscheinen nun gemeinsam in der Diskussion, wo sie zum besseren Verständnis detailliert aufgeführt werden.

5.3 Hormontherapie

Somit nun zunächst ein paar einleitende Worte zur Hormontherapie. Unter dem Begriff Hormontherapie sind in dieser Arbeit alle Formen endokriner Therapien zusammengefaßt, die beim Endometriumkarzinom eingesetzt wurden. Hierunter fallen vor allem die Gestagene Medroxyprogesteronazetat (MPA), Megestrolazetat (MGA) und Hydroxyprogesteroncaproat (HPC), das Antiöstrogen Tamoxifen (TAM) sowie die GnRH-Analoga. Hinzu kommen einige weitere Progesteronderivate, die Aromatasehemmer Aminogluthetimid und Anastrozol, der SERM LY 353381, Octreotide sowie in einem case report eine Adrenalektomie als ablative operative endokrine Maßnahme. Bei den Hormonstudien gingen einige kleinere Arbeiten aus den Jahren 1950-1970 nur im Rahmen größerer Reviews in die Auswertung ein, um Doppelnennungen zu vermeiden und die Übersicht zu verbessern [68, 69, 332, 606].

Entsprechend den Anfängen der Hormontherapie in den 50er und 60er Jahren finden sich sehr viele kleinere Veröffentlichungen, retrospektive Studien und case reports. Demgegenüber stehen wenige aktuelle Phase-II Studien, und nur drei Phase-III Studien. Die Diskussion erfolgt aufgeschlüsselt nach Mono- und Polyhormontherapie, im Anschluß hieran wird noch gesondert auf die Radio-Hormon-Therapie eingegangen. Die hiermit verbundene Problematik besteht vor allem in der Tatsache, daß die Bestrahlung

(als vaginale Brachy- und/oder perkutane Teletherapie) vielfach zu den Standardmaßnahmen nach erfolgter Operation gehört, und von den meisten Autoren in der Auswertung nicht näher erläutert wird.

Systemische Therapiekonzepte in Form einer Hormon- oder Chemotherapie werden beim Endometriumkarzinom zur Zeit überwiegend in der Rezidiv- bzw. Palliativsituation eingesetzt, wenn Operation und/oder Radiotherapie nicht ausreichend oder nicht mehr möglich sind. Dies kann der Fall sein bei primär fortgeschrittener, inoperabler Erkrankung, bei Resektion non in sano, bei diffuser Tumoraussaat im Abdomen, bei anderweitig nicht therapierbaren Lokalrezidiven oder auch bei sonst nicht zugänglichen Fernmetastasen. Während die Chemotherapie immer dort eingesetzt werden kann, wo es zu raschem Tumorprogreß kommt, bzw. wo ein schnelles Ansprechen zur Linderung der Beschwerden vonnöten ist, kann in den Fällen eines langsamen Progresses und der Möglichkeit eines langsamen Wirkungseintritts ein hormoneller Behandlungsversuch an den Beginn der Therapie gestellt werden.

Die Wahrscheinlichkeit eines Ansprechens auf eine Hormontherapie hängt hierbei neben dem histopathologischen Subtyp (endometrioid, serös papillär, clear cell etc.) von vielen weiteren Faktoren ab. So zeigen sich deutliche Unterschiede in der Ansprechrate hormonrezeptorpositiver und -negativer Tumoren. Kauppila [332] fand im Rahmen einer Übersichtsarbeit aus 17 Studien eine Ansprechrate von 86% bei positivem gegenüber nur 17% bei negativem Hormonrezeptornachweis, die Zahlen bei Thigpen [709] gehen in die gleiche Richtung mit einem Verhältnis von 40% zu 12% zugunsten des positiven Rezeptorstatus. Ein weiterer, eng mit dem Hormonrezeptorstatus korrelierter Parameter ist der Differenzierungsgrad der Tumoren [142, 332, 598, 709, 720]. Gut differenzierte Tumoren (G1) sprechen wesentlich besser auf eine endokrine Therapie an als schlecht differenzierte (G3). Ebenfalls eher günstige Faktoren für das Ansprechen einer Hormontherapie sind das Auftreten der Metastasen in einem zuvor nicht bestrahlten Gebiet [57, 142, 332, 598], und ein langes rezidivfreies Intervall [142, 410, 575, 581, 598]. Letzteres fand sich auch im Rahmen der Archivstudie bestätigt, wenn auch auf Grund der geringen Patientenzahl statistisch nicht aussagekräftig. Die mangelnde Beachtung (bzw. mangelnde Kenntnis) dieser Parameter, eine (zufällige) Auslese von Patienten mit eher günstigen Prognoseparametern sowie das Anlegen strengerer Maßstäbe in neueren Studien mögen die Gründe dafür sein, daß sich in den älteren Arbeiten durchschnittliche Ansprechraten von 35% und mehr ergaben, während neuere Arbeiten nur ca. 15% erreichen [11, 200, 332, 598, 709, 720].

5.3.1 Mono-Hormontherapie

Zusammengenommen wurden oben beschriebene Einzelsubstanzen als Monotherapie in 72 Studien an insgesamt 3205 Patientinnen eingesetzt. Hierbei entfiel der größte Teil mit 2702 Patienten auf die Gestagene (MPA 1142, HPC 819, MGA 201, gemischt 425, sonstige 115), Tamoxifen erhielten 326 Patienten und GnRH-Analoga 152 Patienten. Der Rest verteilt sich auf die übrigen Substanzen.

5.3.1.1 Gestagene

Die Ansprechrate der Gestagene reicht bei Betrachtung aller Studien von 9-57%. Nimmt man nur die Phase-II und Phase-III Studien, so beträgt die Spannbreite immer noch 9-53%. Betrachtet man nur die neueren Arbeiten ab 1981, so finden sich nurmehr 8 Studien mit immerhin 971 Patienten [181, 398, 550, 581, 596, 608, 709, 720], hierunter auch die Phase-III Studien [550, 608, 720]. Hier ergibt sich eine Ansprechrate von durchschnittlich 19,5% (9-29%). Nimmt man bezüglich der Überlebenszahlen zunächst wieder alle Studien, so liegt die Spannbreite für die Ansprechdauer bei 2,5-27,7 Monaten, und für die Überlebenszeit bei 7,5-22,3 Monaten. Betrachtet man wiederum nur die neueren Arbeiten ab 1981, so liefern nur 5 Studien an allerdings immerhin 732 Patienten ausreichende Daten [398, 550, 608, 709, 720]. Die Zahlen für die Ansprechdauer liegen hier durchschnittlich bei 4,5 Monaten (2,5-14,8) und für die Überlebenszeit bei 9,6 Monaten (7-11,1).

Wesentliche Wirksamkeitsunterschiede zwischen den einzelnen Gestagenen gibt es nicht. So fand Kauppila [332] in einer Analyse aus 17 Arbeiten keinen signifikanten Unterschied, Podratz [581] fand in einem Dreiervergleich Ansprechraten von 11% mit Megestrol, 9% mit Hydroxyprogesteron und 12% mit Medroxyprogesteron, die ebenfalls nicht signifikant waren, und Malkasian [432] fand für Hydroxyprogesteroncaproat, MPA und Dehydroprogesteron Ansprechraten von 25%, 24% und 23%. Der Applikationsweg (i.m. oder oral) ist bei ausreichender Dosierung für die Wirkung ebenfalls nicht relevant, weshalb heutzutage die orale Gabe bevorzugt wird [332, 575, 630].

Nur wenige Arbeiten haben sich genauer mit der Dosis-Wirkungs-Kurve bzw. mit der Frage der optimalen Dosierung beschäftigt. Geisler [229] fand bei 40 mg Megestrol

täglich eine Ansprechrate von 14%, bei 80 mg von 43% und bei 160 mg von 48%. Wait [766] fand im gleichen Jahr zu den gleichen Dosierungen Ansprechraten von 39,1%, 16,6% sowie 42,8%. Eine ziemlich aktuelle und ausführliche Phase-III Studie von Thigpen [716, 720] erbrachte unter anderem den Nachweis, daß die niedrigere Dosierung von MPA oral 200 mg/die gegenüber der Gabe von 1000 mg/die mit einer Überlebenszeit von 11,1 vs 7 Monaten nicht nur bessere Überlebenszahlen erbrachte, sondern auch eine bessere Gesamtansprechrate von 25% vs 16%, ebenfalls zugunsten der niedrigeren Dosierung. Ähnliche Ergebnisse brachte eine orale Hochdosistherapie mit Megestrol 800 mg/die [398]. Die Studie war durchgeführt worden aufgrund ermutigender Zahlen beim Mammakarzinom [495]. Beim Endometriumkarzinom lag die Ansprechrate mit 24% jedoch ebenso im Rahmen der ansonsten bekannten Daten wie die Überlebenszeit mit 7,6 Monaten, so daß die Autoren keinerlei Vorteil gegenüber der niedrigeren Dosierung fanden. Betrachtet man zusätzlich zu dem Gesagten, daß die Serum-Spiegel bei oraler Hochdosis-Therapie mit 1000 mg MPA ähnlich denen sind, die mit 160 mg/die Megestrol erreicht werden [466], so liegt die Therapieempfehlung für Megestrolacetat bei 40 bis max. 80 mg/die.

5.3.1.2 Tamoxifen

Tamoxifen wurde in insgesamt 10 Studien an 326 Patientinnen getestet. Hierbei fand sich eine Gesamtansprechrate von durchschnittlich 19,0% (0-47%). Diese Zahl liegt somit in der gleichen Höhe wie die vorgenannten 19,5% bei den Gestagenen, und etwas unterhalb der für diese Substanz ansonsten in der Literatur genannten 20-25% [57, 200, 397, 476, 598]. Die Dosierungen variieren zwischen 20-60 mg/die ohne Hinweis für einen Vorteil der höheren Dosierungen. Das Nebenwirkungsprofil ist vergleichbar dem der Gestagene, zeigt aber nicht die Problematik erhöhter thromboembolischer Ereignisse, so daß Tamoxifen insbesondere bei Patientinnen mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko eine gute Alternative zu den Gestagenen darstellt [57, 200, 397, 476, 598].

Im Gegensatz zu den Gestagen-Monotherapien, bei denen es sich aufgrund der geschichtlichen Entwicklung in den meisten Fällen um First-Line Therapien handelt, sind die Patientinnen der Tamoxifen-Studien oft bereits vorbehandelt, in den meisten Fällen mit Gestagenen. Hieraus läßt sich auch zum Teil die große Spannbreite erklären, denn

insbesondere die Studien mit 0% Ansprechrate sind 2nd- oder gar 3rd-line Therapien [383, 664]. Edmonson [178] hat seine 46 Patientinnen nach Gestagen-refraktär und 1st-line Therapie getrennt, und fand in den gestagenrefraktären Fällen eine Ansprechrate von 0% bei 22 Patienten, hingegen von 21% (5/24) bei den nicht vorbehandelten Frauen. Dieser Trend zeichnet sich auch in anderen Studien ab [259, 597, 664, 694], und zusammenfassend läßt sich sagen, daß eine Therapie mit Tamoxifen ähnlich den Gestagenen nur dann erfolgversprechend erscheint, wenn ein endometrioider und hormonrezeptorpositiver Tumor mit gutem Grading vorliegt. Weiterhin günstig auf die Prognose wirkt sich ein vorheriges Ansprechen auf Gestagene aus, während bei gestagenrefraktären Tumoren praktisch kein Ansprechen zu finden ist [178, 383, 598].

Im direkten Vergleich von Tamoxifen zu MPA fand Rendina [608] in einer allerdings nicht randomisierten Studie eine Ansprechrate von 46% vs. 36% zugunsten der MPA-Gruppe. Die Zahlen erscheinen relativ hoch, aber es handelt sich durchweg um endometrioide Karzinome mit in ca. 80% guter Differenzierung. Trat ein Rezidiv auf, wurde den Patientinnen dieser Studie im cross-over die jeweilige andere Substanz zusätzlich gegeben, was nochmals zu einem Ansprechen in 35,5% der Fälle führte.

5.3.1.3 GnRH-Analoga

GnRH-Analoga wurden bisher in 8 veröffentlichten Arbeiten an insgesamt 152 Patientinnen getestet. Zum Einsatz kamen Goserelin, Triptorelin und mit der höchsten Anzahl an Patienten Leuprorelin (81 Pat.). Es fanden sich Ansprechraten von durchschnittlich 17,8% (0-57%). Die Zahlen für die Ansprechdauer bzw. Überlebenszeit liegen nur von einzelnen Studien vor und reichen für eine Auswertung nicht aus.

Auch bei den GnRH-Analoga finden sich, ebenso wie bei Tamoxifen, große Spannbreiten der Ansprechrate von 0-57%, und noch mehr als beim Tamoxifen handelt es sich häufig um zum Teil mehrfach vorbehandelte Patientinnen. Erschwerend hinzu kommt die sehr kleine Patientenzahl. Der exakte Wirkungsmechanismus ist noch nicht endgültig geklärt. Wahrscheinlich liegt ein kombinierter Effekt vor, mit Suppression der ovariellen Steroidhormonproduktion sowie direkter Wirkung über GnRH-Rezeptoren im Tumorgewebe [57, 137, 224, 406]. Letzterer wird auch meist als Grund dafür angesehen, daß die GnRH-Analoga auch noch bei mehrfach mit Gestagenen, Tamoxi-

fen und zum Teil Chemotherapie vorbehandelten Patientinnen Ansprechraten mit zum Teil langen Verläufen erreichen, und diese nicht so sehr wie bei Gestagenen und Tamoxifen vom Differenzierungsgrad der Tumoren abhängen [224, 310]. Zu beachten bleibt aber auch, daß sich z.B. in der Studie von Covens [137] bei 22 Patienten mit einer durchschnittlichen Risikoverteilung nicht ein einziges Ansprechen zeigte, und auch Asbury [29] fand bei 40 Patientinnen mit ähnlicher Risikoverteilung nur 12,5% Gesamtansprechrate und median 7,3 Monate Gesamtüberleben. Bei bekannt guter Verträglichkeit bieten sich GnRH-Analoga somit als Therapieversuch in der 2nd- oder 3rd-line nach Fehlschlagen bzw. Rezidiv unter einem anderen Regime an. Wünschenswert sind weitere Studien zur Evaluierung von Daten an größeren Patientenkollektiven.

5.3.1.4 Aromatasehemmer und SERM

Bisher liegen kaum Daten zu Aromatasehemmern und SERM's vor. Nur zwei Arbeiten mit insgesamt 28 Patientinnen berichten über Aromatasehemmer [595, 620], wobei die Ansprechrate von 9% beim Anastrozol bei allerdings ungünstigem Risikoprofil sehr enttäuschend war. In der anderen Studie mit dem heute obsoleten Aminogluthetimid fand sich bei 1/5 Patientinnen ein Ansprechen. Klijn [357] berichtet über 22% partielle Remissionen bei 35 Patientinnen mit dem neuen SERM LY353381, Überlebensdaten liegen von allen drei Studien nicht vor. Zusammenfassend handelt es sich sowohl bei den neuen Aromatasehemmern der 3. Generation, als auch der neuen Substanzgruppe der SERM's um sehr interessante Substanzen, deren Wirkung bei anderen Tumoren, insbesondere beim Mammakarzinom bereits nachgewiesen ist. Ihr Stellenwert beim Endometriumkarzinom ist aber noch völlig unklar und sollte zunächst durch weitere kontrollierte Studien untersucht werden. Ein Einsatz in aussichtslosen Situationen erscheint wegen der gleichfalls sehr geringen Nebenwirkungsrate vertretbar.

5.3.1.5 Schlußfolgerung

Eine Monohormontherapie ist vor allem in den Fällen indiziert, wo eine belastendere Chemotherapie der Patientin nicht zugemutet werden kann, und wo kein rascher

Wirkungseintritt notwendig ist. Zudem sollten die tumorbiologischen Voraussetzungen für ein wahrscheinliches Ansprechen gegeben sein, d.h. endometrioider Subtyp, positiver Hormonrezeptorstatus, gut differenzierter Tumor (G1-2). Bei diesen Befunden kann mit einem Ansprechen auf eine Gestagen-Monotherapie von ca. 40% gerechnet werden. Die Therapieempfehlung liegt bei oraler Gabe von MPA 200 mg/die bzw. Megestrolazetat 80 mg/die. Eine Therapie mit Tamoxifen ergibt ähnliche Resultate, ein Behandlungsversuch bei Gestagenrefraktären Tumoren erscheint wenig sinnvoll. Die Therapieempfehlung liegt bei 20 mg/die.

GnRH-Analoga sind als Reservetherapeutikum aufgrund der geringen Nebenwirkungen und des möglichen Ansprechens auch bei mehrfach vorbehandelten Patientinnen immer in Betracht zu ziehen. Der Hauptwirkungsmechanismus erfolgt hier wahrscheinlich direkt über GnRH-Rezeptoren im Tumorgewebe. Die Ansprechraten liegen mit durchschnittlich 17,8% in ähnlicher Größenordnung wie bei Gestagenen und Tamoxifen. Der Stellenwert der Aromatasehemmer und SERM's ist beim Endometriumkarzinom zur Zeit noch völlig unklar und sollte zunächst durch weitere kontrollierte Studien evaluiert werden.

5.3.2 Polyhormontherapie

Nur sehr wenige Daten liegen zur Polyhormontherapie vor, es finden sich 6 Arbeiten mit insgesamt 181 Patientinnen. Zwei Arbeiten an insgesamt 14 Patienten basieren auf einer Ethinylestradiol-Gestagen-Therapie mit schlechtem Ansprechen, der Hauptteil basiert auf der Kombination von MPA oder Megestrol mit Tamoxifen [104, 358, 550, 608]. Nimmt man letztere Arbeiten zusammen, so ergibt sich bei 167 Patienten eine Gesamtansprechrate von 27,5% (5-35,5%). Die Ansprechdauer ist bei 101 Patientinnen auswertbar und beträgt 12,0 Monate (9,5-12,3).

Die Idee, Gestagene mit Tamoxifen zu kombinieren, geht unter anderem auf die Arbeit von Rendina [608] aus dem Jahre 1984 zurück. Damals wurden zunächst MPA bzw. Tamoxifen gegeben, die Patientinnen, die nicht ansprachen, bzw. diejenigen, die nach Ansprechen später ein Rezidiv erlitten, wurden im cross-over zusätzlich mit der jeweils anderen Substanz behandelt. Insgesamt fanden sich so für die Kombinationstherapie

Ansprechraten von 35,5%. In der Gruppe, die zunächst auf MPA ansprach und nach Rezidiv dann Tamoxifen zusätzlich erhielt, gab es mit 41,7% besonders viele Patientinnen, die erneut ansprachen, weitere 20,8% erreichten stable disease. Damals wurde erstmals spekuliert, daß Tamoxifen zur Induktion von Progesteronrezeptoren führt, und hierüber die Ansprechraten verbessert. Mehrere Untersuchungen und Studien wurden daraufhin initiiert [104, 358], ein Vorteil der Kombinationstherapie fand sich jedoch nicht. In einer adjuvanten Vergleichsstudie von MPA vs. MPA plus Tamoxifen fand sich sogar ein tendentiell schlechteres Ergebnis für die Kombination [549]. Eine weitere adjuvante Phase-III Studie von Vavra [752] brachte im Vergleich MPA vs. sequentieller Tamoxifen-MPA-Gabe ebenfalls tendentiell schlechtere Überlebenszahlen für die Kombination. Letztlich bleibt somit festzuhalten, daß der theoretisch hervorragende Ansatz in der Praxis leider keinen Vorteil zeigt, und die Kombinationstherapie sich nicht durchsetzen konnte [397, 476, 598].

5.3.2.1 Schlußfolgerung

Eine kombinierte oder sequentielle Gabe von Gestagenen und Tamoxifen hat den theoretischen Vorteil einer Induktion der Progesteronrezeptoren durch Tamoxifen, in der Praxis hat sich jedoch in mehreren Studien kein Überlebensvorteil für diese Therapieform gezeigt. Sonstige Hormonkombinationen zeigen deutlich schlechtere Resultate als die Monotherapie, so daß es insgesamt gesehen zur Zeit für eine Polyhormontherapie keine Indikation gibt.

5.3.3 Hormon-Radio-Therapie

Harte Daten zur Kombination der Hormontherapie mit einer Radiatio sind beim Endometriumkarzinom kaum vorhanden, prospektive Studien mit zumindest der Wertigkeit einer Phase-II Studie liegen nicht vor. Die meisten Bestrahlungen werden im Rahmen des Endometriumkarzinoms als Ergänzung zur Operation gesehen und sowohl bei den Hormon- als auch bei den Chemotherapien meistens nicht gesondert evaluiert. In den meisten Studien gibt es deshalb Patienten mit und ohne Bestrahlung, und bei den

Patientinnen, die bestrahlt werden, kann es sich um alle Formen der vaginalen, intrauterinen oder perkutanen Radiatio handeln. Bei kompletter Durchsicht aller Studien fanden sich nur wenige, in denen Aussagen bezüglich reiner Hormontherapie versus Kombination mit Bestrahlung zu finden waren [69, 321, 352, 359, 499, 575, 775]. Die Arbeiten stammen überwiegend aus den 60er Jahren und haben leider keine große Aussagekraft. Piver [575] findet bei insgesamt 144 Patienten im Vergleich MPA vs. Hydroxyprogesteronazetat jeweils mit bzw. ohne Radiatio für die bestrahlten Patientinnen zum Teil schlechtere Resultate. Demgegenüber findet Bonte [69] bei insgesamt 171 Patienten bei reiner Bestrahlung eine Ansprechrate von 25% (5/20), bei reiner MPA-Gabe von 53% (56/106) und bei Kombination von MPA mit Radiatio 88% (40/45). Er führt den Therapiegewinn auf die Wirkung des MPA als Radiosensitizer zurück. Dieser interessante Ansatz wurde erstmals von Huber 1984 an kultivierten Endometriumkarzinomzellen in vitro nachgewiesen. Ebenfalls in diese Richtung weisen Resultate einer Arbeit aus St. Petersburg aus dem Jahre 2001, die leider nur als Abstract vorliegt. Hier wurden 76 inoperable Patientinnen primär intrakavitär und extern bestrahlt, zudem erhielt die Hälfte der Patienten Oxypogesteroncaproat als Radiosensitizer. Mit einem p-value $<0,05$ fand sich eine 5-JÜR von 84,1% vs. 74,8% zugunsten der kombinierten Hormon-Radiatio, der allerdings unter anderem abhängig vom Tumorgrading und Hormonrezeptorstatus war [681]. Weitergehende Untersuchungen diesbezüglich finden sich in der Literatur leider nicht.

5.3.3.1 Schlußfolgerung

Die Kombination von Hormon- und Strahlentherapie hat in vitro eine Erhöhung der Sensibilität der Endometriumkarzinomzellen gegenüber der Radiatio gezeigt, und einige Veröffentlichungen suggerieren auch klinisch einen synergistischen Effekt in Form einer Radiosensibilisierung, harte Daten liegen diesbezüglich allerdings nicht vor. Dennoch hat die Strahlentherapie natürlich ihren festen Platz im multimodalen Therapiekonzept des Endometriumkarzinoms, vor allem zur lokalen Tumorkontrolle.

5.3.4 Adjuvante Hormontherapie

Bei der adjuvanten Hormontherapie liegen Zahlen von 7057 Patientinnen aus 23 Studien vor. Im Gesamtzusammenhang der systemischen Therapien beim Endometriumkarzinom finden sich bei 11 randomisierten Phase-III Studien mit 4480 auswertbaren Patientinnen die mit Abstand höchsten Zahlen hochwertiger Untersuchungen. Dennoch hat auch diese Fülle an Daten nicht zu eindeutigen Resultaten geführt, wohl am ehesten bedingt durch die große Heterogenität der Patientinnen und der Studien, die schon an anderer Stelle ausführlich beschrieben wurde.

Bei der Auswertung der adjuvanten Hormontherapien lassen sich Hormon- und Strahlentherapie meist nicht klar voneinander trennen, sondern gehen in der Mehrzahl der Therapien fließend ineinander über. In allen zitierten Veröffentlichungen, inklusive der Meta-Analyse von Martin-Hirsch [449] wird dieser Punkt bei der Auswertung überhaupt nicht gesondert beachtet. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde dort, wo eine Trennung möglich war, diese auch dokumentiert. In Fällen, wo nur ein kleinerer Teil der Patientinnen eine Bestrahlung, aber alle Patientinnen Hormone erhielten, wurde diese Studie der Hormontherapie zugeteilt. Aus Gründen der Übersichtlichkeit und mangelnder Relevanz wurde nicht noch gesondert nach Mono- bzw. Polyhormontherapie unterschieden.

Auch die Art der Bestrahlung schwankt zwischen und innerhalb der Studien so stark (Radium oder Afterloading als postoperative oder präoperative Therapie in verschiedenen Dosierungen und Regimen, intrauterine Radiumeinlage, perkutane Bestrahlung des Beckens sowie z.T. auch der Paraaortalregion in verschiedenen Regimen und Dosierungen, extended field und Ganzabdomenbestrahlung), daß auch hier nur eine Gesamtklassifikation als Radiotherapie erfolgen kann. Wie aus der Auswertung ersichtlich, sind nur 5 der Studien reine adjuvante Hormonstudien, während es sich bei 16 um kombinierte Radio-Hormon-Studien handelt. Das Verhältnis der randomisierten Phase-III Studien liegt dementsprechend bei vier zu sieben, wobei die Studie von Vavra [752] die MPA-Gabe mit der Kombination von MPA plus Tamoxifen vergleicht, und nicht eine Hormontherapie gegen eine Kontrollgruppe. Die Studie von De Palo [150] wurde aus Gründen der besseren Übersicht in Teil A + B untergliedert, wie dies auch von den Autoren in der Studie erfolgte. Da insbesondere bei adjuvanten Studien die Vergleichbarkeit bei Phase-II oder retrospektiven Studien noch schwieriger ist, und eine große

Zahl randomisierter Phase-III Studien vorliegt, wurde die Auswertung in dieser Arbeit nur anhand letzterer vorgenommen.

Hauptparameter zur Vergleichbarkeit ist die Sterberate, wobei gerade in der Adjuvans häufig lange Verläufe und große Patientenzahlen nötig sind, um einen Überlebensvorteil aufzuzeigen. Ergänzend kommen hinzu die Todesrate am Karzinom, Todesrate an interkurrenter Erkrankung sowie die Rezidivrate [57, 200, 449]. Ohne die Studie von Vavra [752] finden sich 5 Studien, die einen nachteiligen Effekt der Gestagentherapie aufzeigen [150, 405, 428, 434, 754], 3 Studien mit einem nicht signifikanten [212, 136, 432] sowie 2 Studien [739, 757] mit einem signifikanten Vorteil der Hormontherapie. Eine relativ neue Studie aus 2002 findet bei insgesamt 388 Patienten im Stadium I und II, die nach erfolgter Operation entweder MPA, TAM oder keine Therapie erhielten, keine Unterschiede in den Überlebenszahlen [763]. Vavra [752] findet beim Vergleich einer einjährigen adjuvanten Gabe von MPA 300 mg/die versus alternierender Gabe von MPA 300mg/die und Tamoxifen 20 mg/die nach 3,5 Jahren einen nicht signifikanten Unterschied von 87% zu 82% zugunsten der Monotherapie, so daß hier davon ausgegangen werden kann, daß die Kombination zumindest keinen Überlebensvorteil ergibt, wenn nicht sogar von Nachteil ist.

Zu beachten ist, daß einige Studien nur Patienten im Stadium I, andere hingegen auch Stadium II oder sogar Stadium III zugelassen haben. Hinzu kommt, daß die Stadieneinteilung meist noch nicht nach der chirurgischen Klassifikation erfolgt ist. De Palo [150] z.B. läßt nur Stadium I zu, allerdings in der FIGO-Klassifikation von 1971, die beiden großen Untergruppen werden nochmals getrennt in St. Ia+b/G1-2 sowie St. Ic/G3. Die erste (low risk) Gruppe erhielt keine Bestrahlung, und ist damit eine der wenigen reinen Hormonstudien. Es fand sich ein Vorteil der gestagenbehandelten Patientinnen in der 7-JÜR von 93,7% vs 92,2%, der aber nicht signifikant war. In der zweiten (high risk) Gruppe kehrte sich das Verhältnis um, und die Gestagengabe wirkte sich negativ auf das Überleben aus mit einer 7-JÜR von 84% vs 89,8% in der Kontrollgruppe, die ebenfalls nicht signifikant war. Der erwünschte prophylaktische Effekt scheint sich also vor allem bei den Patientinnen mit geringem Rezidivrisiko zu zeigen (u.a. St. I a+b, G1, positiver Hormonrezeptorstatus), und das sind diejenigen, die auf Grund der hervorragenden Prognose eigentlich keiner adjuvanten Therapie bedürfen. Bei den anderen Patientinnen wirkt sich der negative Effekt der Gestagene in Form von erhöhten interkurrenten, nicht-karzinombedingten Sterbefällen aus. Zu beachten ist in diesem Zusammenhang auch die Arbeit von Thigpen [720], der in einer großen randomisierten

Studie beim fortgeschrittenen oder rezidierten Endometriumkarzinom MPA 200 mg/die vs. 1000 mg/die verglich, und eine signifikant höhere Rate an nicht-karzinombedingten Sterbefällen in der Hochdosisgruppe ohne Vorteil für das Gesamtüberleben fand. An dieser Stelle sei auch noch ein weiterer Punkt angesprochen, der die Therapiegruppen zum Teil erheblich unterscheidet, nämlich die Dosierung. Die wöchentliche Gesamtdosis lag in den einzelnen Studien bei 500-3500 mg, oral oder i.m., für die Dauer von 14 Wochen bis 3 Jahren. Es finden sich somit nicht unerhebliche Unterschiede, wobei der Applikationsweg keine Bedeutung zu haben scheint [332, 630]. Die Dosierung könnte hingegen erheblichen Einfluß auf die Rate interkurrenter Sterbefälle gehabt haben, wie obige Studie von Thigpen belegt [720]. Ebenfalls keine Beachtung wurde in den vorliegenden Studien der Compliance der Patienten bei oraler Therapie geschenkt, ein Faktor, der gerade bei adjuvanter Therapie, wo die Patientin ja keinem direkten Leidensdruck ausgesetzt ist, nicht ohne Bedeutung ist.

Von den Studien, die einen Vorteil der adjuvanten Hormontherapie ergeben [212, 757, 739], hebt sich Urbanski mit einer 5-JÜR von 97% in der MPA-Gruppe versus 68,% in der Kontrollgruppe eindeutig von den anderen Ergebnissen ab. Der Unterschied ist hochsignifikant, aber es kommen doch Zweifel an der Randomisation auf, die auch in der Metaanalyse von Martin-Hirsch [449] zum Ausschluß dieser Studie geführt haben. Sehr interessante Resultate finden sich in der Arbeit von Vishnevsky [757]. 540 Patientinnen erhielten prospektiv randomisiert entweder nur die Operation oder aber Operation plus Bestrahlung, sowie alternativ hierzu prä-und postoperativ Oxyprogesteron +/- Tamoxifen für 6-36 Monate. Die aufwendige statistische Auswertung ergibt ab dem zweiten Jahr einen zunehmenden und im 5. Jahr signifikanten Überlebensvorteil egal welcher Hormontherapie gegenüber OP +/- Radiatio. Eine weitere wichtige Beobachtung in dieser Studie ist der Vergleich der Operation allein mit Operation plus Bestrahlung, der einen Nachteil der Kombinationstherapie ergibt, unabhängig davon, ob Hormone zusätzlich gegeben wurden oder nicht. Wegen der nicht unerheblichen Relevanz wurde bezüglich der adjuvanten Radiatio ebenfalls die Literatur gesichtet, und es fanden sich bei den vorhandenen randomisierten Studien [1, 145, 613] zwar eindeutig weniger lokale Rezidive, die Überlebenszeiten unterschieden sich hingegen nicht signifikant. Als Probleme bei der Auswertung wurden die bereits beschriebene Heterogenität der Patienten und der OP- bzw. Bestrahlungsarten genannt, verbunden mit den bei adjuvanter Therapie nötigen langen Verläufen und hohen Patientenzahlen. In der Studie von Aalders [1] ergab die kombinierte vaginale plus perkutane Radiatio im

Vergleich zur alleinigen vaginalen Radiumeinlage einen signifikanten Vorteil der Kombination, Greven [248] findet in der 5-JÜR keinen Vorteil einer zusätzlichen vaginalen Brachytherapie in Kombination zu einer pelvinen perkutanen Radiatio bei high-risk Patienten im St. I+II, und fordert stattdessen die Hinzufügung einer Chemotherapie. In der Arbeit von Lewis [405] fand sich in einer Untergruppe präoperativer intrauteriner Radiumeinlage versus alleiniger Operation ein enormer Unterschied in der Tumorausdehnung am postoperativen histologischen Präparat. In 7% vs. 46% der Fälle ließ sich bei den bestrahlten Patientinnen kein Tumor mehr nachweisen. Der beachtliche Unterschied hatte hingegen keinen Einfluß auf die Überlebensrate, die 4-Jahres DFS lag in beiden Gruppen bei exakt 86,5%.

Die aktuellste vorliegende Studie ist die der COSA-NZ-UK aus 1998 [136]. Der Studienbeginn datiert aber auch hier aus dem Jahre 1982 mit der bekannten Problematik der Stadieneinteilung. Die Patientinnen erhielten 200 mg MPA pro Tag oral für wenigstens 3 Jahre und entstammten im Vergleich zu den anderen Studien überwiegend einem Hochrisikokollektiv mit Stadium Ib-IIIa und G3. Bei 1012 Patienten findet sich ein nicht signifikanter Vorteil der MPA-Gruppe von 74,5% versus 72% in der Kontrollgruppe. Die zusammenfassende Beurteilung der Autoren fällt dahingehend aus, daß „bei dieser Dosierung, so langer Therapiedauer und dem geringen erreichten Überlebensvorteil nur wenig Platz für dieses Therapiekonzept beim Endometriumkarzinom ist“. Diese Analyse paßt im Übrigen genau zu den bereits beschriebenen Daten von De Palo [150] und deckt sich mit den Schlußfolgerungen von Macdonald [428], Vergote [754], Malkasian [434] und Lewis [405].

Die umfassendste veröffentlichte Untersuchung zur Frage der adjuvanten Hormontherapie ist die Metaanalyse von Martin-Hirsch aus dem Jahre 1995 [448], letztes Update hierzu aus 2002 in der Cochrane Database [449]. In der Version aus 1995 erscheinen aber nur 6, in der upgedateten Version nur 7 Arbeiten [136, 150, 405, 428, 434, 739, 754], die übrigen Phase-III Studien [212, 752, 757] sind nicht aufgeführt. In die upgedatete Meta-Analyse eingegangen sind nur die Zahlen aus folgenden Studien [150, 405, 428, 434, 754]. Die Ergebnisse von Urbanski [739] wurden ausgeschlossen, da die Behandlungsgruppe systematisch bessere Prognoseparameter aufwies. Die Daten der COSA-NZ-UK von 1998 [136] waren zum Zeitpunkt der ersten Metaanalyse noch nicht vorhanden. Für die eingeschlossenen Studien liegt die Odds Ratio für das Gesamtüberleben bei 1,05 (95% CI von 0,88-1,24). Die Todeszahlen am Endometriumkarzinom sind durch die Gestagentherapie reduziert mit einer Odds Ratio von 0,88 (95% CI von

0,71-1,2), ähnliches gilt für die Rezidivrate mit einer Odds Ratio von 0,81 (95% CI 0,65-1,01). Dem gegenüber steht die erhöhte Zahl interkurrenter, nicht-karzinombedingter Todesfälle mit einer Odds Ratio von 1,33 (95% CI 1,02-1,73) [598]. Daß die Spannbreite der Resultate im Einzelnen weitaus mehr schwankt als aus den zusammengefaßten Daten zu erwarten ist, mögen die Einzeldaten für die vier Studien unterlegen, die für die nicht karzinombedingten Todesfälle in die Berechnung eingingen. MacDonald [428] Odds Ratio 0,87 (95% CI 0,28-2,7), De Palo [150] Odds Ratio 0,84 (95% CI 0,3-2,3), Vergote [754] Odds Ratio 1,49 (95% CI 0,75-2,9) und COSA-NZ-UK [136] Odds Ratio 1,2 (95% CI 0,67-2,18). Von eindeutigen Ergebnissen kann hier nicht die Rede sein!

5.3.4.1 Schlußfolgerung

Die adjuvante Hormon- und/oder Radiotherapie des Endometriumkarzinoms hat enttäuschende Ergebnisse erbracht. Trotz der bei dieser Tumorentität vergleichsweise sehr hohen Zahl an Patientinnen und auch an randomisierten Phase-III Studien besteht keine klare Datenlage. Bei einem Trend zu eher kontraproduktiver Verschlechterung des Gesamtüberlebens läßt sich konstatieren, daß eine adjuvante Hormontherapie für die Patientinnen keinen Vorteil ergibt und somit nicht indiziert ist.

5.3.5 Neoadjuvante Hormontherapie

In dieser Arbeit wird zusammenfassend bei all jenen Studien von neoadjuvanter Therapie gesprochen, in denen vor der OP bzw. vor der Radiotherapie eine Gestagengabe erfolgte. Hierzu liegen insgesamt 6 Studien mit 1404 Patientinnen vor, 5 hiervon randomisiert. Zwei sind bereits bekannt von den adjuvanten Therapien her [428, 757], es handelt sich hier genaugenommen um kombinierte prä- und postoperative Therapien. Das Patientengut besteht überwiegend aus high-risk Patientinnen der Stadien I-III, Grading 1-3. Wie bereits bei den adjuvanten Therapien finden sich Aussagen mit eindeutigem Vorteil [69,757] bis hin zu deutlichem Nachteil [428] für die neoadjuvante Therapie. Haylock [265] findet in der 5-JÜR noch einen Vorteil 83,7% vs 78,9%

zugunsten der präoperativen MPA-Gabe, der bei der 10-JÜR in einen leichten Vorteil von 70,7% vs 69,2% zugunsten der Kontrollgruppe umschlägt. Beide Ergebnisse sind nicht signifikant. In der relativ unübersichtlichen Arbeit von Bonte [69] wird in einer der aufgeführten randomisierten Studien die Gabe von MPA 1000 mg/Woche 4 Wochen vor Beginn der Bestrahlung bzw. OP beschrieben. Bei insgesamt 120 Patientinnen findet sich für die MPA-Gabe vor der Radiumpackung eine 5-JÜR von 90% vs 72% in der Kontrollgruppe. Erfolgt die MPA-Gabe nur postoperativ, liegt die 5-JÜR bei 86%, bei kombinierter prä- und postoperativer Gabe steigt die Quote auf 100%. Die Zahlen sind sicherlich mit Vorsicht zu gebrauchen, auch wegen der insgesamt sehr kleinen Patientenzahl, interessant ist allerdings der von den Autoren postulierte Effekt des MPA als Radiosensitizer, der an anderer Stelle bereits erwähnt wurde, in den Therapie-schemata aber bisher keine Beachtung gefunden hat.

In einer ziemlich neuen Arbeit beschreibt Berstein klinische und endokrine Effekte einer neoadjuvanten Therapie mit dem Aromatasehemmer Letrozol, die allerdings ebenfalls keine wesentlichen Veränderungen erbrachten [55]. Insgesamt sieht die Situation bei der neoadjuvanten Hormontherapie somit ähnlich aus wie bei der adjuvanten Hormongabe.

5.3.5.1 Schlußfolgerung

Die neoadjuvante Hormontherapie liefert enttäuschende Ergebnisse und hat aufgrund der bestehenden Datenlage ähnlich wie die adjuvante Hormontherapie keinen Platz in der Therapie des Endometriumkarzinoms. Der Einsatz von Gestagenen als Radiosensitizer erscheint als interessanter Ansatz, hat allerdings keinen Eingang in die Therapie-schemata gefunden und wahrscheinlich keinen nachhaltigen Vorteil für das Gesamtüberleben.

5.4 Monochemotherapie

Im Rahmen der Literaturrecherche konnten insgesamt 43 Einzelsubstanzen gefunden werden, die zur Therapie des Endometriumkarzinoms evaluiert wurden. Insgesamt wurden 2109 Patientinnen in 99 verschiedenen Studien behandelt.

Aktive Substanzen mit ausreichenden Ansprechraten sind Carboplatin, Cisplatin, Epirubicin, Doxorubicin, Paclitaxel und mit sehr großer Wahrscheinlichkeit Docetaxel. In First-Line-Therapien werden bei diesen Substanzen in Phase-II- bzw. Phase-III Studien Ansprechraten von 16,7-42,3% beschrieben, in Second-Line-Therapien von 0-66,7%. Hierbei bleibt zu beachten, daß die Platinsalze in der Second-line kaum Ansprechen zeigen. Hier fand sich bei 52 Patientinnen eine Gesamtansprechrate von nur 9,6% (0-30,8). Desweiteren liegen für die Anthrazykline nur First-line-Studien vor. Die guten Resultate in der Second-line resultieren allesamt aus Untersuchungen mit Paclitaxel [408, 411, 518, 778].

Substanzen wie 5-Fluorouracil, Cyclophosphamid, Hexamethylmelamin, Ifosfamid, Vinblastin und Vincristin, denen häufig ähnliche Aktivität nachgesagt wird, erreichen hingegen in Phase-II Studien und bei vergleichbarer Patientenzahl in der First-line-Therapie nur Ansprechraten zwischen 0 und 24%, und in der Second-Line von 0-15%. Letztere Zahlen gelten für Ifosfamid [46, 558, 689, 690], die anderen Substanzen haben nochmals deutlich schlechtere Ergebnisse. Die Resultate beim Ifosfamid sind mit beträchtlichen Nebenwirkungen mit v.a. zentralnervöser Problematik und überdurchschnittlich vielen therapiebedingten Todesfällen verbunden [46]. Für 5-Fluorouracil findet sich nicht eine einzige Phase-II Studie, in acht kleineren Serien bzw. Phase-I Studien findet sich bei insgesamt 46 Patientinnen eine durchschnittliche Ansprechrate von 23,9 %, allesamt in der 1st-line. Beim Cyclophosphamid findet sich in einer Phase-III Studie und einer Phase-II Studie bei insgesamt 48 Patientinnen eine Gesamtansprechrate von nur 4,2% (0-7%), wobei sich insbesondere im direkten Vergleich mit der damals wirksamsten Substanz, dem Doxorubicin, bei 19 Patientinnen kein Ansprechen fand [286].

Erwähnenswert sind an dieser Stelle noch die ziemlich neuen Daten zum Topotecan. In drei kleineren Phase-I bzw. Phase-II Studien an insgesamt 50 überwiegend vorbehandelten Patientinnen fanden sich Ansprechraten von durchschnittlich 14,2 % (9-23%), wobei letztere Zahl für ein neues weekly-Schema beschrieben sind [106, 201, 467].

Bei Cisplatin finden sich 7 Studien mit insgesamt 144 Patientinnen [157, 179, 624, 657, 705, 713, 725]. In Phase-II Studien lassen sich hiermit in der 1st-line Ansprechraten von durchschnittlich 26,4% (0-42,3), in der 2nd-line von durchschnittlich 13,2% (4-30,8) erreichen. Komplette Remissionen finden sich in der 1st-line bei 5,3% (0-9,1) der Fälle. Die mittlere Überlebenszeit liegt bei 7,3 (4,2-8,2) Monaten, die Ansprechdauer bei 4,4 (2,0-8,7) Monaten.

Beim Carboplatin liegen vier Phase-II Studien mit 122 Patientinnen in der 1st-line vor [91, 239, 416, 743], eine hiervon mit einem kleinen Anteil an second-line Therapien, der gesondert berechnet wurde [743]. In der First-line finden sich bei insgesamt 108 Patientinnen 28,7% (24,2-33,3) Gesamtansprechen bei 7,4% (0-11,1) kompletter Remission. Die mittlere Überlebenszeit liegt bei 8,5 (7,2-9,4) und die Ansprechdauer bei 9,0 (2,7-16,3) Monaten. In der Second-line fand sich bei 14 Patientinnen nach überwiegend Anthrazyklin-Vorbehandlung kein Ansprechen.

Zusammengefaßt bedeutet dies, daß es eigentlich keine Indikation mehr für Cisplatin gibt, da Carboplatin mindestens gleichwertige Ergebnisse liefert, hierbei aber nachweislich, wie auch in vielen Studien an anderen Malignomen demonstriert, deutlich verträglicher ist [14, 128, 180, 695]. Cisplatin zeigt vor allem höhere nephro-, neuro- und gastrointestinale Toxizität, und ist wegen der notwendigen Hyperhydratation insbesondere bei kardial vorbelasteten Patienten schwieriger zu applizieren. In Kombination mit Paclitaxel ist die Neurotoxizität kaum tolerierbar [167]. Beim Carboplatin ist die deutlich erhöhte Myelotoxizität zu beachten, die allerdings unter heutigen Bedingungen gut zu kontrollieren ist. Ein Einsatz der Platinsalze in der Second-line Therapie erscheint nach den vorliegenden Zahlen wenig erfolgversprechend, nur in einer Studie [157] fanden sich überhaupt nennenswerte Ansprechraten, zwei weitere Studien [704, 743] ergaben praktisch kein Ansprechen.

Bei den Anthrazyklinen finden sich die meisten Veröffentlichungen zum Doxorubicin. Zum Epirubicin finden sich zwei Phase-II Studien, hiervon eine mit nur 6 Patientinnen. Zur Verringerung der Toxizität wurden diverse Derivate des Doxorubicins getestet wie Idarubicin, Esorubicin, Pirarubicin, die aber allesamt keine ausreichende Wirkung zeigten [111, 240, 258]. Enttäuschend waren auch die Zahlen des pegylierten liposomalen Doxorubicins (Doxil) mit nur 10% partiellen Remissionen bei allerdings Second-line und meist bereits mit Doxorubicin vorbehandelten Patientinnen [486]. Beim Doxorubicin liegen Zahlen aus vier Phase-III Studien mit 361 Patientinnen vor [6, 286, 717, 718] und einer Phase-II Studie mit 43 Patientinnen [703]. Allesamt handelt es sich um

first-line Therapien. Die Ansprechraten liegen bei durchschnittlich 23,9% (17,4-37,2), die mittlere Überlebenszeit beträgt 7,6 Monate (6,8-9,2), die Ansprechdauer 11,1 (6,5-9,3) Monate. Die Zahl der kompletten Remissionen lag bei durchschnittlich 9,2% (5,3-25,6%). Beim Epirubicin liegen zwei 1st-line, Phase-II Studien vor, die bei 33 Patientinnen eine Ansprechraten von 24,2%, eine Überlebenszeit von 9,5 Monaten sowie eine Ansprechdauer von 6,7 Monaten ergab. Die Zahl der kompletten Remissionen lag bei 5,7%.

Auch wenn die Datenlage von Doxorubicin beim Endometriumkarzinom erheblich größer ist, zeichnet sich in den beiden EORTC-Studien mit Epirubicin [96, 296] ein Trend zur Äquieffektivität ab, wie sie mittlerweile in einigen Phase-III Studien bei anderen Tumorentitäten bereits bewiesen ist, hierunter auch in zwei Studien beim Mammakarzinom [56, 74, 225, 481]. Es herrscht zwar noch eine gewisse Diskrepanz zwischen der angloamerikanischen Literatur, die zumeist Doxorubicin bevorzugt, und europäischen Veröffentlichungen, die dem Epirubicin mehr Platz einräumen. In Analogie zu den Platinsalzen sollte aber bei nachweislich deutlich geringerer Toxizität dem Epirubicin der Vorzug gegeben werden. Zur deutlich besseren subjektiven Verträglichkeit kommt insbesondere die erheblich geringere Kardiotoxizität hinzu, die gerade bei den oft erheblich vorbelasteten Endometriumkarzinompatientinnen von großer Bedeutung ist [56, 74, 225, 436, 481]. Bezeichnenderweise wurden an der UFK-Münster entsprechend dem gerade Gesagten nur Carboplatin und Epirubicin eingesetzt (siehe Archiv-Studie).

Daß die Toxizität des Doxorubicin von erheblicher Bedeutung ist, zeigt sich auch an den vielen Versuchen, neue Derivate des Doxorubicins zu testen. Allein beim Endometriumkarzinom finden sich in dieser Erhebung mit Doxil, Epirubicin, Idarubicin und Pirarubicin vier Substanzen, die allerdings keine vergleichbare Wirkung erreichen [111, 240, 258, 485].

Die dritte Gruppe der beim Endometriumkarzinom aktiven Substanzen sind die Taxane. Entsprechend der im Vergleich zu den Anthrazyklinen und Platinsalzen relativ jungen Geschichte der Taxane liegen bisher erst wenige Daten, vor allem zum Paclitaxel, vor [39, 284, 408, 411, 518, 778]. Zum Docetaxel gibt es zur Monotherapie bisher erst einen veröffentlichten case report [255]. Zum Paclitaxel (Taxol) liegen Daten aus fünf Phase-II Studien mit insgesamt 107 Patientinnen vor. Hierbei gab es Ansprechraten von durchschnittlich 35,6% (27,3-66,7) mit kompletten Remissionen in 8,4% (6,8-14,3). Beachtenswert bei diesen Zahlen ist, daß es sich in der Mehrzahl der Fälle um

vorbehandelte Patientinnen handelte. Die Überlebenszeiten lagen durchschnittlich bei 10,8 (9,5-14) Monaten, die Ansprechdauer bei 6,0 (3,5-9) Monaten. Für den einen Fall beim Docetaxel handelt es sich um eine vorbehandelte Patientin mit partieller Remission und Ansprechdauer von 5+ Monaten [255].

Die vorliegenden Zahlen zu den Taxanen erscheinen eindeutig besser als die zu den Anthrazyklinen oder Platinsalzen. Auch wenn die Höhe der Fallzahlen beim Endometriumkarzinom noch nicht ganz diejenige der Anthrazykline oder Platinsalze erreicht hat, so geht dennoch kein Weg an den Taxanen vorbei, die ihre Überlegenheit gegenüber anderen Substanzen im gynäkologischen Bereich unter anderem beim Mammakarzinom und beim Ovarialkarzinom bereits eindeutig belegen konnten, wobei die kleine Auswahl an Zitaten an dieser Stelle nur stellvertretend für die mittlerweile kaum mehr überschaubare Zahl an Veröffentlichungen und auch laufenden Studien zu den Taxanen sein kann [32, 171, 173, 285, 445, 446, 502, 738]. Von enormer Bedeutung ist auch die Tatsache, daß die Taxane die einzigen Chemotherapeutika sind, die beim Endometriumkarzinom in der 2nd-line Therapie nachgewiesenermaßen Aktivität haben. Bei den Platinsalzen zeigen die vorliegenden Ergebnisse keine Wirksamkeit, für die Anthrazykline liegen nur 1st-line Untersuchungen vor!

Sehr interessant erscheint ferner gerade beim Endometriumkarzinom die wöchentliche Applikation. Viele Studien mit Paclitaxel beim Mamma- und Ovarialkarzinom haben mittlerweile belegt, daß sich durch die wöchentliche Gabe die Nebenwirkungsrate bei gleicher Wirksamkeit zum Teil deutlich reduzieren läßt [21, 183, 544, 652]. Ähnliche Untersuchungen liegen zum Docetaxel vor [95, 256, 257, 463].

Beim Endometriumkarzinom selbst fand sich in einer allerdings kleinen Phase-II Studie mit 70 mg/qm Paclitaxel pro Woche bei zumeist massiv mit Chemotherapie vorbehandelten Patientinnen in 6/9 (67%) der Fälle eine partielle Remission mit Ansprechdauer von 7,2 Monaten, und dies immerhin bei teilweise 3rd-line Therapie [518]! Unter ähnlichen Gesichtspunkten wurde auch die AGO-Studie Uterus 4 mit Docetaxel mono weekly aufgelegt [191].

Die Frage, welches Taxan das bessere ist, scheint sich auf die Gesamtheit gynäkologischer Tumoren bezogen immer mehr zum Docetaxel hin zu entwickeln. Beim Mammakarzinom erreicht Docetaxel zumindest Gleichwertigkeit [32, 285, 502], und beim Ovarialkarzinom ist im Rahmen einer großen schottischen Studie in einem randomisierten Vergleich an über Tausend Patientinnen tendentiell eine leichte Überlegenheit des Docetaxels gezeigt worden, bei signifikant weniger Nebenwirkungen (geringere

Neurotoxizität und subjektiv bessere Akzeptanz bei erhöhter Myelotoxizität) [748]. Diese Tendenz findet sich in zunehmendem Maß in vielen weiteren Phase-II Studien beim Mamma- und Ovarialkarzinom [17, 26, 32, 94, 183, 453, 455, 604, 748, 749].

Docetaxel (Docetaxel) scheint somit bei heutiger Datenlage die bessere Alternative zu sein, da bei zumindest gleicher Wirksamkeit die Nebenwirkungsrate deutlich geringer ist, was aus den bereits geschilderten Gründen gerade für die Gruppe der Endometriumkarzinompatientinnen von großer Wichtigkeit ist. Der ausstehende Nachweis beim Endometriumkarzinom sollte bei der bestehenden Datenlage bei vielen anderen Tumorentitäten, vor allem beim Mamma- und Ovarialkarzinom, und der großen Problematik, ausreichend Patientinnen für Studien beim Endometriumkarzinom zu rekrutieren, kein Grund sein, den Patientinnen diese Therapie vorzuenthalten.

Hinzu kommt noch, daß sich durch die Möglichkeit der wöchentlichen Applikation der Taxane bei gleicher Wirksamkeit die Nebenwirkungsrate nochmals reduzieren läßt, bei zudem besserer Steuerbarkeit infolge der kürzeren Therapieintervalle. Dies ist insbesondere in der rein palliativen Situation von ausgesprochener Wichtigkeit, wo es auch ganz besonders um den Erhalt der Lebensqualität geht, und wo man bei zumeist erheblich vorbehandelten Patientinnen eine gut verträgliche und gut steuerbare Monotherapie benötigt. Weitere Aussagen in dieser Richtung kann unter Umständen in absehbarer Zeit die AGO-Studie Uterus 4 mit Docetaxel mono weekly geben [191].

5.4.1 Schlußfolgerung

Bei den Monochemotherapien sind die wirksamsten Einzelsubstanzen Carbo- und Cisplatin, Epi- und Doxorubicin, Paclitaxel sowie mit sehr großer Wahrscheinlichkeit Docetaxel. Carboplatin liefert im Vergleich zum Cisplatin mindestens gleichwertige Ergebnisse bei eindeutig besserer Verträglichkeit, so daß bei den Platinsalzen dem Carboplatin der Vorzug gegeben werden sollte. Bei den Anthrazyklinen gilt in Analogie zu den Platinsalzen, daß es mit Epi- und Doxorubicin zwei äquieffektive Substanzen gibt, von denen auf Grund der besseren Verträglichkeit dem Epirubicin der Vorzug gegeben werden sollte. Die Taxane sind die Substanzgruppe mit der höchsten Ansprechrate beim Endometriumkarzinom. Dies erscheint umso bemerkenswerter, da es sich bei der Mehrzahl der Fälle um second-line Therapien handelte, während sich bei

den Platinanaloga in der Second-line kaum Ansprechen zeigte, und bei den Anthrazyklinen nur Untersuchungen in der First-line durchgeführt wurden. Die veröffentlichten Zahlen beruhen fast alle auf Untersuchungen mit Paclitaxel, erste Zahlen zum Docetaxel in Mono- bzw. Kombinationschemotherapien lassen jedoch vermuten, daß Docetaxel ähnlich den Resultaten beim Mamma- und Ovarialkarzinom auch beim Endometriumkarzinom gleichwertige bis bessere Resultate liefert [90, 531]. Die an anderen Tumorentitäten nachgewiesene bessere Verträglichkeit läßt sich auf die Patientinnen mit Endometriumkarzinom übertragen, die in Anbetracht ihres höheren Alters und der entsprechenden Ko-Morbiditäten hiervon zumindest genauso profitieren.

Da man heutzutage wenn möglich in der First-line eine Kombinationstherapie bevorzugen wird, stellt sich die Indikation für eine Monochemotherapie meistens in der reinen Palliation bei bereits vorbehandelten Patienten. Hier sind die Taxane, wie gerade beschrieben, die einzigen Therapeutika, die ein Ansprechen in ausreichender Form gezeigt haben. Die Frage, welches Taxan das richtige ist, läßt sich beim Endometriumkarzinom aufgrund der bestehenden Datenlage (noch) nicht sicher beantworten, in Analogie zum Mamma- und Ovarialkarzinom scheint aber Docetaxel die nebenwirkungsärmere und bessere Wahl zu sein. Wegen der besseren Verträglichkeit und Steuerbarkeit bei gleicher Wirksamkeit sollte zudem die wöchentliche Applikation der dreiwöchigen vorgezogen werden. Die Therapieempfehlung besteht in Docetaxel 35 mg/qm weekly. Die Zahl der verabreichten Zyklen kann hierbei vom Verlauf abhängig gemacht werden. Die früher öfter beobachtete Flüssigkeitsretention tritt unter Kortisonprophylaxe erst ab kumulativer Gesamtdosis von >800 mg/qm auf [32, 95].

5.5 Polychemotherapie

Lange Zeit bestand beim Endometriumkarzinom Unsicherheit in der Frage, ob eine Polychemotherapie einer Monotherapie überlegen sei. Vier randomisierte Studien haben im direkten Vergleich versucht, die Wirksamkeit zu belegen. Edmonson testete 1987 Cisplatin mono gegen eine Dreifachkombination aus Doxorubicin, Cisplatin und Cyclophosphamid [179]. Bei relativ kleiner Fallzahl fanden sich tendentiell bessere Ergebnisse für die Kombination, wobei beachtet werden muß, daß sowohl Doxorubicin

als auch Cisplatin in der Kombination mit jeweils 40 mg/qm sehr niedrig dosiert waren. Auf die relative Unwirksamkeit des Cyclophosphamids beim Endometriumkarzinom wurde bereits bei der Monotherapie eingegangen.

Doxorubicin mono versus Doxorubicin plus Cyclophosphamid erbrachte in einer Studie an 276 Patientinnen ebenfalls einen leichten, nicht signifikanten Vorteil für die Kombination bezüglich der Ansprechraten, die Überlebenszahlen waren praktisch identisch [718]. Zwei weitere Studien mit relativ hoher Fallzahl von zusammen genau 400 Patientinnen vergleichen jeweils Doxorubicin mono versus Doxorubicin plus Cisplatin [5, 717]. Beide kommen unabhängig voneinander zu dem Schluß, daß die Ansprechraten jeweils deutlich verbessert wird, der Einfluß auf das Gesamtüberleben jedoch weniger ausgeprägt ist, wobei Patientinnen mit gutem Performance Status signifikant bessere Überlebenszahlen erreichen [5]. Allen vier Studien gemeinsam ist eine Erhöhung der Nebenwirkungsrate gegenüber der Monotherapie, die aber gut tolerierbar ist. Die bisherigen Ergebnisse lassen auf den ersten Blick nur geringe Vorteile einer Kombinationschemotherapie erkennen. Es bleibt aber zu beachten, daß zwei dieser Studien mit Cyclophosphamid durchgeführt wurden [179, 718], wobei im Falle der Dreifachkombination die Dosierung der eigentlich wirksamen Substanzen wohl zu gering ausfiel. Die Kombination Doxorubicin plus Cisplatin in den anderen beiden Studien [5, 717] erbrachte hingegen signifikant und deutlich verbesserte Ansprechraten, ein Aspekt, der aus mehreren Gründen von erheblicher Bedeutung ist: Zum einen ist es für die Patientinnen, auch um den Preis höherer Nebenwirkungen, nachweislich besser, ein objektivierbares Resultat ihrer Bemühungen (Chemotherapie) zu sehen, was durch die erhöhten Ansprechraten öfter erreicht werden kann [227, 390]; zum anderen leben Patienten, die auf eine Chemotherapie ansprechen länger als die non-responder [90, 99, 200, 726]. Beide letztgenannten Punkte fanden sich im übrigen auch im Rahmen der Auswertung der Patienten-Daten der UFK-Münster. Hinzu kommt jetzt aber noch, daß es mit den Taxanen seit einigen Jahren eine neue Substanzgruppe gibt, die weder mit den Anthrazyklinen noch mit den Platinsalzen Kreuzresistenzen aufweist, und die bereits in mehreren Studien als Mono- wie auch als Kombinationstherapie die höchsten bisher beim Endometriumkarzinom erreichten Ansprechraten vorweisen kann [39, 408, 411, 518, 778]. Hier bestehen also noch Möglichkeiten einer Therapieoptimierung, auf die im Folgenden einzugehen sein wird. Zunächst einmal aber eine zusammenfassende Betrachtung der Kombinationstherapien. Es wurden 17 verschiedene Einzelsubstanzen

in 10 Zweifach-, 10 Dreifach- und 2 Vierfach-Kombinationen bei insgesamt 1699 Patientinnen eingesetzt. Hierunter waren mit Caelyx und Vinorelbin auch zwei Zytostatika, die auf Grund ihrer Aktivität bei anderen Tumoren sowie bekannt guter Verträglichkeit gegeben wurden, ohne jemals als Einzelsubstanz beim Endometriumkarzinom getestet worden zu sein [213, 226, 633]. Im Falle des Caelyx handelt es sich um eine Dosisfindungsstudie in Kombination mit Docetaxel bei fortgeschrittenen soliden Tumoren, wo unter anderem auch zwei Patientinnen mit Endometriumkarzinom behandelt wurden [213].

Im Falle des Vinorelbin handelt es sich um zwei Phase-II Studien in Kombination mit einmal Carbo- und einmal Cisplatin [226, 633]. Bei zusammengekommen 48 chemo-naiven Patienten fand sich eine Gesamtansprechrate von 60,4%, hiervon immerhin 14,6% komplette Remissionen. Die Überlebenszahlen liegen im oberen Bereich der sonst bekannten Zahlen, insgesamt gesehen sehr gute Resultate bei guter Verträglichkeit.

Die mit Abstand am häufigsten eingesetzte Kombination ist die Dreifachkombination Doxorubicin + Cisplatin + Cyclophosphamid. In insgesamt 12 Studien erhielten 275 Patientinnen diese Kombination. Vergleicht man die gepoolten Daten dieser Dreifachkombination mit der Zweifachkombination Doxorubicin + Cisplatin, die in 9 Studien insgesamt sogar 449 Patientinnen gegeben wurde, so finden sich für die Dreifachkombination gleiche bis tendentiell schlechtere Zahlen als für die Zweier-Kombination, wobei zu beachten ist, daß für die Dreifachkombination nur Zahlen aus Phase-II Studien vorliegen, während für die Zweifachkombination Doxorubicin plus Cisplatin 363 Patientinnen in 4 Phase-III Studien vorliegen, die in der Regel etwas schlechtere Resultate ergeben, was auch hier der Fall ist. Komplette Remissionen fanden sich für die Zweifachkombination in 16,9% (0-37,6%) versus 16,3% (0-50%), das Gesamtansprechen betrug 45,4% (26,6-81,4%), wobei die Phase-III Studien auf 41,6% und die Phase-II Studien auf 69,8% kamen, versus 50,1% (18,2-100%) bei der Dreifachkombination. Die Überlebenszeit betrug 10,1 Monate (5,8-15) versus 8,6 Monate (7-10) und die Ansprechdauer 8,3 Monate (6,9-9,0) versus 6,75 Monate (3-21,5).

Dies belegt auch die insgesamt sehr schlechten Zahlen des Cyclophosphamids bei den Monotherapien mit 0% kompletten Remissionen und einem Gesamtansprechen in den Phase-II Studien von nur 4,2% (0-7%). Alles zusammengefaßt wurde Cyclophosphamid in 4 unterschiedlichen Kombinationen in 19 verschiedenen Studien an insgesamt 641 Patienten eingesetzt, das entspricht 37,7% aller Studienpatientinnen, die somit eine

kaum wirksame Substanz erhielten. Die schlechteren Resultate der Dreifach- gegenüber der Zweierkombination sind wahrscheinlich auf die notwendige Dosisreduktion des Doxorubicin sowie des Cisplatin zurückzuführen.

Die oben bereits angesprochene Kombination Doxorubicin + Cisplatin wurde jahrelang und wird auch heute noch in fast allen Veröffentlichungen und Therapieempfehlungen [11, 41, 57, 164, 200, 598] auf Grund einer GOG-Studie aus 1993 [717] als Standardtherapie angegeben. Sie wurde in multiplen Drei- und Vierfachkombination um diverse Zytostatika ergänzt, ohne daß es zu einer nennenswerten Verbesserung der Ansprechrate bzw. des Überlebens kam [13, 35, 90, 105, 148, 149, 175, 179, 205, 222, 370, 401, 418, 419, 515, 570, 589, 732, 733]. Ausnahme bei dieser Aufzählung sind die Vierfachkombinationen von Doxorubicin + Cisplatin + Methotrexat + Vinblastin [418, 419], die allesamt von einer Studiengruppe durchgeführt und sogar in einer Phase-III Studie gegen die Kombination Doxorubicin + Cisplatin getestet wurde. Mangels ausreichender Patienten-Rekrutierung mußte die Studie vorzeitig bei kleiner Patientenzahl (28) geschlossen werden. Es fand sich eine deutlich bessere Remissionsinduktion mit 69% Gesamtansprechen und 31% kompletten Remissionen bei allerdings gleichen Überlebenszahlen und wesentlich erhöhter Toxizität mit mehreren behandlungsbedingten Todesfällen [418, 419], so daß diese Schemata selbst von den Autoren nicht weiter verfolgt wurden.

Zurückkommend auf die Frage der Standardtherapie kann man heute entgegen den beschriebenen Veröffentlichungen die Kombination Doxorubicin plus Cisplatin nicht mehr als Maß der Dinge nehmen, da die Taxane, wenn auch an geringeren Patientenzahlen, sowohl in der Mono-, als auch in der Polychemotherapie eindeutig bessere Zahlen liefern. Bei den Monotherapien sind diese bereits beschrieben worden, bei den Polychemotherapien finden sich für die Kombination Paclitaxel + Carboplatin in Phase-II Studien insgesamt 92 Patienten [289, 590]. Eine Komplettremission konnte hierbei in 18,5% (0-25%) erreicht werden, bei einem Gesamtansprechen von 61,6% (50-77,8%), Die Ansprechdauer betrug 10,3 Monate (5,2-18 Monate) die Überlebenszeiten lagen bei 15,5 Monaten (15-26 Monate). Case-reports und retrospektive Studien ergeben erwartungsgemäß noch deutlich bessere Zahlen [61, 293, 445, 520, 786]. Eine weitere Phase-II Studie [648], die leider nur als abstract vorliegt, ergab bei 27 Patienten mit Paclitaxel 175 + Carboplatin AUC 5 + Amifostin 740 mg/qm in der First-line über 6 Zyklen tendentiell ebenfalls bessere Ergebnisse als Doxorubicin + Cisplatin. Zu beachten ist hier zudem die Aussage der Autoren, daß die Therapie „extrem gut verträglich“

war. Grad 3/4 Toxizitäten fanden sich nur bezüglich Myelotoxizität und waren gut zu steuern. Die Kombination Paclitaxel plus Cisplatin ergibt gleich gute Zahlen wie mit Carboplatin [79, 219], die Kombination von Paclitaxel + Doxorubicin ergab in einer großen Phase-III Studie [208] nur tendentiell bessere Zahlen gegenüber der Kombination Cisplatin + Doxorubicin. Die Nebenwirkungsrate war in beiden Armen ähnlich, bei tendentiell besserer Verträglichkeit im Paclitaxel/Doxorubicin-Arm.

Die Dreifachkombination Paclitaxel + Doxorubicin + Cisplatin wurde bisher nur in einer kleinen Phase-I Studie zur Dosisfindung des Paclitaxels durchgeführt. Hierbei fanden sich bei 13 Patientinnen mit 13% Komplettremission sowie 46% Gesamtansprechen ähnliche Zahlen wie bei der Kombination Doxorubicin + Cisplatin. Die optimale Dosierung für Paclitaxel in der Dreifachkombination wird mit 160 mg/qm angegeben [209]. Die Kombination Paclitaxel + Epirubicin + Cisplatin erbrachte in zwei kleinen Studien mit insgesamt 17 Patientinnen sehr gute Zahlen mit Komplettremissionen in 23,5% sowie ein Gesamtansprechen von 76,5% [412].

Von den übrigen Kombinationen findet sich bei einer Dreifachkombination mit Cisplatin + 5-Fluorouracil + Etoposid sowie einer Vierfachkombination der gleichen Substanzen plus zusätzlich Doxorubicin mit einer Ansprechdauer von 12 bzw. 14 Monaten und einer Überlebenszeit von 14-17 Monaten ebenfalls gute Zahlen [569, 570], die Zahl der kompletten Remissionen sowie das Gesamtansprechen sind aber deutlich schlechter als die vorbeschriebenen Therapien. Ursache der längeren Verläufe könnte sein, daß es sich um weniger maligne Tumorentitäten handelte.

Aus dem zuvor Gesagten und unter Einbeziehung der Ergebnisse der Monotherapie-studien ergibt sich somit als neuer Goldstandard auf jeden Fall eine taxanhaltige Therapie. Ein Grund für die Favorisierung der Taxane liegt in der an einer großen Patientenzahl nachgewiesenen Wirksamkeit bei multiplen Tumorentitäten, insbesondere an den gynäkologischen Malignomen des Ovars und der Mamma [26, 32, 94, 171, 173, 285, 445, 446, 453, 455, 502, 748,749]. Diese bestätigt sich in den bisher beim Endometriumkarzinom vorliegenden Studien, auch wenn nicht immer große Zahlen vorliegen, und man natürlich beachten muß, daß das Endometriumkarzinom nicht annähernd so chemosensitiv ist wie z.B. das Ovarialkarzinom. Ein weiterer, mindestens ebenso wichtiger Grund, liegt in der erwiesenermaßen besseren Verträglichkeit.

Die besten Studiendaten liefert bisher die Zweifachkombination Paclitaxel plus Carboplatin [289, 590, 648], die somit auf jeden Fall der auch deutlich toxischeren Kombination Doxorubicin plus Cisplatin vorgezogen werden sollte. Auch die Autoren dieser

Studien berichten über die wesentlich ausgeprägteren Nebenwirkungen von Doxorubicin plus Cisplatin, weshalb für sie Paclitaxel plus Carboplatin zur Standardtherapie geworden ist [289]. Nimmt man den randomisierten Vergleich Doxorubicin plus Cisplatin versus Doxorubicin plus Paclitaxel [289], so finden sich hier ähnliche Nebenwirkungsraten [208], so daß die verträglichste der genannten Kombinationen Paclitaxel plus Carboplatin ist. Da Docetaxel nachweislich mindestens äquieffektiv bei signifikant reduzierter Nebenwirkungsrate ist, sollte in dieser Kombination Paclitaxel durch Docetaxel ersetzt werden. In der first-line Therapie des Endometriumkarzinoms sollte somit Docetaxel plus Carboplatin die Standardtherapie darstellen. Entsprechend der Situation der jeweiligen Patientin (Alter, AZ, Operabilität, OP non in sano, disseminierte Ausbreitung, schwer zugängliche Herde, Rezidiv, Vorbestrahlung) sollte ergänzend eine adjuvante vaginale und/oder perkutane Radiotherapie erfolgen. Um die Therapie weiter zu optimieren, kann im Anschluß gegebenenfalls eine sequentielle Therapie mit Epirubicin mono weekly erfolgen. Daß eine solch umfassende Chemotherapie nachweislich bessere Resultate insbesondere bei Hochrisiko-Fällen erbringen kann, wurde an zahlreichen Studien beim Mammakarzinom bereits bewiesen [119, 464, 552, 738].

5.5.1 Schlußfolgerung

Der (bisherige) Goldstandard Doxorubicin + Cisplatin kann heutzutage nicht mehr als Maß der Dinge angesehen werden. Taxanhaltige Kombinationen ergeben eindeutig bessere Resultate und sind z.B. in der Kombination Paclitaxel + Carboplatin zudem wesentlich verträglicher. Wegen der besseren Verträglichkeit bei gleicher Wirkung sollte Docetaxel dem Paclitaxel vorgezogen werden. Die Therapieempfehlung besteht somit in 6 Zyklen Docetaxel 75 mg/qm plus Carboplatin AUC 5. Im Anschluß an die Chemotherapie sollte eine Strahlentherapie zur Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle erfolgen. In indizierten Fällen und bei guter Akzeptanz der Patientin kann sich eine sequentielle Therapie mit Epirubicin mono anschließen, die wegen besserer Verträglichkeit bei gleicher Wirksamkeit als weekly-Schema erfolgen sollte [126, 509, 740]. Bei als Nebenwirkung am ehesten zu erwartender ausgeprägter Myelotoxizität kann der Einsatz von G-CSF erfolgen oder gegebenenfalls großzügig die Therapie abgebrochen oder unterbrochen werden. Ein ähnliches Vorgehen fand sich auch in mehreren Fällen

der Archivstudie der UFK-Münster, wo im Bedarfsfall großzügig die Therapie verschoben oder abgebrochen wurde, und dies auf Grund der kürzeren Intervalle bei den weekly-Schemata deutlich besser zu steuern war.

5.6 Chemo-Hormontherapie

In 20 Studien mit 14 verschiedenen Regimen wurde an insgesamt 611 Patientinnen die gemeinsame Gabe von Zytostatika und Hormonen untersucht. Hierbei wurden bis zu 5 verschiedene Einzelsubstanzen gegeben, und es handelt sich fast ausnahmslos um first-line Therapien. Betrachtet man die Melphalan- und 5-Fluorouracilhaltigen Chemo-Hormontherapien, die entweder mit Megestrolazetat [123, 287] oder MPA [122, 134, 158] kombiniert wurden, und die wegen der nachgewiesenen Äquieffektivität beider Gestagene (siehe Hormontherapie) zusammen ausgewertet wurden, so findet sich bei immerhin 183 auf diese Weise behandelten Patientinnen eine Gesamtansprechrate von nur 38,3% bei 17,5% kompletten Remissionen.

Betrachtet man alle cyclophosphamidhaltigen Chemo-Hormontherapien [34, 85, 123, 159, 220, 276, 287, 327, 423], so findet man bis auf eine kleine Ausnahme einer Kombination mit Doxorubicin und 5-FU bei allerdings nur 7 Patienten [85] das gleiche Phänomen wie bereits bei den Polychemotherapien. Durch die Hinzunahme des relativ unwirksamen Cyclophosphamids muß die Dosierung der anderen Substanzen zurückgenommen werden, was zu ähnlichen bis schlechteren Ergebnissen führt als ohne Cyclophosphamid. Alle zusammengenommen wurden in 10 Studien 316 Patientinnen mit cyclophosphamidhaltigen Chemo-Hormontherapien behandelt, was zu einer mittleren Gesamtansprechrate von nur 36,1% (26,8-100) führte. Die 100% Ansprechrate entstammen einer kleinen Studie mit nur 7 Patienten, die mit Doxorubicin, Cyclophosphamid, 5-FU und MPA behandelt wurden und allesamt eine partielle Remission aufwiesen [85]. Es verbleiben somit nur wenige Studien mit ansprechenden Resultaten, die im Folgenden besprochen werden sollen.

Eine Kombination von Doxorubicin + Cisplatin + Etoposid + MGA zeigte bei 70 Patienten in zwei verschiedenen Studien ein Gesamtansprechen von 60% bei kompletter Remission in 38,6% und relativ langer Überlebenszeit von 16 Monaten [135]. Der

Ersatz des Cyclophosphamids durch Etoposid hat sich hier in deutlich besseren Ergebnissen bemerkbar gemacht, allerdings verbunden mit erheblichen Nebenwirkungen und einer insbesondere extrem hohen Myelotoxizität. Die in der Kombination bessere Wirkung des Etoposid, das als Monotherapeutikum kaum Ansprechen zeigt, wird auf einen synergistischen Effekt mit Cisplatin zurückgeführt.

Hervorzuheben ist ferner eine Kombination von Carboplatin + Methotrexat + 5-Fluorouracil + MPA [37], die bei 23 Patienten eine Ansprechdauer von 10 Monaten, Überlebenszeit von 16 Monaten und Gesamtansprechen von 73,9% bei kompletter Remission in 8,7% zeigte. Die Gabe von Carboplatin plus MPA bzw. Tamoxifen alternierend erbrachte in einer anderen Arbeit eine Gesamtansprechrate von 76,9% bei 30,8% kompletten Remissionen bei allerdings nur 13 Patienten [571].

Bemerkenswert sind somit die guten Zahlen bei carboplatinhaltigen Kombinationen, die auch an anderer Stelle bereits in ähnlicher Form beschrieben wurden (siehe Polychemotherapie). An Untersuchungen mit Taxanen liegt leider nur ein case report mit Rezidiv eines serös papillären Endometriumkarzinoms mit Paclitaxel + Carboplatin + Megestrolazetat vor. Hier kam es zu einer kompletten Remission, die bei Veröffentlichung 6 Monate andauerte [187]. Die einzige randomisierte Studie zu diesem Thema [34] vergleicht 20 Patienten mit Doxorubicin + Cyclophosphamid + 5-FU versus 23 Patienten mit dem gleichen Schema plus zusätzlich 200 mg MPA und 20 mg Tamoxifen alternierend. Hierbei fand sich eine Ansprechrate von 43,5% versus 15,0% und eine mittlere Überlebensdauer von 14 versus 11 Monaten. Die gewählte Kombinationschemotherapie ist jedoch beim Endometriumkarzinom wenig wirksam und in keinsten Weise als Standard anzusehen, so daß die schlechten Ansprechraten nicht verwundern. Zudem ist die Patientenzahl für eine randomisierte Studie wenig aussagekräftig, so daß der Nutzen dieser Studie fragwürdig erscheint.

Zusammengefaßt unterscheiden sich die Ansprechraten und Überlebenszeiten der Chemo-Hormontherapien nicht von denen der Polychemotherapien, und beim fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinom scheint die Kombination einer Zytostatikatherapie mit einer Hormontherapie aufgrund der vorliegenden klinischen Studien und auch aufgrund theoretischer Überlegungen keinen additiven Effekt zu bringen, da es sich hier vor allem um hormonrezeptornegative Tumoren handelt, die auf eine Hormontherapie erwiesenermaßen kaum ansprechen.

5.6.1 Schlußfolgerung

Die zusammengefaßten Daten aller Chemo-Hormontherapien erbringen keinerlei Vorteil gegenüber der reinen Polychemotherapie. Die guten Ergebnisse einiger weniger Studien dürften auf die Wirkung der Chemotherapeutika zurückzuführen sein, die diese Erfolge bereits an anderer Stelle auch ohne den Zusatz von Hormonen erbracht haben. Zur Zeit besteht somit keine Indikation für den Einsatz einer Chemo-Hormontherapie beim Endometriumkarzinom.

5.7 Adjuvante Chemotherapie

Die adjuvante Chemotherapie beim Endometriumkarzinom erweckte erst mit zunehmenden Therapieversuchen und –erfolgen der (Poly)-Chemotherapie immer mehr Interesse. Entsprechend liegen bisher nur sehr wenige Daten vor. Über lange Jahre war eine adjuvante Therapie die alleinige Domäne der verschiedenen Formen der Strahlentherapie. Entsprechend läßt sich die adjuvante Chemotherapie nicht diskutieren, ohne die Strahlentherapie mit in die Diskussion einzubeziehen. Es handelt sich bei beiden ohnehin weniger um konkurrierende, als vielmehr um komplementäre Therapieformen beim Endometriumkarzinom, da die Radiotherapie zwar eine sehr gute lokale Tumorkontrolle erreicht, letztlich aber die Fernmetastasierung nicht verhindert, und auch keinen Einfluß auf das Gesamtüberleben hat [1, 200, 145, 532]. Umgekehrt scheint aber auch die Chemotherapie für die lokale Tumorkontrolle nicht immer ausreichend zu sein [10, 26, 92, 197, 218].

Beim Endometriumkarzinom muß man zwei verschiedene Formen einer adjuvanten Chemotherapie unterscheiden. Zum einen handelt es sich um die Patientinnen in den frühen Stadien I und II, die trotz auf den Uterus begrenzter Erkrankung und operativer Resektion in sano in Folge tumorbiologischer high-risk Merkmale ein erhöhtes Risiko eines Rezidivs haben. Hierunter fallen unter anderem hohes Grading, Hormonrezeptor-Negativität und nicht endometrioides Histologie (siehe auch Einleitung). Zum anderen handelt es sich um diejenigen Patienten mit primär fortgeschrittener Erkrankung oder Rezidiv, die zwar operativ behandelt werden können, bei denen aber oft nur eine R1-

Resektion oder aber eine Resektion non in sano durchgeführt werden kann, mit entsprechend verbliebenen mikro- bzw. makroskopischen Metastasen. Wichtig sind hier insbesondere die Patienten mit Metastasen in pelvinen oder gar paraaortalen Lymphknoten, die eine nachweislich schlechtere Prognose haben [25, 142, 168, 196, 197, 200, 425, 456, 480, 537]. Für beide Gruppen gibt es bis heute stark differierende Meinungen bezüglich der adäquaten Therapie. Es konkurrieren die verschiedenen Formen der Strahlentherapie (vaginale Brachytherapie, perkutane Teletherapie des kleinen Beckens bzw. der Lymphknotenregionen, Ganzabdomenbestrahlung) mit der systemischen Hormon- bzw. Chemotherapie. Bezüglich der adjuvanten Hormontherapie kann mittlerweile als gesichert festgestellt werden, daß sie keinen therapeutischen Nutzen bringt (siehe dort). Zur adjuvanten Chemo-Hormontherapie liegt bis heute keine einzige Studie vor. In Analogie zu den beschriebenen Ergebnissen der Chemo-Hormontherapie sind hier allerdings keine besseren Resultate als bei der alleinigen Kombinationschemotherapie zu erwarten.

Zur adjuvanten Strahlentherapie gibt es einige, zum Teil auch randomisierte Studien. Hierbei fand Aalders 1980 in einer umfangreichen Phase-III Studie an 540 Patientinnen im damaligen klinischen Stadium I einen signifikanten Vorteil einer perkutanen Radiotherapie bezüglich der Beckenrezidivrate, dieser hob sich allerdings wieder auf durch die ebenfalls signifikant erhöhte Zahl an Fernmetastasen, so daß es letztendlich keinen Unterschied im Gesamtergebnis gab, die 5-JÜR beider Gruppen war gleich [1]. In einer neueren randomisierten Studie von Roberts findet sich bei 340 Patienten der Stadien IB – IIB ebenfalls eine deutliche Reduktion der Beckenrezidive nach perkutaner Radiotherapie, es liegt allerdings bisher nur die 3-JÜR mit 96% vs. 89% vor, die nicht signifikant ist [613]. In der niederländischen PORTEC-Studie wurde bei 715 randomisierten Patientinnen im chirurgischen Stadium I ebenfalls OP vs. OP plus adjuvante perkutane Radiotherapie verglichen. Die Ergebnisse gleichen den beschriebenen mit eindeutiger Senkung der Lokalrezidivrate bei gleichen Überlebenszahlen, zudem wird nochmals dargelegt, daß die Strahlentherapie die therapiebedingte Morbidität eindeutig erhöht, weshalb die Indikation sorgfältig gestellt werden sollte [145]. Viele weitere nicht-randomisierte kleinere Studien kommen zu ähnlichen Resultaten [10, 186, 197, 377, 734].

Während oben genannte Autoren vor allem eine perkutane Radiotherapie einsetzten, zum Teil als Ergänzung zur Brachytherapie, sollte nach komplettem chirurgischen Staging, d.h. nach pelviner +/- paraaortaler Lymphonodektomie, sofern vertretbar, besser nur die vaginale Bestrahlung des Scheidenstumpfes eingesetzt werden. Ansonsten ist

mit einer deutlich erhöhten Komplikationsrate insbesondere durch frühe und späte Darmreaktionen und Lymphödeme zu rechnen. Hier haben auch mehrere Studien die Gleichwertigkeit der Staging-OP plus vaginale Brachytherapie mit der kombinierten Brachy-Tele-Therapie nach OP ohne Lymphonodektomie ergeben [245, 254, 440, 523, 525, 560, 676].

Um die Zahl an Fernmetastasen zu reduzieren, insbesondere bei Befall der paraaortalen LK, wurde die Radiotherapie ausgedehnt und in mehreren Studien eine Ganzabdomen-Bestrahlung durchgeführt, ohne daß es hierbei zu deutlichen Verbesserungen kam, wohingegen die Komplikationsrate zunahm [130, 131, 246, 415, 585].

Einige neuere Studien geben bei der Ganzabdomenbestrahlung leichte Vorteile im outcome bei tolerablen Nebenwirkungen an [601, 669], letztlich scheint sich aber immer mehr die Tendenz durchzusetzen, bei vorliegender systemischer Erkrankung auch eine systemische Therapie einzusetzen, ohne auf die erwiesenen Vorteile der lokalen Tumorkontrolle durch die Bestrahlung zu verzichten. Selbst Strahlentherapeuten kommen nach Durchführung zahlreicher Studien eher resigniert zu dem Schluß, daß „eine weitere Verbesserung der Überlebenszahlen in der Adjuvans nur unter Einbeziehung der Chemotherapie möglich erscheint“ [248].

Betrachtet man die Ergebnisse einiger weniger Studien, wo adjuvant nur eine Chemotherapie durchgeführt wurde, so fanden sich hier erhöhte Zahlen an Lokalrezidiven. Wurden die Patientinnen mit Rezidiv dann bestrahlt, kam es häufig zu einem länger anhaltenden Ansprechen. Dies stützt ebenfalls die Theorie einer möglichst kombinierten Radio-Chemotherapie [10, 197, 218]. In einer anderen Studie fanden sich nach kompletter pelviner und im Falle makroskopischen Befalls auch paraaortaler Lymphonodektomie fast nur distante Metastasen. 46 von 106 Patienten wurden adjuvant mit verschiedenen, vor allem Platin- und Doxorubicinhaltigen Chemotherapien behandelt, weitere 12 Patienten mit Radiatio. Bezüglich der Ergebnisse finden sich wenige vergleichbare Daten, die Tatsache der überwiegend distanten Metastasen spricht aber ebenfalls für eine notwendige systemische Therapie [546].

Die Resultate der wenigen vorliegenden adjuvanten Chemotherapie-Studien sind schwierig zu interpretieren und kaum untereinander vergleichbar. Zu unterschiedlich sind die einzelnen Gruppen und untersuchten Parameter, zu klein die Patientenzahlen und zu kurz die Verläufe. Letzterer Punkt macht sich naturgemäß gerade bei adjuvanten Studien bemerkbar. Hinzu kommen noch Aussagen von Studien zur Salvage-Therapie, in denen einige Patienten im eigentlichen Sinne adjuvant behandelt wurden, mangels

meßbarem Tumor aber nicht in die Auswertung eingingen. Da sich aber teilweise sehr ansprechende Verläufe aufwiesen, werden sie von den Autoren erwähnt und weisen tendentiell auf einen Vorteil einer adjuvanten Chemotherapie hin [34, 220, 289].

Die vorliegenden Studien sind aufgeteilt in reine Kombinationschemotherapien und Radio-Chemotherapien. Zwei randomisierten Phase-III Studien [218, 479] stehen viele kleine Phase-II Studien, retrospektive Studien und case reports gegenüber. Insgesamt wurden 753 Patienten in 21 verschiedenen Studien behandelt. Morrow randomisierte in einer GOG-Studie mit insgesamt 181 Patientinnen nach erfolgter OP plus perkutaner Radiatio in adjuvante Gabe von 60 mg/qm Doxorubicin versus keine weitere Therapie [479]. Die 5-JÜR lagen mit 63-70% je nach Subgruppe ähnlich, deutlich schlechtere Zahlen fanden sich nur für die Patientinnen mit paraaortalem Lymphknotenbefall mit nur 26% 5-JÜR. Leider waren die beiden Gruppen jedoch hinsichtlich einiger Risikofaktoren nicht gut ausbalanciert. Im Doxorubicin-Arm fanden sich mehr Patienten mit LK-Befall, es gab viele Protokollverletzungen und infolge großem lost of follow-up auch eine deutlich kleinere Patientenzahl, so daß die Autoren selbst die Aussagekraft der Studie stark in Frage stellen. In der anderen Phase-III Studie wurde Cisplatin + Etoposid gegen die Dreifachkombination Pirarubicin + Cisplatin + Cyclophosphamid getestet, mit leichtem, jedoch nicht signifikantem Vorteil für die Zweifachkombination [218]. In der Studie fanden sich Hinweise für eine geringere lokale Tumorkontrolle der alleinigen Chemotherapie. Wurden die Patientinnen anschließend bestrahlt, sprachen viele gut und lange an.

In den anderen Studien finden sich zum Teil im Vergleich zu Zahlen der Literatur etwas bessere Resultate [197, 274, 537, 734, 735], dann wieder finden sich Vorteile eher für Patienten im Stadium I [731], oder aber Vorteile für Patienten mit UPSC, wohingegen Patientinnen mit anderen Histologien nicht profitieren [622,623], oder aber das genaue Gegenteil ist der Fall und Patientinnen mit UPSC schneiden schlechter ab [92, 671]. Es finden sich auch schlechte Verläufe trotz adjuvanter Chemo [691], und zum Teil finden sich auch gar keine relevanten Überlebenszahlen [261, 546]. Wieder eine andere, retrospektive Studie findet vor allem Vorteile für low-risk Patienten, während solche mit tiefer Myometriuminvasion und Lymphspalteneinbruch in hohem Prozentsatz rezidierten (13/30), und zwar gleichermaßen lokal wie distant [25]. Die einzige Studie die einen signifikanten Vorteil der adjuvanten Chemo bei der 10-JÜR von 89% vs 56% erbrachte, ist leider eine retrospektive Analyse mit multiplen und zum Teil etwas exotischen Chemotherapeutika, die überwiegend oral gegeben wurden [274].

Ein ganz wichtiger Punkt ist in diesem Zusammenhang auch die Therapie der serös papillären Karzinome (UPSC). Es wurde erstmals 1982 von Hendrickson beschrieben, der in einer retrospektiven Erhebung an 256 Patienten herausfand, daß obwohl UPSC nur <10% der gesamten Histologien ausmacht, es an >50% der Todesfälle beteiligt ist [267]. Alle bisher genannten Studien bis auf Rosenberg 1993 [622, 623] beziehen sich auf endometrioides Endometriumkarzinome. Serös papilläre Endometriumkarzinome werden in insgesamt 8 Studien behandelt, allerdings nicht immer gesondert aufgeführt [92, 105, 107, 589, 623, 653, 691, 734]. Gerade diese wesentlich aggressivere Variante des Endometriumkarzinoms streut bereits in frühen Stadien, und ist deshalb prädisponiert für eine früh einsetzende systemische Therapie. Dies gilt im übrigen auch für das clear-cell Karzinom, zu dem es noch weniger Daten als zum UPSC gibt. Das outcome ist in etwa vergleichbar den endometrioiden G3-Karzinomen und etwas besser als beim UPSC, Malignität und auch Ausbreitungsmuster sind sich jedoch ziemlich ähnlich [102, 118, 139, 268, 452, 629]. Ob UPSC-Patienten im Vergleich zu den übrigen Endometriumkarzinomen mehr von einer adjuvanten Chemotherapie profitieren, läßt sich auf Grund der Datenlage nicht klären [92, 622, 623, 671]. Es gibt allerdings ausreichend Anhalt für die Hypothese, daß die Patientinnen mit UPSC von einer adjuvanten Chemotherapie profitieren, wobei ähnlich dem Ovarialkarzinom gerade hier die Durchführung einer Staging-Operation eine enorm wichtige Rolle spielt. Hier finden sich immerhin in bis zu 10% der Patienten des Stadium I Lymphknotenmetastasen [142], und gerade beim UPSC ist hiermit eine noch viel schlechtere Prognose verbunden, zumal bereits bei Diagnose einer positiven Peritonealzytologie das Risiko einer Generalisierung deutlich steigt [236, 237, 659, 691]. In Anbetracht des Ausbreitungsmusters des UPSC, das sehr stark dem des Ovarialkarzinoms mit früher peritonealer Aussaat ähnelt, scheint daher eine bereits sehr früh einsetzende adjuvante Chemotherapie indiziert. Präliminare, bisher nicht veröffentlichte Daten der GOG 122 Studie, die Ganzabdomenbestrahlung mit einer adjuvanten Chemo aus Doxorubicin plus Cisplatin verglich, ergeben einen erfolgversprechenden Vorteil bezüglich DFS und Überlebenszeit zugunsten der Chemotherapie [384]. Die Chemotherapie sollte aber auf jeden Fall mit Taxanen durchgeführt werden, da diese die größte Aktivität bei dieser Tumorentität gezeigt haben [61, 590, 611, 786].

Zusammenfassend ist der eindeutige Grundtenor aller aufgeführten Studien, daß eine adjuvante Chemotherapie bei high-risk Patienten viele Vorteile verspricht, sie sollte jedoch in Kombination mit einer Strahlentherapie erfolgen. Mut hierzu geben einige,

wenn auch wenige, Berichte über beeindruckendes Ansprechen mit zum Teil sehr langen Überlebenszeiten [734, 735]. So ergab eine, allerdings retrospektive, Studie von Turner in einer Subgruppe von Patienten mit UPSC im Stadium I nach Staging-Operation, vaginaler Brachytherapie plus Cisplatinhaltiger Chemotherapie bei 7 Patientinnen eine 5-JÜR von 100% [734].

Prinzipiell bleibt hierbei noch hinzuzufügen, daß gerade im adjuvanten Therapieansatz eine effektive Behandlung wie bei der Polychemotherapie in der First-line zu fordern ist, um für die Patienten einen größtmöglichen Gewinn zu erreichen, so daß sich die Therapieempfehlung anlehnt an die für die Polychemotherapie.

5.7.1 Schlußfolgerung

Auch wenn bisher nur wenige valide Studiendaten vorliegen, scheint die adjuvante Chemotherapie einen Vorteil zu bringen. Bei Hochrisikopatientinnen stellt sie ohnehin den einzigen Therapieansatz dar, da die Bestrahlung zwar die Lokalrezidivrate eindeutig verringert, die Fernmetastasierung aber nicht verhindert, und auch keinen Einfluß auf das Gesamtüberleben hat.

Da in der Adjuvans eine effektive Therapie erfolgen muß, um den Patientinnen den größtmöglichen Vorteil zu ermöglichen, lehnt sich die Therapieempfehlung an die bei der Polychemotherapie beschriebene sequentielle Kombination aus Chemo-Strahlentherapie an und sollte bestehen in 6 Zyklen Docetaxel 75 mg/qm plus Carboplatin AUC 5, gefolgt von vaginaler Brachytherapie, anschließend gegebenenfalls 8 weitere Zyklen Epirubicin mono 25 mg/qm weekly. Im Falle einer nicht erfolgten pelvinen und/oder paraaortalen Lymphonodektomie sollte anstelle der vaginalen Brachytherapie eine perkutane Bestrahlung erfolgen.

5.8 Neoadjuvante Chemotherapie

Zu neoadjuvanten Chemotherapien beim Endometriumkarzinom liegen kaum Zahlen vor, die wenigen vorhandenen Studien weisen aber zum Teil beeindruckende Ergeb-

nisse auf. Dies ist durchaus von großer Bedeutung, da neoadjuvante Chemotherapien beim Mammakarzinom bereits etabliert sind, in bestimmten Fällen eine bessere Alternative und z.B. beim inflammatorischen Mammakarzinom zur Zeit die Standard-Therapie darstellen [17, 41, 738].

Beim Endometriumkarzinom liegen bisher überwiegend case-reports und drei kleine Phase-II Studien vor. Eine Studie mit intraarterieller Therapie erbrachte mit nur 25% overall response unter Doxorubicin und Cisplatin völlig enttäuschende Ergebnisse bei insgesamt 13 Patientinnen [219]. Eine weitere Studie mit Estramustinphosphat weist bisher weder Zahlen zum Ansprechen noch zum Überleben auf, zudem ist die Wirksamkeit dieser Substanz in keinsten Weise belegt [155]. Eine Studie ist jedoch bemerkenswert, und soll deshalb hier ausführlicher beschrieben werden.

Lissoni beschreibt in einer Arbeit aus 1997 die neoadjuvante Therapie mit Paclitaxel + Epirubicin + Cisplatin an 49 Patienten mit uterinem Adenokarzinom. Hiervon entfallen 19 Patienten auf die seltenen Fälle eines Adeno-Ca der Zervix, so daß insgesamt 30 Patientinnen mit endometrialem Adenokarzinom für diese Auswertung relevant sind. Hiervon lag bei 10 Patienten eine 2nd-line Therapie nach Rezidiv vor, so daß 20 Patientinnen neoadjuvant behandelt wurden. Diese befanden sich im Stadium IIB – IVB und erhielten 3-8 Zyklen neoadjuvante Chemo mit anschließender Operation, wobei letztere aus unterschiedlichen Gründen (Progreß, Patientenwunsch) in 9 Fällen nicht durchgeführt wurde. Klinisch-radiologisch fand sich in 25% eine komplette und in 50% eine partielle Remission. Durch die nachfolgende Operation resultierte in den verbliebenen 11 Patienten eine pathologische komplette Remission in 18,2% und eine partielle Remission in 36,4%, was ebenfalls sehr guten Ergebnissen entspricht. Die Gesamtansprechrates von 75% gehört mit zum Besten, das je beim Endometriumkarzinom veröffentlicht wurde, und bezeichnenderweise enthält diese in-vivo-Testung die drei beim Endometriumkarzinom wirksamsten Substanzgruppen in einer erfolgversprechenden Dosierung (175/70/50, q21). Zahlen zum Überleben liegen leider nicht vor [412]. Weitere 3 Veröffentlichungen behandeln insgesamt 5 case reports mit UPSC in weit fortgeschrittenen Stadien, wo jeweils mit der Kombination Paclitaxel plus Carboplatin, gemeinsam mit Intervall-OP +/- Radiatio, beeindruckende komplette Remissionen bei dieser extrem ungünstigen Tumorentität erreicht werden konnten, die Ansprechdauer lag bei 5-12 Monaten, die Überlebenszeit bei 7-20 Monaten [394, 592, 611]. Dies stützt zum einen die an anderer Stelle bereits berichtete Wirksamkeit der Taxane gegenüber UPSC, zum anderen die bei den Kombinationschemotherapien als

wirksamste erkannte Kombination (siehe Polychemotherapie). Zudem sollte eine solch effektive Therapie bei entsprechenden high-risk Fällen zunehmend in der Adjuvans eingesetzt werden, da hierdurch bessere Überlebenszeiten zu erwarten sind.

5.8.1 Schlußfolgerung

Zur neoadjuvanten Chemotherapie des Endometriumkarzinoms liegen bisher kaum Zahlen vor. Insbesondere die beschriebenen Veröffentlichungen zu Taxanhaltigen Schemata geben jedoch Anlaß zur berechtigten Hoffnung, die Ergebnisse der Chemotherapie beim Endometriumkarzinom in den nächsten Jahren deutlich verbessern zu können, da sich die Resultate mit anderen, bereits in salvage Therapien erreichten, decken.

Die hierbei zu favorisierende Kombination besteht in Anlehnung an die Ergebnisse der Polychemotherapie in einem Taxan plus Carboplatin, wobei bezüglich der Nebenwirkungsrate dem Docetaxel der Vorzug gegenüber Paclitaxel gegeben werden sollte. Das empfohlene Therapieschema besteht in 6 Zyklen Docetaxel 75 mg/qm plus Carboplatin AUC 5. Nach erfolgter OP sollten zur Konsolidierung weitere 2 Zyklen gegeben werden.

5.9 Zusammenfassende Diskussion und Rationale für ein neues Chemotherapie-Konzept beim Endometriumkarzinom

Ziel dieser Dissertation ist es, durch eine komplette Aufarbeitung der Literatur Klarheit in die ziemlich undurchsichtige Lage bei der systemischen Therapie des Endometriumkarzinoms zu bringen. Besondere Beachtung galt hierbei den fortgeschrittenen oder rezidierten Erkrankungen. Bezüglich dieser Patientengruppe wurde zusätzlich eine Untersuchung der Patientendaten der Universitätsfrauenklinik in Münster durchgeführt. Diese diente dem Zweck, die Ergebnisse der Literaturstudie mit eigenen Daten zu vergleichen.

Hierzu wurde eine Evaluierung der Patientinnen der Universitätsfrauenklinik in Münster mittels Computeranalyse der ICD-Entlassungsdiagnosen der Jahre 1987 bis 2002 durchgeführt. Von 102 Patientinnen mit der Diagnose Endometriumkarzinom konnten letztlich nur 27 Patientinnen in die Auswertung eingebracht werden. Diese infolge zahlreicher Ausschlußkriterien notwendige Reduzierung zeigt in anschaulicher Weise die Probleme, die bei der Rekrutierung von Patienten für Studien auftreten. Insbesondere beim Endometriumkarzinom, mit seinen eher kleinen Fallzahlen bei Patientinnen mit höheren Tumorstadien fällt dies besonders stark ins Gewicht [200, 403, 567]. Die Auswertung erfolgte dann, ebenso wie die Literaturrecherche, mittels eines selbst entworfenen Fragebogens, der sich an den Fragebogen zur Literaturrecherche anlehnt. Die Literaturbeschaffung begann mit einer ausführlichen Schulung durch die Mitarbeiter der Zentralbibliothek Medizin in Münster. Die Suchstrategie wurde hierbei bewußt sehr breitflächig angelegt, um möglichst alle relevanten Arbeiten zu erfassen. Auf Grund der großen Heterogenität sowohl der Patienten als auch der einzelnen Studien bzw. Publikationen konnte eine Auswertung im Sinne einer Meta-Analyse, wie ursprünglich angedacht, nicht erfolgen. Die verfügbaren Daten wurden, soweit möglich, zusammengefaßt, wodurch es in den meisten Fällen dennoch möglich war, eindeutige Trends aufzuzeigen.

Um den unterschiedlichen Therapiemodalitäten Rechnung zu tragen, und um die Daten vergleichen zu können, wurden die systemischen Therapien aufgeschlüsselt nach Hormon- und Chemotherapie, sowie allen sich hieraus ergebenden Kombinationen. Beim

Endometriumkarzinom muß zudem beachtet werden, daß ein großer Teil dieser Therapien in Kombination mit einer der vielen Formen der Bestrahlung erfolgte.

Sehr lange Zeit bestand die Überzeugung, das eher “gutartige” Endometriumkarzinom würde mit Operation plus Radiatio in der Regel geheilt. Als dann der Nachweis geführt wurde, daß eben doch viele Patientinnen so nicht geheilt werden können [11, 42, 49, 200, 567, 644], bestand in der Folgezeit der Glaube, mit der Hormontherapie einen großen Teil dieser Patientinnen sehr nebenwirkungsarm heilen zu können [69, 332, 337, 338, 606, 706]. Als sich dann zeigte, daß auch diese Annahme nicht der Realität entsprach, stand man vor einem Dilemma. Es gab nämlich keine beim Endometriumkarzinom bewährte Chemotherapie. Über viele Jahrzehnte wurden nun alle nur denkbaren Substanzen erprobt. Neben den vielfältigen Hormontherapien kamen entsprechend dieser Studie 43 verschiedene Einzelsubstanzen zum Einsatz, um auf ihre Wirksamkeit getestet zu werden. Diese wurden dann in den verschiedensten Kombinationen als Polychemotherapie, aber auch in Verbindung mit Hormonen und Bestrahlung eingesetzt. Zwischenzeitlich kristallisierte sich hierbei die Kombination von Doxorubicin plus Cisplatin als “Goldstandard” heraus [57, 191, 200, 598, 713, 717]. Über lange Zeit galt nun die Therapie als ausgereizt, Verbesserungen schienen nicht mehr möglich. Erst in den letzten Jahren kam es erneut zu Veränderungen. Dieses liegt zum einen an der Einführung der Taxane in die Chemotherapie vieler, insbesondere gynäkologischer Tumoren; zum anderen an der zusätzlichen Modifikation der bestehenden Therapiekonzepte mit Durchführung sequentieller, dosisdichter und wöchentlicher Applikationen, wodurch die Resultate nochmals verbessert werden, und dies zumeist sogar unter Verringerung der Nebenwirkungen [266, 464, 524, 738, 787].

All diese Entwicklungen spiegeln sich auch in der Auswertung der in der UFK-Münster behandelten Patienten wider. Entsprechend der beschriebenen Entwicklung in der Literatur fanden die Veränderungen auch hier ihren Niederschlag. So werden z.B. ab circa 1995 vermehrt Chemotherapien anstelle der Hormontherapien eingesetzt, und auch die eingesetzten Chemotherapeutika entsprechen bereits den bis dato wirksamsten.

Eine große Übereinstimmung zwischen Archiv- und Literaturstudie liegt auch ganz allgemein in der enorm großen Heterogenität sowohl der Patienten als auch der durchgeführten Therapien, die eine Auswertung der vorliegenden Daten so erschweren.

Die Diskussion all dieser Daten ist in etwa in der Reihenfolge der geschichtlichen Entwicklung gegliedert. Sie beginnt mit den Mono- bzw. Polyhormontherapien, Kombinationen mit Strahlentherapie, es folgen die Mono- und Polychemotherapien, ebenfalls in

Verbindung mit endokriner Therapie und/oder Bestrahlung, sowie daran anschließend die adjuvanten und neoadjuvanten Therapien.

Die Hormontherapie geht in ihren Anfängen in die 50er und 60er Jahre zurück. Hier finden sich sehr viele kleinere Veröffentlichungen, retrospektive Studien und case reports. Demgegenüber stehen wenige aktuelle Phase-II Studien, und nur drei Phase-III Studien. Eine besondere Problematik betrifft die Radio-Hormon-Therapie. Die Radiotherapie (als vaginale Brachy- und/oder perkutane Teletherapie) gehört vielfach zu den Standardmaßnahmen nach erfolgter Operation, und wird von den meisten Autoren in der Auswertung in der Regel nicht näher erläutert. Entsprechend ist ihr Einfluß auf die Therapie oft nur schwer abzuschätzen.

Die Wahrscheinlichkeit des Ansprechens auf eine Hormontherapie hängt von vielen Faktoren ab. Ein Ansprechen ist am ehesten zu erwarten bei endometrioidem histopathologischem Subtyp, positivem Hormonrezeptor-Status und gutem Differenzierungsgrad [142, 332, 598, 709, 720]. Ebenfalls günstig ist das Auftreten von Metastasen in einem zuvor nicht bestrahlten Gebiet [57, 142, 332, 598], sowie ein langes rezidivfreies Intervall [142, 410, 575, 581, 598]. Diese Aussagen fanden sich ebenfalls im Rahmen der Archivstudie bestätigt.

In der Mono-Hormontherapie wurden insgesamt 72 Studien mit 3205 Patientinnen durchgeführt. Der größte Teil entfiel auf die Gestagene, Tamoxifen und GnRH-Analoga. Eine Monohormontherapie ist vor allem in den Fällen indiziert, wo eine belastendere Chemotherapie der Patientin nicht zugemutet werden kann, und wo kein rascher Wirkungseintritt notwendig ist. Zudem sollten die gerade beschriebenen tumorbiologischen Voraussetzungen für ein wahrscheinliches Ansprechen gegeben sein. Ist dies der Fall, kann mit einem Ansprechen auf eine Gestagen-Monotherapie von ca. 40% gerechnet werden. Eine Therapie mit Tamoxifen ergibt ähnliche Resultate, ein Behandlungsversuch bei gestagenrefraktären Tumoren erscheint wenig sinnvoll. GnRH-Analoga sind als Reservetherapeutikum aufgrund der geringen Nebenwirkungen und des möglichen Ansprechens auch bei mehrfach vorbehandelten Patientinnen immer in Betracht zu ziehen. Der Stellenwert der Aromatasehemmer und SERM's ist beim Endometriumkarzinom zur Zeit noch völlig unklar und sollte zunächst durch weitere kontrollierte Studien evaluiert werden.

Sehr viel weniger Daten finden sich zur Polyhormontherapie, lediglich 6 Arbeiten mit insgesamt 181 Patientinnen. Eine kombinierte oder sequentielle Gabe von Gestagenen und Tamoxifen hat den theoretischen Vorteil einer Induktion der Progesteronrezeptoren

durch Tamoxifen, in der Praxis hat sich jedoch in mehreren Studien kein Überlebensvorteil für diese Therapieform gezeigt [104, 358, 608]. Sonstige Hormonkombinationen zeigen deutlich schlechtere Resultate als die Monotherapie, so daß es insgesamt gesehen zur Zeit für eine Polyhormontherapie keine Indikation gibt.

Die adjuvanten Hormontherapie weist die mit Abstand größten Untersuchungszahlen auf. 7057 Patientinnen in 23 Studien sollten eigentlich zu einer klaren Aussage befähigen, was jedoch in der Realität nicht der Fall ist. Es finden sich sogar 11 randomisierte Phase-III Studien mit 4480 auswertbaren Patientinnen, was auch der mit Abstand höchsten Zahl hochwertiger Untersuchungen beim Endometriumkarzinom entspricht [136, 150, 212, 405, 428, 434, 739, 752, 754, 757]. Dennoch hat auch diese Fülle an Daten nicht zu eindeutigen Resultaten geführt, wohl am ehesten bedingt durch die große Heterogenität der Patientinnen und der Studien, die schon an anderer Stelle ausführlich beschrieben wurde. Bei einem Trend zu eher kontraproduktiver Verschlechterung des Gesamtüberlebens läßt sich konstatieren, daß eine adjuvante Hormontherapie für die Patientinnen keinen Vorteil ergibt und somit nicht indiziert ist [449].

Eine neoadjuvante Hormontherapie erfolgte bei erstaunlich vielen Patienten. In 6 Studien, hiervon 5 randomisierten Phase-III Studien, wurden insgesamt 1404 Patientinnen eingebracht [62, 69, 265, 428, 757]. Es fanden sich aber insgesamt sehr enttäuschende Ergebnisse, und als Fazit kann man auch hier feststellen, daß sich für die neoadjuvante Hormontherapie kein Platz in der Therapie des Endometriumkarzinoms findet.

Für die Monotherapie konnten im Rahmen der Literaturrecherche insgesamt 43 Einzelsubstanzen gefunden werden, die zur Therapie des Endometriumkarzinoms eingesetzt wurden. Insgesamt wurden 2109 Patientinnen in 99 verschiedenen Studien behandelt. Aktive Substanzen mit ausreichenden Ansprechraten sind Carboplatin, Cisplatin, Epirubicin, Doxorubicin, Paclitaxel und mit sehr großer Wahrscheinlichkeit Docetaxel. In First-Line-Therapien werden bei diesen Substanzen in Phase-II- bzw. Phase-III Studien Ansprechraten von 16,7-42,3% beschrieben, in Second-Line-Therapien von 0-66,7%. Hierbei bleibt zu beachten, daß die Platinsalze in der Second-line kaum Ansprechen zeigen. Hier fand sich bei 52 Patientinnen eine Gesamtansprechrate von nur 9,6% (0-30,8). Desweiteren liegen für die Anthrazykline nur First-line-Studien vor. Die guten Resultate in der Second-line resultieren allesamt aus Untersuchungen mit Paclitaxel [408, 411, 518, 778].

Beim Mamma- und beim Ovarialkarzinom sind die Taxane seit langer Zeit in der First-line als die wirksamsten Therapeutika etabliert, nachdem sie zuvor ihre Wirksamkeit in

der 2nd- oder 3rd-line bewiesen hatten [32, 114, 172, 173, 182, 446]. Auch wenn beim Endometriumkarzinom nicht annähernd so viele Daten verfügbar sind, so deutet doch auch hier alles darauf hin, daß sich die guten Ergebnisse auch auf diesen gynäkologischen Tumor übertragen lassen [39, 61, 167, 188, 255, 284, 289, 293, 394, 408, 411, 412, 445, 504, 518, 520, 531, 589, 590, 611, 648, 729, 750, 778, 786].

Docetaxel hat gegenüber Paclitaxel in relevanten präklinischen Studien [193, 566, 737, 758] an den unterschiedlichsten gynäkologischen Malignomen den Nachweis einer zumindest gleichwertigen, oft sogar besseren Wirkung erbracht. An direkten klinischen Vergleichsstudien findet sich bisher nur die schottische SCOTROC-Studie, in der sich an über 1000 Patienten mit Ovarialkarzinom eine Äquieffektivität beider Substanzen fand. Abgesehen von der leicht erhöhten Myelotoxizität fanden sich aber beim Docetaxel signifikant weniger Nebenwirkungen [748, 749]. Diese Tendenz findet sich in zunehmendem Maß in vielen weiteren Phase-II Studien beim Mamma- und Ovarialkarzinom [17, 26, 34, 94, 183, 453, 455, 604, 748, 749]. Aus Gründen der Äquieffektivität bei signifikant geringerer Nebenwirkungsrate sollte von den Taxanen, wie gerade beschrieben, bevorzugt Docetaxel eingesetzt werden. In Analogie hierzu sollte von den Platinsalzen möglichst Carboplatin [14, 128, 171, 172, 180, 695], und von den Anthrazyklinen möglichst Epirubicin eingesetzt werden [56, 74, 225, 279, 436, 48].

Für die Polychemotherapie konnten im Rahmen der Studie 17 verschiedene Einzelsubstanzen eruiert werden, die in 10 Zweifach-, 10 Dreifach- und 2 Vierfachkombinationen bei insgesamt 1699 Patientinnen eingesetzt wurden. Auch bezüglich der Polychemotherapie bestand beim Endometriumkarzinom lange Zeit die Frage, ob diese einer Monotherapie überlegen sei. Vier randomisierte Studien, zwei hiervon mit genau 400 Patientinnen mit der Kombination Doxorubicin plus Cisplatin, erbrachten dann den Nachweis [5, 179, 717, 718] der besseren Wirksamkeit, bei allerdings auch leicht erhöhter Nebenwirkungsrate. Aus dieser Zeit stammt auch der Ruf der Zweifachkombination Doxorubicin plus Cisplatin als "Goldstandard".

Verbesserte Ansprechraten sind aus mehreren Gründen von erheblicher Bedeutung. Zum einen ist es für die Patientinnen, auch um den Preis höherer Nebenwirkungen, nachweislich besser, ein objektivierbares Resultat ihrer Bemühungen (Chemotherapie) zu sehen, was durch die erhöhten Ansprechraten öfter erreicht werden kann [227, 390]; zum anderen leben Patienten, die auf eine Chemotherapie ansprechen länger als die non-responder [90, 99, 200, 726]. Beide letztgenannten Punkte fanden sich im übrigen

auch im Rahmen der Auswertung der Archiv-Daten der UFK-Münster. Hinzu kommt jetzt aber noch, daß es mit den Taxanen seit einigen Jahren eine neue Substanzgruppe gibt, die weder mit den Anthrazyklinen noch mit den Platinsalzen Kreuzresistenzen aufweist, und die bereits in mehreren Studien als Mono- wie auch als Kombinationstherapie die höchsten bisher beim Endometriumkarzinom erreichten Ansprechraten vorweisen kann [39, 408, 411, 518, 778]. Hier bestehen also noch Möglichkeiten einer Therapieoptimierung. Die bereits bei den Monotherapiebeschreibungen beschriebenen besseren Zahlen der Taxane finden sich auch bei den Polychemotherapien. Für die Kombination Paclitaxel + Carboplatin finden sich in Phase-II Studien insgesamt 92 Patienten [289, 590]. Eine Komplettremission konnte hierbei in 18,5% (0-25%) erreicht werden, bei einem Gesamtansprechen von 61,6% (50-77,8%), Die Ansprechdauer betrug 10,3 Monate (5,2-18 Monate), die Überlebenszeiten lagen bei 15,5 Monaten (15-26 Monate). Case-reports und retrospektive Studien ergeben erwartungsgemäß noch deutlich bessere Zahlen [61, 293, 445, 520, 786]. Eine weitere Phase-II Studie [648], die leider nur als abstract vorliegt, ergab bei 27 Patienten mit Paclitaxel 175 + Carboplatin AUC 5 + Amifostin 740 mg/qm in der First-line über 6 Zyklen tendentiell ebenfalls bessere Ergebnisse als Doxorubicin + Cisplatin. Zu beachten ist hier zudem die Aussage der Autoren, daß die Therapie „extrem gut verträglich“ war. Grad 3/4 Toxizitäten fanden sich nur bezüglich Myelotoxizität und waren gut zu steuern. Die Kombination Paclitaxel plus Cisplatin ergibt gleich gute Zahlen wie mit Carboplatin [79, 219], die Kombination von Paclitaxel + Doxorubicin ergab in einer großen Phase-III Studie [208] nur tendentiell bessere Zahlen gegenüber der Kombination Cisplatin + Doxorubicin. Die Nebenwirkungsrate war in beiden Armen ähnlich, bei tendentiell besserer Verträglichkeit im Paclitaxel/Doxorubicin-Arm.

Die Dreifachkombination Paclitaxel + Doxorubicin + Cisplatin wurde bisher nur in einer kleinen Phase-I Studie zur Dosisfindung des Paclitaxels durchgeführt. Hierbei fanden sich bei 13 Patientinnen mit 13% Komplettremission sowie 46% Gesamtansprechen ähnliche Zahlen wie bei der Kombination Doxorubicin + Cisplatin. Die optimale Dosierung für Paclitaxel in der Dreifachkombination wird mit 160 mg/qm angegeben [209]. Die Kombination Paclitaxel + Epirubicin + Cisplatin erbrachte in zwei kleinen Studien mit insgesamt 17 Patientinnen sehr gute Zahlen mit Komplettremissionen in 23,5% sowie ein Gesamtansprechen von 76,5% [412].

Ein weiterer Grund für die Favorisierung der Taxane liegt in der an einer großen Patientenzahl nachgewiesenen Wirksamkeit bei multiplen Tumorentitäten, insbesondere

an den gynäkologischen Malignomen des Ovars und der Mamma [26, 32, 94, 171, 173, 285, 445, 446, 453, 455, 502, 748, 749]. Diese bestätigt sich auch in den bisher beim Endometriumkarzinom vorliegenden Studien, auch wenn nicht immer große Zahlen vorliegen, und man natürlich beachten muß, daß das Endometriumkarzinom nicht annähernd so chemosensitiv ist wie z.B. das Ovarialkarzinom. Ebenso wichtig erscheint die erwiesenermaßen bessere Verträglichkeit. Es ergibt sich somit aus dem soeben Gesagten als voraussichtlich neuer Goldstandard auf jeden Fall eine taxanhaltige Therapie.

Chemo-Hormontherapien wurden in 20 Studien mit 14 verschiedenen Regimen an insgesamt 611 Patientinnen durchgeführt. Vereinfacht zusammengefaßt ergibt sich keinerlei Vorteil gegenüber der reinen Polychemotherapie.

Bei der adjuvanten Chemotherapie sieht die Situation hingegen anders aus. Auch wenn bisher nur wenige valide Studiendaten vorliegen, scheint die adjuvante Chemotherapie den Patientinnen einen Vorteil zu bringen. Bei Hochrisikopatientinnen stellt sie ohnehin den einzigen Therapieansatz dar, da die Radiatio zwar die Lokalrezidivrate eindeutig verringert, die Fernmetastasierung aber nicht verhindert, und auch keinen Einfluß auf das Gesamtüberleben hat. Da gerade in der Adjuvans eine effektive Therapie wie bei der Polychemotherapie in der First-line erfolgen sollte, um den Patientinnen den größtmöglichen Therapievorteil zu ermöglichen, lehnt sich die Therapieempfehlung für eine adjuvante Chemotherapie an die für die Polychemotherapie empfohlene an, die im Folgenden noch ausführlich beschrieben wird.

Zur neoadjuvanten Chemotherapie des Endometriumkarzinoms liegen sogar noch weniger Zahlen vor als zur adjuvanten Therapie. Insbesondere die Arbeiten mit taxanhaltigen Schemata geben jedoch Anlaß zur berechtigten Hoffnung, auch hier in den nächsten Jahren deutlich bessere Ergebnisse erzielen zu können, auch wenn dies von allen diskutierten Therapien bisher am wenigsten mit Zahlen zu belegen ist. Hier sollten unbedingt weitere Studien erfolgen.

In letzter Zeit werden, insbesondere beim Mammakarzinom, vermehrt sequentielle Behandlungsschemata angewandt, die auf der tumorbiologischen Hypothese von Norton und Simon beruhen [524, 738, 787]. Die sequentielle Anwendung von Monosubstanzen in der Chemotherapie ermöglicht eine optimale Dosierung der Medikamente ohne das Risiko überlappender Toxizitäten. Die mit Abstand meisten Untersuchungen hierzu beruhen auf Studien beim Mammakarzinom. Hierbei zeichnet sich immer mehr ab, das insbesondere high-risk Patienten (>3 befallene LK, inflammatorisches Mam-

makarzinom) von sequentiellen Therapieschemata wie EC → CMF oder EC → T nachweislich profitieren [119, 266, 738, 464, 552].

Die vorbeschriebenen Ergebnisse zu den am besten wirksamen Substanzen bzw. der am besten wirksamen Therapie lassen die Frage der Dosierung der einzelnen Substanzen noch unbeantwortet. Eine Arbeit zur Dosisfindung genau dieser Substanzen in einer Dreifachkombination beim Ovarialkarzinom ergab als die bestverträglichste Dosierung die Gabe von Docetaxel 75 mg/qm + Carboplatin AUC 4 + Epirubicin 50 mg/qm alle 3 Wochen [529]. Hierbei müssen jedoch Abstriche an die Standarddosierung und auch an die Verträglichkeit gemacht werden, da alle drei Substanzen eine stärkere Myelotoxizität aufweisen als ihr jeweiliges Pendant. Diese Therapieoption läßt somit zur Zeit keinen großen Vorteil für das Endometriumkarzinom erwarten.

Die vorliegenden Untersuchungen deuten zudem darauf hin, daß die Platinsalze in der 2nd-line kaum wirksam sind [157, 705, 743], und für die Anthrazykline liegen nur 1st-line Therapieergebnisse vor [6, 96, 286, 296, 703, 717, 718]. Die Taxane sind somit die einzige Substanzgruppe, die in der 2nd-line nachweislich gute Ansprechraten gezeigt hat [255, 293, 408, 411, 531, 778, 786]. Da es in der 2nd-line in den allermeisten Fällen um eine bestmögliche Stabilisierung bei größtmöglicher Lebensqualität geht, sollte hier primär an eine Hormontherapie gedacht werden. Voraussetzung hierfür ist allerdings, daß ein Östrogen- und/oder Progesteronrezeptorpositiver, gut differenzierter Tumor vorliegt, und ein langsamer Wirkungseintritt abgewartet werden kann. In diesen Fällen, die aber in der beschriebenen Situation eher die Ausnahme sein dürften, kann bei einer Gestagentherapie von ca. 40% Ansprechraten ausgegangen werden. Die empfohlene Therapie besteht in MPA oral 200 mg/die oder Megestrolazetat oral 80 mg/die [466, 550, 608, 720]. Bei Rezeptor-Negativität, Notwendigkeit eines raschen Ansprechens und gegebenenfalls auch auf Wunsch der Patientin nach möglichst effektiver Behandlung kann eine Monochemotherapie mit Docetaxel durchgeführt werden, die sich wegen der besseren Verträglichkeit und Steuerbarkeit als wöchentliche Gabe empfiehlt. Die empfohlene Dosierung liegt bei 35 mg/qm [32, 95, 256, 257, 463]. Dies ist auch wegen der in diesen Fällen oft bereits vorbestrahlten Patientinnen wichtig, da diese eine Chemotherapie meist schlechter tolerieren [422]. In die gleiche Richtung weist auch die AGO-Studie Uterus 4, bei der ebenfalls eine wöchentliche Docetaxel-Gabe erfolgt [191]. Ersatzweise kann man eine Mono-Chemotherapie mit Carboplatin oder Epirubicin in Betracht ziehen. Letztlich ist in dieser Situation natürlich immer eine indivi-

dualisierte Therapie, gegebenenfalls ergänzt um OP und Strahlentherapie, notwendig. In ausgewählten Fällen ist auch, unabhängig vom Hormonrezeptorstatus, ein Therapieversuch mit GnRH-Analoga vertretbar [29, 153, 224, 310], ebenso wie bei Hormonrezeptorpositiven Tumoren die Gabe von Tamoxifen [70, 259, 597, 608, 721]. Als ultima ratio mögen auch Aromatasehemmer der 3. Generation oder die neuen SERM's wie Fazlodex gegeben werden [192, 357, 595, 620], da all diesen Substanzen ein erfreulich geringes Nebenwirkungsspektrum zueigen ist. Wenn irgend möglich sollten diese Substanzen jedoch im Rahmen von Studien gegeben werden, um valide Aussagen zur Effektivität zu erhalten.

In allen Fällen eines potentiell kurativen Therapieansatzes, und diesen kann man den Patientinnen mit Endometriumkarzinom nicht mehr per se absprechen, sollte man den Frauen gleich zu Beginn die effektivste Therapie zukommen lassen. Studien an älteren Patienten haben, z.T. auch direkt bezüglich Endometriumkarzinom-Patientinnen belegt, daß diese eine Chemotherapie in gleicher Dosis wie jüngere Frauen erhalten sollten, wenn ansonsten die Voraussetzungen hierfür gegeben sind [468, 742]. Auch bezüglich notwendiger, z.T. ausgedehnter OP's wird heutzutage nicht mehr das biologische Alter als Hinderungsgrund gesehen. Dies gilt insbesondere für die Staging-Laparotomie, die zwar nicht Thema der Arbeit, aber ein enorm wichtiger prognostischer und therapeutischer Faktor ist [4, 80, 81, 115, 142, 345, 386, 564, 565, 635, 724, 744]. In Extremfällen wurden beim Endometriumkarzinom sogar bereits Exenterationen mit langjährigem positivem Verlauf durchgeführt [41, 478]. Das Gesagte gilt im übrigen schon seit langem für die Patientinnen mit Ovarialkarzinom, die mit einem Durchschnittsalter von 62 gegenüber 63-68 Jahren beim Endometriumkarzinom im Einzelfall oft fast gleichaltrig sind [368, 403, 619]. Auch hier hat es lange Zeit gedauert, bis der eindeutige Nutzen einer möglichst umfangreichen Zytoreduktion nachgewiesen war und breiten Einzug in die Behandlung gefunden hat. All dies führt zu der Forderung, in Bezug auf die Chemotherapie beim Endometriumkarzinom umzudenken und sie bei gegebener Indikation genauso einzusetzen wie z.B. beim Ovarialkarzinom. Das hierzu geforderte und im Folgenden zu erläuternde Schema läßt hierbei ausreichend Raum, in den Fällen, wo die Therapie die Reserven der Patientin übersteigt, diese abubrechen oder auf eine Monotherapie umzusteigen.

Wie beim Mammakarzinom bewiesen, profitieren vor allem die Patientinnen mit einer kompletten Remission von der Therapie [41, 200, 762]. Eine hohe Zahl an Gesamtan-

sprechen ist aber auch deshalb von großer Bedeutung, da Patienten, die auf eine Therapie ansprechen, länger leben als non-responder [90, 99, 123, 200, 276, 726]. Hinzu kommt eine nicht unerhebliche psychologische Komponente. Patienten, die objektivierbare (Meß-)Erfolge ihrer Therapie sehen, tolerieren auch evtl. stärkere Nebenwirkungen besser und haben eine bessere subjektive Lebensqualität [227, 390]. Die subjektiv empfundene Lebensqualität sinkt hierbei entsprechend dem Behandlungserfolg, d.h. Patientinnen mit kompletter Remission hatten die größte Symptomverbesserung, gefolgt von partieller Remission, Stillstand und Progred. Es sollte daher für jede 1st-line, adjuvante oder auch neoadjuvante Therapie die zur Zeit effektivste und nebenwirkungsärmste Kombination gegeben werden, die auf Grund der weiter oben beschriebenen Datenlage in Docetaxel plus Carboplatin besteht [26, 32, 171, 453, 455, 749].

Viele Studien, auch in der Adjuvans, haben belegt, daß die Kombination mit einer Strahlentherapie bessere synergistische Resultate ergibt. Die Radiotherapie allein ist nicht ausreichend, da sie zwar eine sehr gute lokale Tumorkontrolle erreicht, letztlich aber die Fernmetastasierung nicht verhindert, und auch keinen Einfluß auf das Gesamtüberleben hat [1, 200, 145, 410]. Andererseits scheint die alleinige adjuvante Chemotherapie für die lokale Tumorkontrolle ebenfalls nicht immer ausreichend zu sein [10, 25, 92, 197, 218].

Somit sollte die Chemotherapie um die Radiatio ergänzt werden, die je nach Sachlage sowohl in einer Brachytherapie, als auch in einer perkutanen Therapie, oder aber in einer Kombination beider bestehen kann [41, 43, 80, 187, 216, 232, 236, 237, 298, 309, 325, 456, 487, 488, 489, 511, 537, 600, 728, 774]. Um einer Knochenmarksuppression weitestgehend vorzubeugen, sollte zunächst die Chemotherapie und dann die Radiatio erfolgen. Auf Grund oben beschriebener Vorteile einer sequentiellen Chemotherapie sollte anschließend eine Fortführung der Therapie mit Epirubicin mono erfolgen. Wegen besserer Verträglichkeit und Steuerbarkeit insbesondere bezüglich der am ehesten zu erwartenden Myelotoxizität sollte die Gabe im Rahmen eines weekly-Schemas in der Dosierung von 25 mg/qm erfolgen, um die Therapie gegebenenfalls auch kurzfristig abbrechen zu können [126, 225, 509, 740]. Von dieser Möglichkeit wurde im übrigen im Rahmen der an der UFK-Münster behandelten Patientinnen mehrfach Gebrauch gemacht, was auch die praktische Umsetzung dieser Therapieoption belegt.

Im Falle einer neoadjuvanten Chemotherapie sollte post-OP +/- Radiatio die Gabe von weiteren 2 Zyklen Docetaxel/Carboplatin zur Konsolidierung gegeben werden.

Das geforderte Schema für jede first-line Therapie, aber auch für jede adjuvante Therapie, das möglichst in einer Multicenterstudie gegen den bisherigen Goldstandard Doxorubicin plus Cisplatin getestet werden sollte, um auch die letzten Zweifel zu beseitigen, sieht somit folgendermaßen aus:

6 * DP (q21) → RT → 8 * E (q7), +/- G-CSF

Versus

6 * DC (q21)

DP: Docetaxel 75 mg/qm plus Carboplatin AUC 5

RT: vaginale Brachytherapie und/oder perkutane Teletherapie

E: Epirubicin 25 mg/qm

G-CSF: bei Bedarf

DC: Doxorubicin 50 mg/qm plus Cisplatin 50 mg/qm

Für eine neoadjuvante Chemotherapie sollten postoperativ zur Konsolidierung anstelle des Epirubicins weitere 2 Zyklen Docetaxel/Carboplatin gegeben werden:

6 * DP (q21) → OP +/- RT → 2 * DP (q21), +/- G-CSF

Eine sich hieran anschließende Hormontherapie scheint auf Grund der Datenlage keinen Vorteil zu ergeben. Sie kommt ohnehin nur bei hormonrezeptorpositivem Tumor in Betracht, der in dieser Situation eher nicht zu erwarten ist. Entschließt man sich in einem solchen Fall dennoch zu einer Therapie, so kommt eine mehrjährige orale Gabe von 200 mg MPA pro Tag in Betracht.

Andere Autoren haben, zumeist in Einzelfallberichten, in der Remission jeweils einen Zyklus des zuvor durchgeführten Schemas in gewissen Intervallen als „Erhaltungsdosis“ gegeben. Dieses Vorgehen ist natürlich rein empirisch, erscheint aber interessant für spätere weitere Evaluierung und mag im Einzelfall und in Übereinkunft mit der Patientin eine Therapieoption darstellen [531, 750].

Eine therapiebegleitende Gabe des Zytoprotektivums Amifostin kann eventuell ebenfalls in Betracht gezogen werden, wenn sich die bisher vorliegenden Resultate weiter bestätigen. Hierdurch kann gegebenenfalls die Nebenwirkungsrate weiter gesenkt werden, ohne Abstriche an die Effektivität machen zu müssen. Das Hauptproblem der Amifostingabe liegt im Auftreten einer Blutdrucksenkung, die aber praktisch in allen Fällen durch kurzfristige Unterbrechung der Infusion reversibel war [89, 100, 230, 762].

Chronobiologische Studien mit zirkadian getimter Chemotherapie (Doxorubicin morgens, Cisplatin abends) ergaben tendentiell bessere Resultate [45, 292]. Auch diese Option könnte für die Zukunft ein Ansatzpunkt zur Therapieoptimierung sein. Hierfür müßten allerdings neue Untersuchungen insbesondere mit den Taxanen erfolgen, und ob solche Therapieformen aufgrund ihrer schlechteren Praktikabilität jemals breiten Einzug in die Routine erhalten werden, bleibt zu bezweifeln. Prinzipiell handelt es sich jedoch um einen sehr guten Ansatz, da jeglicher Therapievorteil mit keinerlei zusätzlichen Nebenwirkungen für die Patientin verbunden ist.

Ein Prognoseparameter, der evtl. in naher Zukunft in die routinemäßigen Laborbestimmungen beim Endometriumkarzinom aufgenommen werden könnte, ist das Tumorsuppressorgen p53. Dieser Marker findet sich bei fast allen UPSC, aber auch in serösen oder papillären endometrioiden Karzinomen erhöht, und ist mit einer deutlich schlechteren Prognose verbunden. Er könnte somit im Kontext mit anderen high-risk Merkmalen zu einer wichtigen Entscheidungshilfe für eine Chemotherapie werden [41, 42, 154, 366, 420, 512, 687]. Inwieweit das zuletzt Gesagte auch für cerb/B2 gilt, bleibt abzuwarten. Die bisher vorliegenden Untersuchungen lassen vermuten, das es nicht den Stellenwert wie beim Mammakarzinom erreichen wird. Die Bestimmung des HER-2/neu-Status bleibt somit auch weiterhin klinischen Studien vorbehalten, bis genauere Daten vorliegen [53, 344, 424, 572, 632]. Auch die hiervon abhängige, und sicherlich sehr interessante, Therapieoption mit Trastuzumab (Herceptin) oder anderen Antikörpern hat entsprechend zur Zeit (noch) reinen Studiencharakter.

Um die Behandlungserfolge zu verbessern, müssen neue Substanzen entwickelt und Studien-Prioritäten gesetzt werden, da nur eine begrenzte Anzahl an Patienten für klinische Studien zur Verfügung steht. Durchbrechende Änderungen sind hierbei vor allem durch neue Erkenntnisse in der Molekularbiologie sowie Einführung neuer gen- und biotechnologisch hergestellter Medikamente wie Immuntherapeutika, Angiogene-

se- und Thymidinkinasehemmer sowie Therapeutika im Bereich der Tumorsuppressor-, Onko- und DNA-Reparaturgene zu erwarten [185, 403, 501].

Derartige Behandlungsoptionen sind aber zur Zeit noch Zukunftsmusik, und selbst im Falle eines therapeutischen Erfolgs dieser Art muß man sich vor Augen halten, daß solche Therapien schon aus Kostengründen auch langfristig nur wenigen Menschen zur Verfügung stehen werden.

Ziel muß also sein, die gegebenen Therapiemöglichkeiten weiter zu optimieren, denn die Chemotherapie wird noch für sehr lange Zeit für die Mehrzahl der Patientinnen die einzige systemische Therapiemöglichkeit zur Heilung oder Palliation sein. Daher erscheint eine Multicenter-Studie mit oben beschriebenem Schema gerade bei den Patientinnen mit Endometriumkarzinom unabdingbar nötig. Nur so können wirklich aussagekräftige Daten erhoben und auf diesem Wege auch allgemeingültige Standards ermittelt werden, die bei genauer Analyse der Daten und auch der aktuellen Behandlungslage bisher nicht vorliegen.

6 Literatur

- 01) Aalders JG, Abeler V, et al (1980) "Postoperative external irradiation and prognostic parameters in stage I endometrial cancer." *Obstet Gynecol* 56: 419-426.
- 02) Aalders JG, Abeler V, et al. (1984). "Clinical (stage III) as compared to subclinical intrapelvic extrauterine tumor spread in endometrial carcinoma: A clinical and histopathological study of 175 patients." *Gynecol Oncol* 17(1): 64-74.
- 03) Aalders JG, Abeler V, et al. (1984). "Recurrent adenocarcinoma of the endometrium: A clinical and histopathological study of 379 patients." *Gynecol Oncol* 17(1): 85-103.
- 04) Aalders JG and Neijt JP (1993). "Aspects of surgery in ovarian and endometrial carcinoma." *Eur J Cancer* 29A: 624-628.
- 05) Aapro M, Bolis G, et al. (1994). "An EORTC-GCCG randomized phase II trial of doxorubicin versus doxorubicin + cisplatin (CDDP) in endometrial carcinoma." *Proc Am Soc Clin Oncol* 13: 275.
- 06) Aapro M, van Wijk FH, et al. (2003). "Doxorubicin versus doxorubicin and cisplatin in endometrial carcinoma: definitive results of a randomised study by the EORTC Gynecological Cancer Group." *Ann Oncol* 14(3): 441-448.
- 07) Abeler VM and Kjörstad KE, (1991). "Clear cell carcinoma of the endometrium: A histopathological and clinical study of 97 cases." *Gynecol Oncol* 40: 207-217.
- 08) Abeler V, Vergote I, et al. (1996). "Clear cell carcinoma of the endometrium." *Cancer* 78: 1740-1747.

- 09) Abramovich D, Markman M, et al. (1999) "Serum CA-125 as a marker of disease activity in uterine papillary serous carcinoma." *J Cancer Res Clin Oncol* 125(12): 697-698
- 10) Ackerman I, Malone S, et al. (1996). "Endometrial carcinoma - relative effectiveness of adjuvant irradiation vs therapy reserved for relapse." *Gynecol Oncol* 60: 177-183.
- 11) AGO (2000) "Leitlinie Endometriumkarzinom." *Frauenarzt* 41(9):1023-27.
- 12) AGO (2001). State of the art Zervix- und Endometriumkarzinom.
- 13) Alberts DS, Mason NL, et al. (1987). "Doxorubicin-cisplatin-vinblastine combination chemotherapy of advanced endometrial carcinoma: A Southwest Oncology Group Study." *Gynecol Oncol* 26: 193-201.
- 14) Alberts DS (1995). "Carboplatin versus cisplatin in ovarian cancer." *Semin Oncol* 22(5, suppl. 12): 88-90.
- 15) Alberts DS (1999). "Future directions in gynecologic cancer." *Semin Oncol* 26(2) suppl 7: 125-128.
- 16) Altchek A and Deligdisch L, (1991). *The Uterus*. New York.
- 17) Amat S, Bournoux P, et al. (2003). "Neoadjuvant docetaxel for operable cancer induces a high pathological response and breast-conservation rate." *Br J Cancer* 88(9): 1339-1345.
- 18) Ambros RA and Kurman RJ, (1992). "Identification of patients with stage I uterine endometrioid adenocarcinoma at high risk of recurrence by DNA ploidy, myometrial invasion and vascular invasion." *Gynecol Oncol* 45: 235-239.

- 19) Anderson DG, (1965). "Management of advanced endometrial adenocarcinoma with medroxyprogesterone acetate." *Am J Obstet Gynecol* 92: 87-99.
- 20) Anderson DG, (1965). "Progestins in the treatment of endometrial carcinoma." *Surg Forum* 16: 398-400.
- 21) Andersson H, Boman K, et al. (2000). "An updated analysis of a randomized study of single agent paclitaxel given weekly versus every 3 weeks to patients with ovarian cancer treated with prior platinum therapy." *Proc Am Soc Clin Oncol* 19: 380.
- 22) Anonymus (2002). "Kurzgefaßte interdisziplinäre AGO-Leitlinie für die Diagnostik und Therapie des Endometriumkarzinoms." *Zentralbl Gynäkol* 124: 58-62.
- 23) Anonymus (2002). "Zertifizierte AGO-Studien zum Endometriumkarzinom" *Zentralbl Gynäkol* 124: 63.
- 24) Ansfield F, Schroeder J, et al. (1968). "Five years clinical experience with 5-fluorouracil." *J Am Med Ass* 181: 295-297.
- 25) Aoki Y, Kase H, et al. (2001). "Stage III endometrial cancer: Analysis of prognostic factors and failure patterns after adjuvant chemotherapy." *Gynecol Oncol* 83: 1-5.
- 26) Aoki Y, Sato I, et al. (2002). "Docetaxel in combination with carboplatin for chemoonaive patients with epithelial ovarian cancer." *Int J Gynecol Cancer* 12(6): 704-709.
- 27) Asbury RF, Blessing JA, et al. (1990). "Aminothiadiazole (NSC 4728) in patients with advanced carcinoma of the endometrium." *Am J Clin Oncol* 13(1): 39-41.

- 28) Asbury RF, Blessing JA, et al. (1998). "A phase II trial of amonafide in patients with endometrial cancer." *Am J Clin Oncol* 21(4): 406-407.
- 29) Asbury RF, Brunetto VL, et al. (2002). "Goserelin acetate as treatment for recurrent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study." *Am J Clin Oncol* 25(6): 557-560.
- 30) Ashman JB, Connell PP, et al. (2001). "Outcome of endometrial carcinoma patients with involvement of the uterine serosa." *Gynecol Oncol* 82: 338-43.
- 31) Atkins H and Gregg H, (1962). "Clinical appraisal of cyclophosphamide in malignant neoplasms." *Cancer* 15: 1076-1077.
- 32) Aventis (2001). Produktmonographie Taxotere (Docetaxel).
- 33) Ayhan A, Taskiran C, et al. (2002). "The influence of cytoreductive surgery on survival and morbidity in stage IV B endometrial cancer." *Int J Gynecol Cancer* 12(5): 448-453.
- 34) Ayoub J, Audet-Lapointe P, et al. (1988). "Efficacy of sequential cyclical hormonal therapy in endometrial cancer and its correlation with steroid hormone receptor status." *Gynecol Oncol* 31: 327-337.
- 35) Baba S, Kashimura M, et al. (1989). "Combination chemotherapy using cyclophosphamide, adriamycin and cisplatin in recurrent or advanced endometrial cancer - a preliminary report." *Gan No Rinsho* 35(3): 371-377.
- 36) Baekelandt M, (2002). "Hormonal treatment of endometrial carcinoma." *Expert Rev Anticancer Ther* 2(1): 106-112.
- 37) Bafaloukos D, Aravantinos G, et al. (1999). "Carboplatin, methotrexate and 5-fluorouracil in combination with medroxyprogesterone acetate (JMF-M) in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: A Hellenic Cooperative Oncology Group Study." *Oncology* 56(3): 198-201.

- 38) Bain RP, Greenberg RS, et al. (1987). "Racial differences in survival of women with endometrial cancer." *Am J Obstet Gynecol* 157: 914-923.
- 39) Ball HG, Blessing JA, et al. (1996). "A phase II trial of paclitaxel in patients with advanced or recurrent adenocarcinoma of the endometrium: A Gynecologic Oncology Group Study." *Gynecol Oncol* 62: 278-281.
- 40) Ball HG, (1996). "Do we know the best therapy for early endometrial cancer?" *Gynecol Oncol* 60: 173-175.
- 41) Baltzer J, Meerpohl HG, et al. (1999). *Endometriumkarzinom. Praxis der gynäkologischen Onkologie*. G. T. Verlag. Stuttgart, New York: 195-214.
- 42) Bancher-Todesca D, Gitsch G, et al. (1998). "p53 protein overexpression: A strong prognostic factor in uterine papillary serous carcinoma." *Gynecol Oncol* 71: 59-63.
- 43) Bancher-Todesca D, Neunteufel W, et al. (1998) "Influence of postoperative-treatment on survival in patients with uterine papillary serous carcinoma." *Gynecol Oncol* 71(3): 344-347.
- 44) Barrett RJ, Blessing JA, et al. (1990). "Circadian timed combination doxorubicin-cisplatin chemotherapy for advanced endometrial carcinoma." *Proc Am Soc Clin Oncol* 9: 636.
- 45) Barrett RJ, Blessing JA, et al. (1993). "Circadian-timed combination doxorubicin-cisplatin chemotherapy for advanced endometrial carcinoma." *Am J Clin Oncol* 16(6): 494-496.
- 46) Barton C, Buxton EJ, et al. (1990). "A phase II study of ifosfamide in endometrial cancer." *Cancer Chemotherap Phamacol* 26: S4-S6.
- 47) Bast RC, Xu FJ, et al. (1998). "CA 125: the past and the future." *Int J Biol Markers* 13(4): 179-187.

- 48) Bastert G and Grischke EM, (1999). "Chemotherapie des Endometriumkarzinoms." *Onkologie* 5: 422-426.
- 49) Bastert G and Bamberg M, (1999). "Endometriumkarzinome - steigende Inzidenz, aber gute Heilungschancen." *Onkologie* 5: 373-375.
- 50) Bauknecht T, (1999). "Prognosefaktoren beim Endometriumkarzinom." *Onkologie* 5: 396-402.
- 51) Bayer G and Koch PD (1982) "High response rate with combination chemotherapy for advanced endometrial carcinoma." *Proc Am Soc Clin Oncol* 1: 121.
- 52) Benraad TJ, Friberg LG, et al. (1980). "Do estrogen and progesterone receptors (E2R and PR) in metastasizing endometrial cancers predict the response to gestagen therapy?" *Acta Obstet Gynecol Scand* 59(2): 155-159.
- 53) Berchuck AG, Rodriguez C, et al. (1991). "Overexpression of HER2/neu in endometrial cancer is associated with advanced stage disease." *Am J Obstet Gynecol* 164: 15-21.
- 54) Bergsjö P, (1965). "Progesterone and progestational compounds in the treatment of advanced endometrial carcinoma." *Acta Endocrin* 49: 412-426.
- 55) Berstein L, Maximov S, et al. (2002). "Neoadjuvant therapy of endometrial cancer with the aromatase inhibitor letrozole: endocrine and clinical effects." *Eur J obstet gynecol reprod biol* 105(2): 161-165.
- 56) Bhutani M, Kumar L, et al. (2002). "Randomized study comparing epirubicin versus doxorubicin as a part of induction treatment in adult acute lymphoblastic leukemia." *Am J Hematol* 71(4): 241-247.

- 57) Bischoff J, (2000). Hormon- und Chemotherapie in der Rezidiv- und Palliativsituation der Malignome des Corpus uteri. Malignome des Corpus uteri. T. München. München, W.Zuckschwerdt: 52-56.
- 58) Boadle DJ and Tattersall MH, (1987). "Phase II study of mitoxantrone in advanced or metastatic endometrial carcinoma." Aust N Z J Obstet Gynaecol 27: 341-342.
- 59) Bochmann JW, (1981). "Die adjuvante Gestagentherapie des Endometriumkarzinoms." Zentralbl Gynäkol 103(21): 1289-1293.
- 60) Bock K and Schulz KD, (1999). "Nachsorge beim Endometriumkarzinom." Onkologie 5: 427-431.
- 61) Boente MP, Schilder RJ, et al. (1999). "Carboplatin and paclitaxel in advanced and recurrent papillary serous uterine carcinoma (UPSC)." Int J Gynecol Cancer 9: 74, suppl 1, abstract B 40.
- 62) Bokhman JV, Chepick OF, et al. (1981). "Adjuvant hormone therapy of primary endometrial carcinoma with oxyprogesterone caproate." Gynecol Oncol 11(3): 371-378.
- 63) Bokhman JV, (1983). "Two pathogenetic types of endometrial carcinoma." Gynecol Oncol 15: 10-17.
- 64) Bonatz G, (2000). Endometriumkarzinom. Gynäkologie und Geburtshilfe. S. Verlag. Berlin, Diedrich,K.: 594-599.
- 65) Bonte J, Drockmans A, et al. (1966). "6-alpha methyl - 17-alpha hydroxy progesterone acetate as a chemotherapeutic agent in adenocarcinoma of the uterus." Acta Obstet Gynecol Scand 45: 121-129.
- 66) Bonte J and Decoster MJ, (1970). "Radiosensitization of endometrial adenocarcinoma by means of medroxyprogesterone." Cancer 25(4): 907-910.

- 67) Bonte J, Drockmans A, et al. (1970). "Cytologic evaluation of exclusive medroxyprogesterone acetate treatment for vaginal recurrence of endometrial adenocarcinoma." *Acta Cytologica* 14(5): 353-355.
- 68) Bonte J, (1972). "Medroxyprogesterone in the management of primary and recurrent or metastatic uterine adenocarcinoma." *Acta Obstet Gynecol Scand* 19: 21-24.
- 69) Bonte J, Decoster MJ, et al. (1978). "Hormonoprophylaxis and hormone-therapy in the treatment of endometrial adenocarcinoma by means of medroxyprogesterone acetate." *Gynecol Oncol* 6(1): 60-75.
- 70) Bonte J, Ide P, et al. (1981). "Tamoxifen as a possible chemotherapeutic agent in endometrial adenocarcinoma." *Gynecol Oncol* 11(2): 140-161.
- 71) Bonte J, Janssens J, et al. (1986). "Modalities and results of a combined antiestrogenic therapy by means of tamoxifen and medroxyprogesterone in gynecologic cancerology" *Eur J Gynaec Oncol* 7: 45-50.
- 72) Bonte J, (2001). "Recent data about endometrial carcinoma: potential of anti-aromatase agents." *Eur J Gynaec Oncol* 22(2): 96-98.
- 73) Boyd IE, Pollard W, et al. (1973). "Preoperative intramuscular progestogen in the treatment of endometrial carcinoma." *J Obstet Gynaecol Br Com* 80(4): 360-363.
- 74) Brambilla C, Rossi A, et al. (1986). "Phase II study of doxorubicin versus epirubicin in advanced breast cancer." *Cancer Treat Rep* 70(2): 261-266.
- 75) Brandner P and Neis KJ, (1999). "Diagnostik des Endometriumkarzinoms und seiner Präkanzerosen." *Onkologie* 5: 381-387.

- 76) Brenner DE, Garbino C, et al. (1982). "A phase II trial of m-AMSA in the treatment of advanced gynecologic malignancies." *Am J Clin Oncol* 5: 291-295.
- 77) Brenner DE, (1989). "Multiagent chemotherapy of endometrial cancer." *Cancer Treat Rep* 49: 107-116.
- 78) Brezinka C, Fend F, et al. (1990). "Cerebral metastasis of endometrial carcinoma." *Gynecol Oncol* 38(278): 278-281.
- 79) Brinton LA, Barrett RJ, et al. (1993). "Cigarette smoking and the risk of endometrial cancer." *Am J Epidemiol* 137: 281-291.
- 80) Bristow RE, Zerbe MJ, et al. (2000). "Stage IV endometrial carcinoma: The role of cytoreductive surgery and determinants of survival." *Gynecol Oncol* 78: 85-91.
- 81) Bristow RE, Asrari F, et al. (2001). "Extended surgical staging for uterine papillary serous carcinoma: Survival outcome of locoregional (stage I-III) disease." *Gynecol Oncol* 81: 279-286.
- 82) Britton LC, Wilson TO, et al. (1989). "Flow cytometric DNA analysis of stage I endometrial carcinoma." *Gynecol Oncol* 34: 317-322.
- 83) Broens J, Mouridsen HT, et al. (1980). "Tamoxifen in advanced endometrial carcinoma." *Chemother Pharmacol* 4: 213-217.
- 84) Broun GO, Blessing JA, et al. (1993). "A phase II trial of vincristine in advanced or recurrent endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study." *Am J Clin Oncol* 16(1): 18-21.

- 85) Bruckner HW and Deppe G, (1977). "Combination chemotherapy of advanced endometrial adenocarcinoma with adriamycin, cyclophosphamide, 5-fluorouracil and medroxyprogesterone acetate." *Obstet Gynecol* 50(1 suppl): 10s-12s.
- 86) Brumm C, Fasching PA, et al. (2002). "Therapieentscheidungen beim Endometriumkarzinom nach Levels of Evidence und Grades for Recommendation." *Zentralbl Gynäkol* 124: 32-35.
- 87) Brun G, Cosnefroy MC, et al. (1987). "Current treatment of endometrial cancer." *Rev Fr Gynecol Obstet* 82(10): 545-553.
- 88) Buchheim CE, (1971). "Erfahrungen mit Gestagenen in der Behandlung des Korpuserkarzinoms." *Schweiz Rundsch Med Prax* 60: 763-770.
- 89) Budd GT, Ganapathi R, et al. (1997). "Randomized trial of carboplatin plus amifostine versus carboplatin alone in patients with advanced solid tumors." *Cancer* 80: 1134-1140.
- 90) Burke TW, Stringer CA, et al. (1991). "Prospective treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma with cisplatin, doxorubicin and cyclophosphamide." *Gynecol Oncol* 40: 264-267.
- 91) Burke TW, Munkarah A, et al. (1993). "Treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma with single-agent carboplatin." *Gynecol Oncol* 51: 397-400.
- 92) Burke TW, Gershenson DM, et al. (1994). "Postoperative adjuvant cisplatin, doxorubicin and cyclophosphamide (PAC) chemotherapy in women with high-risk endometrial carcinoma." *Gynecol Oncol* 55: 47-50.
- 93) Burke TW and Gershenson DM (1996). "Chemotherapy as adjuvant and salvage treatment in women with endometrial carcinoma." *Clin Obstet Gynecol* 39: 716-724.

- 94) Burris HA, (1999). "Single-agent docetaxel (Taxotere) in randomized phase III trials." *Semin Oncol* 26(3, suppl. 9): 1-6.
- 95) Burstein HJ, Manola J, et al. (2000). "Docetaxel administered on a weekly basis for metastatic breast cancer." *J Clin Oncol* 18: 1212-1219.
- 96) Calero F, Asins-Codoñer E, et al. (1991). "Epirubicin in advanced endometrial adenocarcinoma: A phase II study of the grupo ginecologico espanol para el tratamiento oncologico (GGETO)." *Eur J Cancer* 27: 864-866.
- 97) Calero F, Jimeno J, et al. (1992). "Epirubicin: Clinical toxicity during the phase II program in endometrial and cervical cancer." *Eur J Gynaec Oncol* 13(1): 83-89.
- 98) Caminati M and Hauser GA, (1979). "A case of total regression of endometrial carcinoma metastases in the lung under hormonal therapy." *Ther Umsch* 36(6): 516-517.
- 99) Campora E, Vidali A, et al. (1990). "Treatment of advanced or recurrent adenocarcinoma of the endometrium with doxorubicin and cyclophosphamide." *Eur J Gynaec Oncol* 11 (3): 181-183.
- 100) Capizzi RL, (1996). "The preclinical basis for broad-spectrum selective cytoprotection of normal tissues from cytotoxic therapies by amifostine (Ethyol)." *Eur J Cancer* 32 A, suppl 4: 5.
- 101) Carbone PP and Carter SK, (1974). "Endometrial cancer: Approach to development of effective chemotherapy." *Gynecol Oncol* 2(2-3): 348-353.
- 102) Carcangiu ML and Chambers JT; (1995). "Early pathologic stage clear cell carcinoma and uterine papillary serous carcinoma of the endometrium: Comparison of clinico-pathologic features and survival." *Int J Gynecol Pathol* 14: 30-38.

- 103) Cardone A, Tolino A, et al. (1995). "Tamoxifen, megestrol acetate and beta interferon in endometrial cancer." *Eur J Gynaec Oncol* 16(6): 500-505.
- 104) Carlson JA, Allegra JC, et al. (1984). "Tamoxifen and endometrial carcinoma: Alterations in estrogen and progesterone receptors in untreated patients and combination hormonal therapy in advanced neoplasia." *Am J Obstet Gynecol* 149(2): 149-153.
- 105) Chambers JT, Chambers SK, et al. (1996). "Uterine papillary serous carcinoma treated with intraperitoneal cisplatin and intravenous doxorubicin and cyclophosphamide." *Gynecol Oncol* 60: 438-442.
- 106) Chambers JT, Rutherford TJ, et al. (2001). "A pilot study of topotecan for the treatment of serous endometrial cancer." *Proc Am Soc Clin Oncol* 20: 219 a, abst. 872
- 107) Chan KL, Dottino P, et al. (1998). "Adjuvant doxorubicin, cisplatin and etoposide (APE) chemotherapy in high risk endometrial carcinoma." *Proc Am Soc Clin Oncol* 17: 363a.
- 108) Chan S, (2002). "A review of selective estrogen receptor modulators in the treatment of breast and endometrial cancer." *Semin Oncol* 29(3),suppl. 11: 129-133.
- 109) Chauvergne J, Avril A, et al. (1986). "Current role of chemotherapy in the treatment of adenocarcinomas of the endometrium." *Bull Cancer* 73(6): 675-679.
- 110) Chauvergne J, Granger C, et al. (1986). "Palliative chemotherapy of endometrial cancer. Value of combinations with doxorubicin and cisplatin." *Rev Fr Gynecol Obstet* 81(10): 547-551.

- 111) Chauvergne J, Fumoleau P, et al. (1993). "Phase II study of pirarubicin (THP) in patients with cervical, endometrial and ovarian cancer: Study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)." *Eur J Cancer* 29A(3): 350-354.
- 112) Chen LM, McGonigle KF, et al. (1999). "Endometrial cancer: Recent developments in evaluation and treatment." *Oncology* 13(12): 1665-1682.
- 113) Cheng D, Chan YM, et al. (1999). "Mitomycin chemotherapeutic pleurodesis to palliate malignant pleural effusions secondary to gynecological cancer." *Acta Obstet Gynecol Scand* 78(5): 443-446.
- 114) Chevallier B, Fumoleau P, et al. (1995). "Docetaxel is a major cytotoxic drug for the treatment of advanced breast cancer." *J Clin Oncol* 13: 314-322.
- 115) Chi DS, Welshinger M, et al. (1997). "The role of surgical cytoreduction in stage IV endometrial carcinoma." *Gynecol Oncol* 67: 56-60.
- 116) Chia G, Muggia FM, et al. (1975). "Adriamycin-cyclophosphamide: an effective combination for advanced endometrial carcinoma." *Clin research* 23: 337.
- 117) Childers JM, Brzechffa RP, et al. (1993). "Laparoscopically assisted surgical staging (LASS) of endometrial cancer." *Gynecol Oncol* 51: 33-38.
- 118) Cirisano FD, Robboy SJ, et al. (2000). "The outcome of stage I-II clinically and surgically staged papillary serous and clear cell endometrial cancers when compared with endometrioid carcinoma." *Gynecol Oncol* 77: 55-65.
- 119) Citron ML, Berry DA, et al. (2003). "Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer." *J Clin Oncol* 21(8): 1431-1439.

- 120) Clarke-Pearson DL, Cliby WA, et al. (1991). "Morbidity and mortality of selective lymphadenectomy in early stage endometrial cancer." *Gynecol Oncol* 40: 168.
- 121) Cliby WA, Clarke-Pearson DL, et al. (1995). "Acute morbidity and mortality associated with selective pelvic and paraaortic lymphadenectomy in the surgical staging of endometrial carcinoma." *J Gynecol Tech* 1: 19-26.
- 122) Cohen CJ, Deppe G, et al. (1977). "Treatment of advanced adenocarcinoma of the endometrium with melphalan, 5-fluorouracil and medroxyprogesterone acetate: A preliminary study." *Obstet Gynecol* 50(4): 415-417.
- 123) Cohen CJ, Bruckner H, et al. (1984). "Multidrug treatment of advanced and recurrent endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study." *Obstet Gynecol* 63: 719-726.
- 124) Cohen CJ, (1986). "Cytotoxic chemotherapy for patients with endometrial carcinoma." *Clin Obstet Gynecol* 13(4): 811-824.
- 125) Cohen CJ and Rahaman J, (1995). "Endometrial cancer. Management of high risk and recurrence including the tamoxifen controversy." *Cancer* 76(10): 2044-2052.
- 126) Colozza M, Bisagni G, et al. (2002). "Epirubicin versus CMF as adjuvant therapy for stage I and II breast cancer: a prospective randomised trial." *Eur J Cancer* 38(17): 2279-2288.
- 127) Connelly E, Markman M, et al. (1996). "Paclitaxel delivered as a 3-hr infusion with cisplatin in patients with gynecologic cancers: Unexpected incidence of neurotoxicity." *Gynecol Oncol* 62: 166-168.

- 128) Conte PF, Bruzzone M, et al. (1991). "Carboplatin, doxorubicin and cyclophosphamide versus cisplatin, doxorubicin and cyclophosphamide: a randomized trial in stage III-IV epithelial ovarian carcinoma." *J Clin Oncol* 9(4): 658-663.

- 129) Cook AM, Lodge N, et al. (1999). "Stage IV endometrial carcinoma: a 10 year review of patients." *Br J Radiol* 72: 485-488.

- 130) Corn BW, Lanciano RM, et al. (1992). "Endometrial cancer with paraaortic adenopathy: Patterns of failure and opportunities for cure." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 24: 223-227.

- 131) Corn BW, Lanciano RM, et al. (1994). "Impact of improved irradiation technique, age and lymph node sampling on the severe complication rate of surgically staged endometrial cancer patients: A multivariate analysis." *J Clin Oncol* 12: 510-515.

- 132) Corn BW, Lanciano RM, et al. (1997). "The relationship of local and distant failure from endometrial cancer: defining a clinical paradigm" *Gynecol Oncol* 66: 411-416.

- 133) Corn BW, Dunton CJ, et al. (1997). "National trends in the surgical staging of corpus cancer: a pattern-of-practice survey." *Obstet Gynecol* 90: 628-631.

- 134) Cornelison TL, Baker TR, et al. (1995). "Cisplatin, adriamycin, etoposide, megestrol acetate versus melphalan, 5-fluorouracil, medroxyprogesterone acetate in the treatment of endometrial carcinoma." *Gynecol Oncol* 59: 243-248.

- 135) Cornelison TL, Baker TR, et al. (1995). "Cisplatin, adriamycin, etoposide, megestrol acetate (PAV-M) versus melphalan, 5-fluorouracil, medroxyprogesterone acetate (MFP) in the treatment of endometrial carcinoma." *Proc Am Soc Clin Oncol* 14: 284.

- 136) COSA-NZ-UK, E. C. S. G. (1998). "Adjuvant medroxyprogesterone acetate in high risk endometrial cancer." *Int J Gynecol Cancer* 8: 387-391.
- 137) Covens A, Thomas G, et al. (1997). "A phase II study of leuporelide in advanced or recurrent endometrial cancer." *Gynecol Oncol* 64: 126-129.
- 138) Cox L and Kirkland J, (1964). "Effect of ethynodiol diacetate on endometrial cancer" Symposium on recent advances in ovarian and synthetic steroids Sidney, Australia.
- 139) Craighead PS, Sait K, et al. (2000). "Management of aggressive histologic variants of endometrial carcinoma at the Tom Baker Cancer Centre between 1984 and 1994." *Gynecol Oncol* 77: 248-253.
- 140) Creasman WT, Di Saia PJ, et al. (1981). "Prognostic significance of peritoneal cytology in patients with endometrial cancer and preliminary data concerning therapy with intraperitoneal radiopharmaceuticals." *Am J Obstet Gynecol* 141: 921-929.
- 141) Creasman WT, Soper JT, et al. (1985). "Influence of cytoplasmatic steroid receptor content on prognosis of early stage endometrial carcinoma." *Am J Obstet Gynecol* 151: 922-932.
- 142) Creasman WT, Morrow CP, et al. (1987). "Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer: A Gynecologic Oncology Group Study." *Cancer* 60: 2035-2041.
- 143) Creasman WT, (1993). "Prognostic significance of hormone receptors in endometrial cancer." *Cancer* 71: 1467-1470.
- 144) Crespo C, Gonzalez-Martin A, et al. (1998). "Metastatic endometrial cancer in lung and liver: Complete and prolonged response to hormonal therapy with progestins." *Gynecol Oncol* 72: 250-255.

- 145) Creutzberg CL, van Putten WLJ, et al. (2000). "Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage I endometrial carcinoma: multicentre randomised trial." *Lancet* 255: 1404-1411.
- 146) Curtin JP and Shapiro F, (1997). "Adjuvant therapy in gynecological malignancies." *Surg Oncol Clin North America* 6: 813-830.
- 147) Dallenbach-Hellweg G and Schmidt D, (1999). "Histopathologie und Stadieneinteilung des Endometriumkarzinoms inklusive seiner Präkanzerosen." *Onkologe* 5: 388-395.
- 148) De Oliveira CF, van der Burg MEL, et al. (1986). "Phase II study of cyclophosphamide (C), adriamycin (A), cisplatin (P) in recurrent or advanced endometrial cancer." *Proc Am Soc Clin Oncol* 5: 123.
- 149) De Oliveira CF, van der Burg MEL, et al. (1987). "Chemotherapy of advanced endometrial carcinoma with cyclophosphamide, adriamycin and cisplatin (CAP)." *Abstracts of the International Gynecological Cancer Society abstract* 40: 40.
- 150) De Palo G, Merson M, et al. (1985). "A controlled clinical study of adjuvant medroxyprogesterone acetate (MPA) therapy in pathologic stage I endometrial carcinoma with myometrial invasion." *Proc Am Soc Clin Oncol* 4: 121, abstract C 470.
- 151) De Palo G, Mangioni C, et al. (1993). "Treatment of FIGO (1971) Stage I endometrial carcinoma with intensive surgery, radiotherapy and hormone-therapy according to pathological prognostic groups. Long-term results of a randomised multicentre study." *Eur J Cancer* 29A(8): 1133-1140.
- 152) De Vita VT, Wasserman TH, et al. (1976). "Perspectives on research in gynecologic oncology." *Cancer* 38: 509-525.

- 153) De Vriese G and Bonte J, (1993). "Possible role of goserelin, an LHRH agonist in the treatment of gynecological cancers." *Eur J Gynaec Oncol* 14: 187-191.
- 154) Demopoulos RI, Mesia AF, et al. (1999). "Immunohistochemical comparison of uterine papillary serous and papillary endometrioid carcinoma: clues to pathogenesis." *Int J Gynecol Pathol* 18(3): 233-237.
- 155) Deng XH, Duan W, et al. (2000). "Estramustine phosphate in the treatment of endometrium carcinoma." *Chinese J Cancer Res* 12: 58-63.
- 156) Denison U, Riegler-Keil M, et al. (1998). "Einfluß einer adjuvanten Hormontherapie auf den Gesamtorganismus der Frau: Nutzen versus potentieller Schaden." *Gynäkol Geburtshilfliche Rundsch* 38(2): 96-100.
- 157) Deppe G, Cohen CJ, et al. (1980). "Treatment of advanced endometrial adenocarcinoma with cis-dichlorodiammine platinum (II) after intensive prior therapy." *Gynecol Oncol* 10: 51-54.
- 158) Deppe G, Bruckner HW, et al. (1980). "Combination chemotherapy for advanced endometrial adenocarcinoma." *Int J Gynaecol Obstet* 18(3): 168-169
- 159) Deppe G, Jacobs AJ, et al. (1981). "Chemotherapy of advanced and recurrent en-dometrial carcinoma with cyclophosphamide, doxorubicin, 5-fluorouracil and megestrol acetate." *Am J Obstet Gynecol* 140(3): 313-316.
- 160) Deppe G, (1982). "Chemotherapeutic treatment of endometrial cancer." *Clin Obstet Gynecol* 25(1): 93-99.
- 161) Deppe G, Malviya VK, et al. (1984). "Nonhormonal chemotherapy in endometrial cancer - a review." *Wien Klin Wochenschr* 96(20): 747-756.

- 162) Deppe G, Malviya VK, et al. (1994). "Treatment of recurrent and metastatic endometrial carcinoma with cisplatin and doxorubicin." *Eur J Gynaec Oncol* 15: 263-266.
- 163) Deppe G and Baker VV, (1999). *Gynecologic oncology - principles and practice of chemotherapy*.
- 164) Deppe G, Baumann P, et al. (2000). "Chemotherapie beim metastasierenden oder rezidivierenden Korpuserkarzinom." *Zentralbl Gynäkol* 122: 355-360.
- 165) Dickersin K, Schere R, et al. (1994). "Identifying relevant studies for systematic reviews." *Brit Med J* 309: 1286-1291.
- 166) Diebold J and Mayr D, (2000). *Histopathologie der Malignome des Corpus uteri. Malignome des Corpus uteri. T. München. München, W.Zuckschwerdt: 16-20.*
- 167) Dimopoulos MA, Papadimitriou CA, et al. (2000). "Paclitaxel and cisplatin in advanced or recurrent carcinoma of the endometrium: Long-term results of a phase II multicenter study." *Gynecol Oncol* 78: 52-57.
- 168) DiSaia PJ, Creasman WT, et al. (1985). "Risk factors and recurrent patterns in stage I endometrial cancer." *Am J Obstet Gynecol* 151: 1009-1015.
- 169) Donovan JF, (1974). "Nonhormonal chemotherapy of endometrial adenocarcinoma: A review." *Cancer* 34(5): 1587-1592.
- 170) du Bois A, Lück HJ, et al. (1997). "Rezidiv- und 2nd-line Therapie beim Ovarialkarzinom: eine Übersicht der konventionellen systemischen Therapiemodalitäten." *Zentralbl Gynäkol* 119: 299-323.

- 171) du Bois A, Lueck HJ, et al. (1999). "Cisplatin/paclitaxel vs carboplatin/paclitaxel in ovarian cancer: Update of an Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) study group trial." *Proc Am Soc Clin Oncol* 18: 356, abstract 1374.

- 172) du Bois A, Lueck HJ, et al. (1999). "First-line chemotherapy with epirubicin, paclitaxel and carboplatin for advanced ovarian cancer." *J Clin Oncol* 17: 46-51.

- 173) du Bois A, Lueck HJ, et al. (2000). "2nd-line-Chemotherapie nach Platin- oder Platin-Paclitaxel-haltiger Primärtherapie beim Ovarialkarzinom: Eine systematische Übersicht der publizierten Daten bis 1998." *Geburtsh.und Frauenheilk.* 60: 41-58.

- 174) Duk JM, Aalders JG, et al. (1986). "CA 125: A useful marker in endometrial carcinoma." *Am J Obstet Gynecol* 155: 1097-1102.

- 175) Dunton CJ, Pfeifer SM, et al. (1991). "Treatment of advanced and recurrent endo-metrial cancer with cisplatin, doxorubicin and cyclophosphamide." *Gynecol Oncol* 41: 113-116.

- 176) Dvorak O, (1971). "Cytembena treatment of advanced gynecological carcinomas." *Neoplasma* 18: 461-464.

- 177) Eddy WA, (1978). "Endometrial carcinoma in Stein-Leventhal syndrome treated with hydroxyprogesterone caproate." *Am J Obstet Gynecol* 131(5): 581-582.

- 178) Edmonson JH, Krook JE, et al. (1986). "Ineffectiveness of Tamoxifen in advanced endometrial carcinoma after failure of progestin treatment." *Cancer Treat Rep* 70(8): 1019-1020.

- 179) Edmonson JH, Krook JE, et al. (1987). "Randomized phase II studies of cisplatin and a combination of cyclophosphamide-doxorubicin- cisplatin (CAP) in patients with progestin-refractory advanced endometrial carcinoma." *Gynecol Oncol* 28: 20-24.
- 180) Edmonson JH, McCormack GM, et al. (1989). "Cyclophosphamide-cisplatin versus cyclophosphamide-carboplatin in stage III-IV ovarian carcinoma: a comparison of equally myelosuppressive regimens." *J Natl Cancer Inst* 81(19): 1500-1504.
- 181) Ehrlich CE, Young PCM, et al. (1988) "Steroid receptors and clinical outcome in patients with adenocarcinoma of the endometrium"
Am J Obstet Gynecol 158: 796-807.
- 182) Einzig AJ, Wiernick PH, et al. (1992). "Phase II study and long-term follow-up of patients treated with taxol for advanced adenocarcinoma of the ovary." *J Clin Oncol* 11: 1748-1753.
- 183) Eisenhauer EA and Vermorken JB, (1998). "The taxoids. Comparative clinical pharmacology and therapeutic potential." *Drugs* 55(1): 5-30.
- 184) Elit L and Hirte H, (2000). "Novel strategies for systemic treatment of endometrial cancer." *Expert Opin Investig Drugs* 9(12): 2831-2853.
- 185) Elit L and Hirte H, (2002). "Current status and future innovations of hormonal agents, chemotherapy and investigational agents in endometrial cancer." *Curr Opin Obstet Gynecol* 14: 67-73.
- 186) Elliott D, Green D, et al. (1994). "The efficacy of postoperative vaginal irradiation in preventing vaginal recurrence in endometrial cancer." *Int J Gynecol Cancer* 4: 84-93.

- 187) Eltabbakh GH, Piver MS, et al. (1997). "Excellent long-term survival and absence of vaginal recurrences in 332 patients with low-risk stage I endometrial adenocarcinoma treated with hysterectomy and vaginal brachytherapy without formal staging lymphnode sampling: report of a prospective trial." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 38(2): 373-380.
- 188) Eltabbakh GH, Moody J, et al. (1999). "The combination paclitaxel, carboplatin and megestrol acetate is effective in women with recurrent uterine papillary serous adenocarcinoma." *Eur J Gynaec Oncol* 20(1): 18-19.
- 189) Emons G, Meden H, et al. (1999). "Hormontherapie des Endometriumkarzinoms und seiner Präkanzerosen." *Onkologe* 5: 417-421.
- 190) Emons G and Heyl W, (2000). "Hormonal treatment of endometrial cancer." *J Cancer Res Clin Oncol* 126: 619-623.
- 191) Emons G and Kühnle H, (2000). Docetaxel bei Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Endometriumkarzinom.
- 192) Emons G, (2002). An open, non-randomised multicentre phase II study to assess the efficacy and tolerability of a 250 mg monthly dose of i.m. applied Fulvestrant for the treatment of recurrent or metastatic endometrial carcinoma: 1-42.
- 193) Engblom P, Rantanen V, et al. (1999). "Additive and supraadditive cytotoxicity of cisplatin-taxane combinations in ovarian carcinoma cell-lines." *Br J Cancer* 79(2): 286-292.
- 194) Engeler V, (1971). "Gestagenbehandlung beim metastasierenden Korpuskarzinom" *Schweiz Med Wschr* 101: 1906-1909.
- 195) Fanning J and Piver MS, (1991). "Serial CA 125 levels during chemotherapy for metastatic or recurrent endometrial cancer." *Obstet Gynecol* 77: 278-280.

- 196) Faught W, Krepart GV, et al. (1994). "Should selective paraaortic lymphadenectomy be part of surgical staging for endometrial cancer?" *Gynecol Oncol* 55: 51-55.
- 197) Faught W, Fung MFK, et al. (1998). "Microscopic surgical stage IIIc endometrioid adenocarcinoma of the endometrium: Implications for bimodal adjuvant therapy." *Int J Gynecol Cancer* 8: 41-45.
- 198) Fearon ER and Vogelstein BA, (1990). "A genetic model for colorectal tumorigenesis." *Cell* 61: 759-767.
- 199) Fechner RE and Kaufmann RH, (1974). "Endometrial adenocarcinoma in Stein-Leventhal syndrome." *Cancer* 34: 444-452.
- 200) Fehr MK, Wight E, et al. (1999). "Stellenwert der Chemotherapie in der Behandlung des Endometriumkarzinoms." *Gynäkol Geburtshilfliche Rundsch* 39: 110-120.
- 201) Finkler NJ and Holloway RW, (2002). "A phase I/II trial of weekly topotecan in the treatment of advanced, recurrent or metastatic endometrial carcinoma." *Proc Am Soc Clin Oncol* 21: 171 b, abstract 2504.
- 202) Finn WF, (1950). "Time, site and treatment of recurrences of endometrial carcinoma." *Am J Obstet Gynecol* 60: 773-782.
- 203) Fiorica JV, (2002). "Update on the treatment of cervical and uterine carcinoma: focus on topotecan." *Oncologist* 7 (supl 5): 36-45.
- 204) Fisher B, Constantino JP, et al. (1994). "Endometrial cancer in tamoxifen-treated breast cancer patients: findings from the NSABP." *J Natl Cancer Inst* 86: 527-537.

- 205) Fitzgerald G and Rosenthal S, (1985). "Uterine papillary serous carcinoma: Complete response to combination chemotherapy." *Cancer* 56(10): 1023-1024.
- 206) Fleming GF, Fowler JM, et al. (1998). "Phase I trial of escalating doses of pacli-taxel (TAX) combined with fixed doses of cisplatin (CIS) and doxorubicin (DOX) in patients with advanced gynecologic malignancies: A GOG trial." *Proc Am Soc Clin Oncol* 17: 361a.
- 207) Fleming GF, (1999). "Systemic therapy for advanced or recurrent endometrial carcinoma." *Curr Oncol Rep* 1(1): 47-53.
- 208) Fleming GF, Brunetto VL, et al. (2000). "Randomized trial of doxorubicin plus cisplatin versus doxorubicin plus paclitaxel plus granulocyte colony-stimulating factor in patients with advanced or recurrent endometrial cancer. A report on GOG protocol 163." *Proc Am Soc Clin Oncol* 19: 379a.
- 209) Fleming GF, Fowler JM, et al. (2001). "Phase I trial of escalating doses of pacli-taxel combined with fixed doses of cisplatin and doxorubicin in advanced endometrial cancer and other gynecologic malignancies: A GOG study." *J Clin Oncol* 19: 1021-1029.
- 210) Fossati R, Confalonieri C, et al. (1998). "Cytotoxic and hormonal treatment for metastatic breast cancer: a systematic review of published randomized trials involving 31510 women." *J Clin Oncol* 16: 3439-3460.
- 211) Fountain KS and Malkasian GD, (1981). "Radioactive colloidal gold in the treat-ment of endometrial cancer." *Cancer* 47: 2430-2432.
- 212) Fournier L, Kubli F, et al. (1981). "Hochdosierte Gestagen Langzeittherapie beim Korpuserkarzinom: Einfluß auf die Überlebenszeit." *Geburtsh.und Frauenheilk.* 41: 266-269

- 213) Fracasso PM, Tan BR, et al. (2002). "A phase I study of pegylated liposomal doxorubicin and docetaxel in patients with advanced malignancies." *Proc Am Soc Clin Oncol* 21, 80b: abstract 2131.
- 214) Frick HC, (1965). "Progestational drugs in the management of endometrial cancer." *Metabolism* 14(3): 348-355.
- 215) Frick HC, Atchoo N, et al. (1965). "The efficacy of chemotherapeutic agents in the management of disseminated gynecological cancer." *Am J Obstet Gynecol* 93: 1112-1113.
- 216) Frigerio L, Mangili G, et al. (2001). "Concomitant radiotherapy and paclitaxel for high risk endometrial cancer: first feasibility study." *Gynecol Oncol* 81: 53-57.
- 217) Fujimoto J, Hirose R, et al. (1998). "Estrogen dependency in uterine endometrial cancers." *Oncology* 5(suppl 1): 53-59.
- 218) Fujimura H, Kikkawa F, et al. (2000). "Adjuvant chemotherapy including cisplatin in endometrial carcinoma." *Gynecol Obstet Invest* 50(2): 127-132.
- 219) Fujiwaki R, Takahashi K, et al. (1997). "Decrease in tumor volume and histologic response to intraarterial neoadjuvant chemotherapy in patients with cervical and endometrial adenocarcinoma." *Gynecol Oncol* 65: 258-264.
- 220) Fung MFK, Krepart GV, et al. (1991). "Treatment of recurrent and metastatic adenocarcinoma of the endometrium with cisplatin, doxorubicin, cyclophosphamide and medroxyprogesterone acetate." *Obstet Gynecol* 78: 1033-1038.

- 221) Gadducci A, Romanini A, et al. (1999). "Combination of cisplatin, epirubicin and cyclophosphamide (PEC regimen) in advanced or recurrent endometrial cancer: A retrospective clinical study." *Anticancer Res* 19: 2253-2256.
- 222) Gadducci A and Genazzani AR, (1999). "Endocrine therapy for gynecological cancer." *Gynecol Endocrinol* 13(6): 441-456.
- 223) Gadducci A, Cosio S, et al. (2000). "An intensive follow-up does not change survival of patients with clinical stage I endometrial cancer." *Anticancer Res* 20(3B): 1977-1984.
- 224) Gallagher CJ, Oliver RTD, et al. (1991). "A new treatment for endometrial cancer with gonadotropin releasing hormone analogue." *Br J Obstet Gynaecol* 98: 1037-1041.
- 225) Gasparini G, Dal Fior S, et al. (1991). "Weekly epirubicin versus doxorubicin as second line therapy in advanced breast cancer." *Am J Clin Oncol* 14(1): 38-44.
- 226) Gebbia V, Testa A, et al. (2001). "Cisplatin and Vinorelbin in advanced and/or metastatic adenocarcinoma of the endometrium: a new highly active chemotherapeutic regimen." *Ann Oncol* 12(6): 767-772.
- 227) Geels P, Eisenhauer E, et al. (2000). "Palliative effect of chemotherapy: Objective tumor response is associated with symptom improvement in patients with metastatic breast cancer." *J Clin Oncol* 18: 2395-2405.
- 228) Gehrig PA, van Le L, et al. (1999). "Estrogen receptor status, determined by immuno-histochemistry, as a predictor of the recurrence of stage I endometrial carcinoma." *Cancer* 86(10): 2083-2089.

- 229) Geisler HE, (1973). "The use of megestrol acetate in the treatment of advanced malignant lesions of the endometrium." *Gynecol Oncol* 1: 340-344.
- 230) Genvresse I, Lange C, et al. (2001). "Tolerability of the cytoprotective agent amifostine in elderly patients receiving chemotherapy: a comparative study." *Anti-Cancer Drugs* 12(4): 345-349.
- 231) Gerharz CD, (1999). Wachstum und Metastasierung maligner Tumoren: zellbio-logische und molekulare Grundlagen. Allgemeine gynäkologische Onkologie. H. G. Bender. München - Wien - Baltimore, Urban & Schwarzenberg: 16-32.
- 232) Gerszten K, Faul C, et al. (1999). "Pathologic stage III endometrial cancer treated with adjuvant radiation therapy." *Int J Gynecol Cancer* 9: 243-246.
- 233) Gitsch G, Friedlander ML, et al. (1995). "Uterine papillary serous carcinoma: A clinical study." *Cancer* 75: 2239-2243.
- 234) Gitsch G, Hanz E, et al. (1995). "Endometrial cancer in premenopausal women 45 years and younger." *Obstet Gynecol* 85: 504-508.
- 235) Glatthaar E, (1971). "Zur Spezifität der Progestagentherapie beim metastasierenden Endometriumkarzinom." *Schweiz Z Gynäk Geburtsh* 2: 387-392.
- 236) Goff BA, Goodman A, et al. (1994). "Surgical stage IV endometrial carcinoma: A study of 47 cases." *Gynecol Oncol* 52: 237-240.
- 237) Goff BA, Kato D, et al. (1994). "Uterine papillary serous carcinoma: patterns of metastatic spread." *Gynecol Oncol* 54: 264-268.
- 238) Govan ADT, Macfarlane PS, et al. (1993). Erkrankungen des Corpus uteri. Spezielle Pathologie. S. Verlag. Berlin, Heidelberg: 465-469.

- 239) Green JB, Green S, et al. (1990). "Carboplatin therapy in advanced endometrial cancer." *Obstet Gynecol* 75: 696-700.
- 240) Green JB, Green S, et al. (1991). "Etoposide in advanced endometrial cancer: An ineffective and potentially toxic therapy. A Southwest Oncology Group study." *Invest New Drugs* 9: 191-193.
- 241) Greenblatt RB, Gambrell RD, et al. (1982). "The protective role of progesterone in the prevention of endometrial cancer." *Pathol Res Pract* 174: 297-318.
- 242) Greer BE and Hamberger AD, (1983). "Treatment of intraperitoneal metastatic adenocarcinoma of the endometrium by the whole-abdomen moving-strip technique and pelvic boost irradiation." *Gynecol Oncol* 16: 365-373.
- 243) Greven KM, Curran WC, et al. (1989). "Analysis of failure patterns in stage III endo-metrial carcinoma and therapeutic implications." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 17: 35-39.
- 244) Greven KM, Randall M, et al. (1990). "Patterns of failure in patients with stage I, grade III carcinoma of the endometrium." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 19: 529-534.
- 245) Greven KM, Lanciano RM, et al. (1991). "Analysis of complications in patients with endometrial carcinoma receiving adjuvant irradiation." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 21: 919-923.
- 246) Greven KM, Lanciano RM, et al. (1993). "Pathologic stage III endometrial carcinoma: Prognostic factors and patterns of recurrence." *Cancer* 71: 3697-3702.

- 247) Greven KM and Corn BW, (1997). "Endometrial cancer."
Curr Probl Cancer 21(2): 65-127.
- 248) Greven KM, D'Agostino R, et al. (1998). "Is there a role for a brachytherapy vaginal cuff boost in the adjuvant management of patients with uterine-confined endometrial cancer?" Int J Radiat Oncol Biol Phys 42(1): 101-104.
- 249) Greven KM, (2000). "Tailoring radiation to the extent of disease for uterine-con-fined endometrial cancer." Semin Radiat Oncol: 29-35.
- 250) Grice J, Ek M, et al. (1998). "Uterine papillary serous carcinoma: Evaluation of long-term survival in surgically staged patients." Gynecol Oncol 69: 69-73.
- 251) Griffiths CT, (1974). "Phase I trial of Vincristin." unpublished data: 1-3.
- 252) Grigsby PW, Perez CA, et al. (1987). "Results of therapy, analysis of failures and prognostic factors for clinical and pathologic stage III adenocarcinoma of the endometrium." Gynecol Oncol 27: 44-57.
- 253) Groesbeck HP and Cudmore JTP, (1973). "Evaluation of 5-fluorouracil in surgical practice." Am Surg 29: 683-691.
- 254) Gumbs AA, Turner BC, et al. (1996). "Postoperative high dose rate vaginal apex brachytherapy in stage I endometrial adenocarcinoma."
Int J Radiat Oncol Biol Phys 36(suppl.I): 327.
- 255) Günthert AR, Pilz S, et al. (1999). "Docetaxel is effective in the treatment of metastatic endometrial cancer." Anticancer Res 19: 3459-3462.
- 256) Hainsworth JD, Burris HA, et al. (1998). "Phase I trial docetaxel administered by weekly infusion in patients with advanced refractory cancer." J Clin Oncol 16: 2164-2168.

- 257) Hainsworth JD, Burris HA, et al. (1999). "Weekly administration of docetaxel: summary of clinical data." *Semin Oncol* 26(3, suppl.10): 19-24.
- 258) Hakes TB and Raymond V, (1987). "Phase II study of idarubicin in advanced endometrial carcinoma." *Cancer Treat Rep* 71: 535-536.
- 259) Hald I, Salimtschik M, et al. (1983). "Tamoxifen treatment of advanced endometrial carcinoma." *Eur J Gynaec Oncol* 4(2): 83-87.
- 260) Hall JB, Higgins RV, et al. (2000). "Phase II study of topotecan and cisplatin for stage III and IV or for recurrent endometrial cancer." *Proc Am Soc Clin Oncol* 19: 409a.
- 261) Hamaguchi K, Komai K, et al. (1990). "Chemotherapeutic approach to uterine papillary serous carcinoma." *Asia Oceania J Obstet Gynaecol* 16(4): 367-372.
- 262) Hamm B and Pöllinger A, (2002). "Radiologische Schnittbilddiagnostik beim Endometriumkarzinom." *Zentralbl Gynäkol* 124: 27-31.
- 263) Hancock KC, Freedman RS, et al. (1986). "Use of cisplatin, doxorubicin and cyclophosphamide to treat advanced and recurrent adenocarcinoma of the endometrium." *Cancer Treat Rep* 70: 789-791.
- 264) Hanstein B, Beckmann MW, et al. (2002). "Charakterisierung und Bedeutung verschiedener Östrogenrezeptortypen unter besonderer Berücksichtigung des Endometriumkarzinoms." *Zentralbl Gynäkol* 124: 17-19.
- 265) Haylock BJ, Murrell DS, et al. (1993). "Stage I endometrial carcinoma: the role of neoadjuvant progesterone therapy." *Clin Oncol* 5(2): 102-106.

- 266) Henderson IC, Berry D, et al. (1998). "Improved disease-free DFS and overall survival (OS) from the addition of sequential paclitaxel but not from the escalation of doxorubicin dose level in the adjuvant chemotherapy of patients with node positive primary breast cancer." *Proc Am Soc Clin Oncol* 17: 390a
- 267) Hendrickson MR, Longacre TA, et al. (1994). "Uterine papillary serous carcinoma revisited." *Gynecol Oncol* 54: 261-263.
- 268) Herzog TJ, Basil J, et al. (1997). "Traditional modes of therapy result in poor prognosis for uterine papillary serous carcinoma." *Gynecol Oncol* 64: 302, abstract 52.
- 269) Hilgers RD, Legha S, et al. (1984). "m-AMSA and adenocarcinoma of the endometrium." *Invest New Drugs* 2: 335-338.
- 270) Hilgers RD, von Hoff DD, et al. (1985). "Mitoxantrone in adenocarcinoma of the endometrium: A Southwest Oncology Group Study." *Cancer Treat Rep* 69:1329-1330.
- 271) Hill JM, Loeb E, et al. (1972). "Cis platinous dichloride therapy of various malignant diseases." *Proc Am Assoc Cancer Res* 13: 20.
- 272) Hill HA, Eley JW, et al. (1996). "Racial differences in endometrial cancer survival: the black/white cancer survival study." *Obstet Gynecol* 88(6): 919-926.
- 273) Hirahatake K, Hareyama H, et al. (1997). "A clinical and pathologic study on paraaortic lymph node metastasis in endometrial carcinoma." *J Surg Oncol* 65: 82-87.
- 274) Hirai M, Hirono M, et al. (2002). "Adjuvant chemotherapy in stage I uterine endometrial carcinoma." *Int J Gynaecol Obstet* 78(1): 37-44.

- 275) Hirsch H, Käser O, et al. (1995). Atlas der gynäkologischen Operationen. Stuttgart, Thieme.
- 276) Hoffman MS, Roberts WS, et al. (1989). "Treatment of recurrent and metastatic endometrial cancer with cisplatin, doxorubicin, cyclophosphamide and megestrol acetate." *Gynecol Oncol* 35: 75-77.
- 277) Homesley HD, Blessing JA, et al. (1986). "ICRF-159 (razoxane) in patients with advanced adenocarcinoma of the endometrium." *Am J Clin Oncol* 9(1): 15-17.
- 278) Homesley HD, (1992). "Revised 1988 International Federation of Gynecology and Obstetrics staging systems for endometrial and vulvar cancer: An assessment." *Clin Obstet Gynecol* 35: 89-96.
- 279) Homesley HD, Harry DS, et al. (1992). "Randomized comparison of cisplatin plus epirubicin or doxorubicin for advanced epithelial ovarian carcinoma." *Am J Clin Oncol* 15(2): 129-134.
- 280) Homesley HD (1996). "Management of endometrial cancer." *Am J Obstet Gynecol* 174: 529-534.
- 281) Hørding U and Hansen U, (1985). "Stage I endometrial carcinoma: A review of 140 patients primarily treated by surgery only." *Gynecol Oncol* 22: 51-58.
- 282) Horn LC, (2002). "Das Endometriumkarzinom - von der molekularen Pathogenese über die Histomorphologie zur individualisierten Therapie." *Zentralbl Gynäkol* 124: 1-2.
- 283) Horn LC and Schmidt D, (2002). "Histopathologische Basisinformation und morphologische Prognosefaktoren beim Endometriumkarzinom." *Zentralbl Gynäkol* 124: 36-44.

- 284) Hornreich G, Hiller N, et al. (1995). "Extrapelvic metastasis of endometrioid carcinoma; resistance to chemoradiation therapy - response to paclitaxel treatment." *Eur J Gynaec Oncol* 16(4): 263-267.
- 285) Hortobagyi GN, (2002). "The status of breast cancer management: challenges and opportunities." *Breast Cancer Res Treat* 75(suppl.1): S57-65.
- 286) Horton J, Begg CB, et al. (1978). "Comparison of adriamycin with cyclophosphamide in patients with advanced endometrial cancer." *Cancer Treat Rep* 62: 159-161.
- 287) Horton J, Elson P, et al. (1982). "Combination chemotherapy for advanced endometrial cancer. An evaluation of three regimens." *Cancer* 49(12): 2441-2445.
- 288) Hoskins P, Swenerton KD, et al. (2001). "Carboplatin/Paclitaxel +/- irradiation for advanced or recurrent endometrial cancer." *Proc Am Soc Clin Oncol: Abstract-Nr.* 820.
- 289) Hoskins PJ, Swenerton KD, et al. (2001) "Paclitaxel and Carboplatin alone or with Irradiation, in advanced or recurrent endometrial cancer." *J Clin Oncol* 19: 4048-4053.
- 290) Höwer S, Möslin G, et al. (2002). "Psychoonkologische Aspekte bei der Betreuung von Patientinnen im Rahmen des HNPCC-Syndroms." *Zentralbl Gynäkol* 124: 71-75.
- 291) Hreshchyshyn MM and Graham RM, (1969). "17a-Hydroxyprogesterone caproate treatment of gynecologic cancer." *Am J Obstet Gynecol* 104: 916-918.
- 292) Hrushesky WJM, (1984). "Circadian timing of cancer chemotherapy." *Science* 228: 73-75.

- 293) Huang HJ, Lai CH, et al. (1999). "Radical resection and intraoperative radiotherapy for a recurrent endometrial cancer after prolonged remission following aggressive salvage therapy: Case report." *Chang Gung Med J* 22(4): 654-659.
- 294) Hubbard TB, (1960). "The effect of adrenalectomy on adenocarcinoma of the uterus." *Cancer* 13: 1032-1034
- 295) Huntsman DG, Clement PB, et al. (1994). "Small-cell carcinoma of the endometrium. A clinicopathological study of sixteen cases." *Am J Surg Pathol* 18(4): 364-375.
- 296) Hurteloup P, (1983). "Phase II clinical evaluation of 4-epidoxorubicin." *Cancer Treat Rep* 67: 337-341.
- 297) Hustin J, (1970). "Endometrial carcinoma and synthetic progestogens: Results of intrauterine treatment." *J Obstet Gynaecol Br Com* 77: 915-921.
- 298) Imai M, Jobo T, et al. (2001). "Medroxyprogesterone acetate therapy for patients with adenocarcinoma of the endometrium who wish to preserve the uterus - usefulness and limitations." *Eur J Gynaec Oncol* 22(3): 217-220.
- 299) Ingle J, (1994). "Tamoxifen and endometrial cancer: New challenges for an old drug." *Gynecol Oncol* 55: 161-163.
- 300) Ingram SS, Rosenman J, et al. (1989). "The predictive value of progesterone receptor levels in endometrial cancer." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 17: 21-27.
- 301) Inoue Y, Obata K, et al. (1996). "The prognostic significance of vascular invasion by endometrial carcinoma." *Cancer* 78: 1447-1451.
- 302) Irvin WP, Rice LW, et al. (2002). "Advances in the management of endometrial adenocarcinoma." *J Reprod Med* 47(3): 173-190.

- 303) Itagaki T, Furusawa Y, et al. (1998). "A case report: Endometrial carcinoma response to intraperitoneal and intraarterial chemotherapy." *Gan To Kagaku Ryohu* 25(9): 1326-1329.
- 304) Jackson DV, Jobson VW, et al. (1986). "Vincristine infusion in refractory gynecologic malignancies." *Gynecol Oncol* 25(2): 212-216.
- 305) Janisch H, Michalica W, et al. (1973). "Gestagene nach primärer Strahlentherapie des Korpuserkarzinoms." *Strahlentherapie* 145(5): 518-522.
- 306) Jemal A, Thomas A, et al. (2002). "Cancer statistics." *Ca Cancer J Clin* 52: 23-47.
- 307) Jennings S, Dottino P, et al. (1993). "Adjuvant cisplatin, doxorubicin, and etoposide and pelvic radiotherapy for advanced stage or virulent histologic subtypes of endometrial cancer." *Proc Am Soc Clin Oncol* 12: 268.
- 308) Jensen EV and Jakobsen HI (1962). "Basic guides to the mechanism of estrogen action." *Recent Prog Horm Res* 18: 387-414.
- 309) Jereczek-Fossa BA, (2001). "Postoperative irradiation in endometrial cancer: still a matter of controversy." *Cancer Treat Rev* 27(1): 19-33.
- 310) Jeyarajah AR, Gallagher CJ, et al. (1996). "Long-term follow up of gonatrophin-releasing hormone analog treatment for recurrent endometrial cancer." *Gynecol Oncol* 63: 47-52.
- 311) Jolles B, (1962). "Progesterone in the treatment of advanced malignant tumors of breast, ovary and uterus." *Brit J Cancer* 16: 209-221.
- 312) Jonat W and Maass H, (1985). *Grundlagen endokriner Therapieprinzipien. Allgemeine Gynäkologische Onkologie.* H. Schmidt-Matthiesen. München - Wien - Baltimore, Urban & Schwarzenberg: 283-294.

- 313) Jonat W, (1991). Endokrine Therapie. Allgemeine Gynäkologische Onkologie. H. Schmidt-Matthiesen. München - Wien - Baltimore, Urban & Schwarzenberg: 232-241.
- 314) Jonat W, (1999). Endokrine Therapie. Allgemeine Gynäkologische Onkologie. H. Schmidt-Matthiesen. München - Wien - Baltimore, Urban & Schwarzenberg: 251-263.
- 315) Junker A and Feyerabend T, (2000). "Zytostatika- und Strahlentherapieinduzierte Übelkeit und Erbrechen." Onkologe 6: 244-253.
- 316) Kaku T, Yoshikawa H, et al. (2001). "Conservative therapy for adenocarcinoma and atypical endometrial hyperplasia of the endometrium in young women: central pathologic review and treatment outcome." Cancer Lett 167(1): 39-48.
- 317) Kamura T, Yahata H, et al. (1999). "Predicting pelvic lymph node metastasis in endometrial carcinoma." Gynecol Oncol 72: 387-391.
- 318) Kanamori Y, Kigawa J, et al. (2002). "PTEN expression is associated with prog-nosis for patients with advanced endometrial carcinoma undergoing postoperative chemotherapy." Int J Cancer 100(6): 686-689.
- 319) Kaneyasu Y, Okawa T, et al. (2003). "Stage IV B uterine endometrial cancer successfully salvaged by chemoradiotherapy and surgery." Int J Clin Oncol 8: 60-64.
- 320) Kaplan E and Meier F, (1958). "Nonparametric estimation from incomplete observations." J Am Stat Assoc 58: 457-481.
- 321) Karlstedt K, (1971). "Progesterone treatment of recurrent carcinoma of the endometrium." Acta Radiol 10: 187-192.

- 322) Karlstedt K, (1972). "Effect of progesterone on metastases and local recurrences of carcinoma of the uterine corpus." *Acta Obstet Gynecol Scand* 19: 11-12.
- 323) Kasamatsu T, Shiromizu K, et al. (1999). "Analysis of initial failure site and spread pattern in endometrial carcinoma: a japanese experience." *Int J Gynecol Cancer* 9: 470-476.
- 324) Katsumata N, Yamanaka Y, et al. (2002). "Latest information of therapeutic approach for endometrial cancer." *Gan To Kagaku Ryohu* 29(8): 1371-1376.
- 325) Katz LA, Andrews SJ, et al. (2001). "Survival after multimodality treatment for stage IIIC endometrial cancer." *Am J Obstet Gynecol* 184(6): 1071-1073.
- 326) Kaufmann M, (1990). "A randomized controlled study of adjuvant tamoxifen versus medroxyprogesteroneacetate in endometrial cancer FIGO I." *International Conference on the adjuvant Therapy of Cancer*.
- 327) Kauppila A, Jänne O, et al. (1980). "Treatment of advanced endometrial adenocarcinoma with a combined cytotoxic therapy." *Cancer* 46(10): 2162-2167.
- 328) Kauppila A and Friberg LG, (1981). "Hormonal and cytotoxic chemotherapy for endometrial carcinoma." *Acta Obstet Gynecol Scand* 101: 59-64.
- 329) Kauppila A and Vikho RK, (1981). "Endometrial carcinoma insensitive to progestin and cytotoxic chemotherapy may respond to tamoxifen." *Acta Obstet Gynecol Scand* 60(6): 589-590.
- 330) Kauppila A, Grönroos M, et al. (1982). "Clinical outcome in endometrial cancer." *Obstet Gynecol* 60(4): 473-480.

- 331) Kauppila A, Grönroos M, et al. (1983). "Adjuvant progestin therapy in endometrial carcinoma." *Prog Cancer Res Ther* 25: 219-221.
- 332) Kauppila A, (1984). "Progestin therapy of endometrial, breast and ovarian carcinoma." *Acta Obstet Gynecol Scand* 63(5): 441-450.
- 333) Kauppila A, Isotalo HE, et al. (1986). "Prediction of clinical outcome with estrogen and progestin receptor concentration and their relationship to clinical and histopathological variables in endometrial cancer." *Cancer res* 46(10): 5380-5384.
- 334) Kavanagh JJ, Saul PB, et al. (1987). "A trial of continuous-infusion vinblastine in refractory endometrial adenocarcinoma." *Gynecol Oncol* 26: 236-239.
- 335) Kavanagh JJ and Kudelka AP, (1993). "Systemic therapy for gynecologic cancer." *Curr Opin Oncol* 5: 891-899.
- 336) Kelley RM and Baker WH, (1960). "Effects of 17-alpha-hydroxyprogesteronecaproate on metastatic cancer." *Nat Cancer Inst Monogr* 9: 235.
- 337) Kelley RM and Baker WH, (1961). "Progestational agents in the treatment of carcinoma of the endometrium." *New Eng J Med* 264: 216-222.
- 338) Kelley RM and Baker TR, (1965). "Role of progesterone in human endometrial cancer." *Cancer res* 25(7): 1190-1192.
- 339) Kelly TM and Frick HC, (1962). "The treatment of gynecological cancer with cytoxan." *Bull Sloane Hosp Women* 7: 52-54.
- 340) Kempson RL and Pokorny GE, (1968). "Adenocarcinoma of the endometrium in women aged forty and younger." *Cancer* 21: 650-662.

- 341) Kennedy BJ, (1963). "A progestogen for treatment of advanced endometrial cancer." J Am Med Ass 184: 758-761.
- 342) Kennedy BJ, (1968) "Progestogens in the treatment of carcinoma of the endometrium" Surg Gynec Obstet 127(1): 103-114.
- 343) Kennedy AS, DeMars LR, et al. (1995). "Primary squamous cell carcinoma of the endometrium: A first report of adjuvant chemoradiation." Gynecol Oncol 59: 117-123.
- 344) Khalifa MA, Mannel RS, et al. (1994). "Expression of EGFR, HER-2/neu, p53 and PCNA in endometrioid, serous papillary and clear cell endometrial adenocarcinoma." Gynecol Oncol 53: 84-92.
- 345) Kilgore LC, Partridge EE, et al. (1995). "Adenocarcinoma of the endometrium: Survival comparisons of patients with and without pelvic node sampling." Gynecol Oncol 56: 29-33.
- 346) Kim YB, Holschneider CH, et al. (1997). "Progestin alone as primary treatment of endometrial carcinoma in premenopausal women." Cancer 79: 320-327.
- 347) Kimmig R, Strowitzki T, et al. (1995). "Case report: Conservative treatment of endometrial cancer permitting subsequent triplet pregnancy." Gynecol Oncol 58: 255-257.
- 348) Kimmig R and Kürzl R, (2000). Stadieneinteilung der Malignome des Corpus uteri. Malignome des Corpus uteri. T. München. München, W.Zuckschwerdt: 21-22.
- 349) Kimmig R and Hillemanns P, (2000). Behandlung der Endometriumhyperplasien. Malignome des Corpus uteri. T. München. München, W.Zuckschwerdt: 27-28.

- 350) Kimmig R and Hillemanns P, (2000). Fertilitätserhaltende Therapie des invasiven Endometriumkarzinoms. Malignome des Corpus uteri. T. München. München, W.Zuckschwerdt: 29-30.
- 351) Kistner RW, (1961). "Observations on use of 17-a-hydroxyprogesterone caproate on primary and metastatic endometrial carcinoma." Surg Forum 12: 424-426.
- 352) Kistner RW, Griffiths CT, et al. (1965). "Use of progestational agents in the management of endometrial cancer." Cancer 18(12): 1563-1579.
- 353) Kistner RW and Griffiths CT (1968). "Use of progestational agents in the management of metastatic carcinoma of the endometrium." Clin Obstet Gynecol 11(2): 439-456.
- 354) Kistner RW, (1971). "The use of progestational agents in the management of hyperplasia, carcinoma in situ and disseminated cancer of the endometrium." J Am Osteopath Assoc 70(12): 1324.
- 355) Kleine W, Fuchs A, et al. (1982). "Östrogen- und Progesteronrezeptoren beim Korpuserkarzinom und ihre klinische Bedeutung." Geburtsh.und Frauenheilk. 42(12): 884-887.
- 356) Kleine W, Meerpohl HG, et al. (1991). Therapie des Endometriumkarzinoms. Berlin, Heidelberg.
- 357) Klijn J, (2000). "Multicentre phase II study of the selective estrogen receptor modulator (SERM) Ly 353381 in advanced or recurrent endometrial cancer – objective responses in progestagen sensitive patients." Proc Am Soc Clin Oncol 19: 386a.
- 358) Kline RC, Freedman RS, et al. (1987). "Treatment of recurrent or metastatic poorly differentiated adenocarcinoma of the endometrium with tamoxifen and medroxyprogesterone acetate." Cancer Treat Rep 71: 327-328.

- 359) Kneale BLG and Evans J, (1969). "Progestogen therapy for advanced carcinoma of the endometrium." *Med J Aust* 56(2): 1101-1104.
- 360) Kneale BLG, (1986). "Adjunctive and therapeutic progestins in endometrial cancer." *Clin Obstet Gynecol* 13(4): 789-809.
- 361) Knörr K, Knörr-Gärtner H, et al. (1989). *Gutartige und bösartige Neubildungen des weiblichen Genitale. Geburtshilfe und Gynäkologie*. S. Verlag. Berlin, Heidelberg, New York: 698-707.
- 362) Kobayashi K and Schilsky RL, (1988). "Update on biochemical modulation of chemotherapeutic agents." *Oncology* 61: 99.
- 363) Köchli OR, Sevin BU, et al. (1996). *Uterine corpus. Multimodality therapy in gynecologic oncology*. B. U. Sevin and P. G. Knapstein. Stuttgart, Thieme.
- 364) Kodama S, (1996). "Multivariate analysis of prognostic factors in patients with endometrial cancer." *Int J Gynaecol Obstet* 53(1): 23-30.
- 365) Kodama J, Yoshinouchi M, et al. (1997). "Advanced endometrial cancer detected at 7 months after childbirth." *Gynecol Oncol* 64: 501-506.
- 366) Kohler MF, Carney P, et al. (1997). "p53 overexpression in advanced-stage endometrial adenocarcinoma." *Am J Obstet Gynecol* 175(5): 1246-1252.
- 367) Kohorn EJ, (1976) "Gestagens and endometrial cancer." *Gynecol Oncol* 4(4):398-411
- 368) Kolben M and Höß C, (2000). *Operative Therapie des Endometriumkarzinoms. Malignome des Corpus uteri*. T. München. München, W.Zuckschwerdt: 31-36.

- 369) König M, Fersis N, et al. (2000). "Endoskopisches Sentinel-Node (ESN)-Verfahren zum laparoskopisch assistierten Staging des Endometriumkarzinoms." *Geburtsh.und Frauenheilk.* 60: 187-190.
- 370) Koretz MM, Ballon SC, et al. (1980). "Platinum, adriamycin and cyclophosphamide (PAC) chemotherapy in advanced endometrial adenocarcinoma." *Proc Am Assoc Cancer Res* 21: 195.
- 371) Kottmeier HL, (1962). "Erfahrungen mit Progesteron in Fällen von Korpuserkarzinom." *Geburtsh.und Frauenheilk.* 10: 1070-1072.
- 372) Kowalczyk CL, Malone J, et al. (1999). "Well-differentiated endometrial adenocarcinoma in an infertility patient with later conception. A case report." *J Reprod Med* 44(1): 57-60.
- 373) Krauß T, Huschmand H, et al. (2002). "Hormon- und Chemotherapie beim Endometriumkarzinom." *Zentralbl Gynäkol* 124: 45-50.
- 374) Kreuzer G and Boquoi E, (1970). "Die Gestagenbehandlung der Endometriumkarzinome." *Dtsch Med Wochenschr* 95(37): 1864-1869.
- 375) Kucera H, Gerstner G, et al. (1979). "High dose gestagen therapy following primary radiation therapy of endometrial carcinoma." *Wien Med Wochenschr* 129(14): 395-399.
- 376) Kucera H, Vavra N, et al. (1990). "Zum Wert der alleinigen Bestrahlung des allgemein inoperablen Endometriumkarzinoms mittels High-Dose-Rate-Iridium-192." *Geburtsh.und Frauenheilk.* 50: 610-613.
- 377) Kucera H, Vavra N, et al. (1990). "Benefit of external irradiation in pathologic stage I endometrial carcinoma: A prospective clinical trial of 605 patients who received postoperative vaginal irradiation and additional pelvic irradiation in the presence of unfavorable prognostic factors." *Gynecol Oncol* 38: 99-104.

- 378) Kucera H and Vavra N, (1991). "Ein Risiko-Score für das operierte Endometriumkarzinom und seine Bedeutung für die adjuvante Strahlentherapie." Geburtsh.und Frauenheilk. 51: 798-805.
- 379) Kudelka AP, Freedman RS, et al. (1993). "Metastatic adenocarcinoma of the endometrium treated with 13-cis-retinoic acid plus interferon-alpha." Anti-Cancer Drugs 4 (3): 335-337.
- 380) Kullander S, (1992). "Treatment of endometrial cancer with GnRH analogs." Rec Res Cancer Res 124: 69-73.
- 381) Kürzl R, (2000). Früherkennung der Malignome des Corpus uteri. Malignome des Corpus uteri. T. München. München, W.Zuckschwerdt: 9-11.
- 382) Kürzl R and Heuck A, (2000). Prätherapeutische Diagnostik der Malignome des Corpus uteri. Malignome des Corpus uteri. München, W.Zuckschwerdt: 12-15.
- 383) La Vecchia C, Franceschi I, et al. (1981). "Tamoxifen in advanced endometrial cancers resistant to progestagens." Twelfth Int. Congress of chemotherapy: Florenz
- 384) Lackman FD and Craighead PS, (2003). "Therapeutic dilemmas in the management of uterine papillary serous carcinoma." Curr Treat Options Oncol 4(2): 99-104.
- 385) Lai CH, Hsueh S, et al. (1994). "Successful pregnancy after tamoxifen and megestrol acetate therapy for endometrial carcinoma." Br J Obstet Gynaecol 101: 547-549.
- 386) Lampe B, Kürzl R, et al. (1994). "Prognostic factors that predict pelvic lymph node metastasis from endometrial carcinoma." Cancer 74: 2502-2508.

- 387) Lanciano RM and Greven KM, (1995). "Adjuvant treatment for endometrial cancer: Who needs it?" *Gynecol Oncol* 57: 135-137.
- 388) Landis SH, Murray T, et al. (1998). "Cancer statistics." *Ca Cancer J Clin* 48: 6-29.
- 389) Larson DM, Broste SK, et al. (1998). "Surgery without radiation for primary treatment of endometrial cancer." *Obstet Gynecol* 91: 355-359.
- 390) Launois R, Reboul-Marty J, et al. (1996). "A cost-utility analysis of second-line chemotherapy in metastatic breast cancer. Docetaxel vs. paclitaxel versus vinorelbine." *Pharmacoeconomics* 10(5): 504-521.
- 391) Lawton F, (1997). "The management of endometrial cancer." *Br J Obstet Gynaecol* 104: 127-134.
- 392) Lax SF and Kurman RJ, (1997). "A dualistic model for endometrial carcinogenesis based on immunohistochemical and molecular genetic analysis." *Verh Dtsch Ges Pathol* 81: 228-232.
- 393) Lax SF, (2002). "Molekulare Pathogenese des Endometriumkarzinoms auf Basis eines dualistischen Modells." *Zentralbl Gynäkol* 124(10-16).
- 394) Le TD, Yamada SD, et al. (1999). "Complete response of a stage IV uterine papillary serous carcinoma to neoadjuvant chemotherapy with taxol and carboplatin." *Gynecol Oncol* 73: 461-463.
- 395) Lee KR and Scully RE, (1989). "Complex endometrial hyperplasia and carcinoma in adolescents and young women 15 to 20 years of age." *Int J Gynecol Pathol* 8: 201-213.
- 396) Lellouche D, Gairard B, et al. (1987). "Hormone therapy and chemotherapy of endometrial cancer." *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 16(6): 773-780.

- 397) Lentz SS, (1994). "Advanced and recurrent endometrial carcinoma: Hormonal therapy." *Semin Oncol* 21: 100-106.
- 398) Lentz SS, Brady MF, et al. (1996). "High dose megestrol acetate in advanced or recurrent endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study." *J Clin Oncol* 14: 357-361.
- 399) Lentz SS, (1998). "Endocrine therapy of endometrial cancer." *Cancer Treat Res* 94: 89-106.
- 400) Leo L, Arduino S, et al. (1996). "Endometrial carcinoma in women 45 years of age or younger." *Eur J Gynaecol Oncol* 17(5): 403-405.
- 401) Levenback C, Burke TW, et al. (1992) "Uterine papillary serous carcinoma (UPSC) treated with cisplatin, doxorubicin and cyclophosphamide (PAC)." *Gynecol Oncol* 46: 317-321.
- 402) Levin L and Hryniuk W, (1987). "The application of dose intensity to problems in chemotherapy of ovarian and endometrial cancer." *Semin Oncol* 14(4) suppl 4: 12-19.
- 403) Levine DA and Hoskins WJ, (2002). "Update in the management of endometrial cancer." *Cancer J* 8,suppl.1: S31-S40.
- 404) Lewis GC, Nadler SH, et al. (1967). "Adjuvant chemotherapy for cancer of the corpus uteri. Preliminary report." *Obstet Gynecol* 29(6): 797-802.
- 405) Lewis GC, Slack NH, et al. (1974). "Adjuvant progestogen therapy in the primary definitive treatment of endometrial cancer." *Gynecol Oncol* 2(2-3): 368-376.

- 406) Lhommé C, Vennin P, et al. (1998). "A multicenter phase II study with triptorelin (sustained-release LHRH agonist) in advanced or recurrent endometrial carcinoma: A French Anticancer Federation study." *Gynecol Oncol* 75: 187-193.

- 407) Limper A and Rauthe G, (2000). Nachsorge bei Malignomen des Corpus uteri. *Malignome des Corpus uteri. T. München. München, W.Zuckschwerdt*: 57-70.

- 408) Lincoln S, Blessing JA, et al. (2003). "Activity of paclitaxel as second-line chemotherapy in endometrial carcinoma." *Gynecol Oncol* 88 (3): 277-281.

- 409) Lindahl B, Alm P, et al. (1989). "Prognostic value of steroid receptor concentration and flow cytometrical DNA measurements in stage I-II endometrial carcinoma." *Acta Oncol* 28: 595-599.

- 410) Lindner H, Lukas P, et al. (2000). Radioonkologische Behandlung der Malignome des Corpus uteri. *Malignome des Corpus uteri. T. München. München, W.Zuckschwerdt*: 39-46.

- 411) Lissoni A, Zanetta G, et al. (1996). "Phase II study of paclitaxel as salvage treatment in advanced endometrial cancer." *Ann Oncol* 7: 861-863.

- 412) Lissoni A, Gabriele A, et al. (1997). "Cisplatin-,epirubicin- and paclitaxel-containing chemotherapy in uterine adenocarcinoma." *Ann Oncol* 8: 969-972.

- 413) Litschgi M and Glatthaar E, (1977). "Kasuistischer Beitrag zur Gestagen-Therapie beim metastasierenden Korpuskarzinom." *Geburtsh.und Frauenheilk.* 37(10): 873-875.

- 414) Lloyd RE, Jones SE, et al. (1976). "Combination chemotherapy with adriamycin (NSC-123127) and cyclophosphamide (NSC-26271) for solid tumors: A phase II trial." *Cancer Treat Rep* 60(1): 77-83.

- 415) Loeffler JS, Rosen EM, et al. (1988). "Whole abdominal irradiation for tumors of the uterine corpus." *Cancer* 61: 1332-1335.
- 416) Long HJ, Pfeifle DM, et al. (1988). "Phase II evaluation of carboplatin in advanced endometrial carcinoma." *Natl Cancer Inst* 80: 276-278.
- 417) Long HJ, Langdon RM, et al. (1991). "Phase II trial of methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin (MVAC) in women with advanced endometrial carcinoma." *Proc Am Soc Clin Oncol* 10: 184.
- 418) Long HJ, Langdon RM, et al. (1995). "Phase II trial of methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin in advanced/recurrent endometrial carcinoma." *Gynecol Onc* 58: 240-243.
- 419) Long HJ, Nelimark RA, et al. (1995). "Comparison of methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin (MVAC) vs doxorubicin and cisplatin (AC) in advanced endometrial carcinoma." *Proc Am Soc Clin Oncol* 14: 282.
- 420) Löning T, Reusch U, et al. (1999). "Algorithmus der Klinik und Pathologie des Endometriumkarzinoms." *Pathologe* 20: 63-71.
- 421) Loo RV, Vaitkevicius VK, et al. (1967). "Phase I trial of porfiromycin." *Cancer Chemother Rep* 50: 497-502.
- 422) Look KY, (1996). "Rating the chemotherapy options for advanced uterine adenocarcinoma." *Medscape Womens Health* 1(12): 2.
- 423) Lovecchio JL, Averette HE, et al. (1984). "Treatment of advanced or recurrent endometrial adenocarcinoma with cyclophosphamide, doxorubicin, cisplatin and megestrol acetate." *Obstet Gynecol* 63(4): 557-560.

- 424) Lukes AS, Kohler MF, et al. (1994). "Multivariate analysis of DNA ploidy, p53 and HER-2/neu as prognostic factors in endometrial cancer." *Cancer* 73: 2380-2385.
- 425) Lurain JR and Sciarra JJ, (1994). Hormonal and nonhormonal chemotherapy of endometrial carcinoma. *Gynecology and Obstetrics*: 1-22.
- 426) Luukkainen T and Karjalainen O, (1970). "Combination of progestogen therapy with the conventional treatment of endometrial carcinoma." *Bull Schweiz Akad Med Wiss* 25(4-6): 581-585.
- 427) Lynch HT, Cavalieri RJ, et al. (1991). "Gynecologic cancer clues to Lynch-Syndrom-II diagnosis: A family report." *Gynecol Oncol* 44: 198-203.
- 428) MacDonald RR, Thorogood J, et al. (1988). "A randomized trial of progestogens in the primary treatment of endometrial carcinoma." *Br J Obstet Gynaecol* 95: 166-174.
- 429) Maggino T, Romagnolo C, et al. (1999). "An analysis of approaches to the management of endometrial cancer in North America: A CTF-study." *Gynecol Oncol* 68: 274-279.
- 430) Malingré MM, Terwogt JM, et al. (2000). "Phase I and pharmacokinetic study of oral paclitaxel." *J Clin Oncol* 18: 2468-2475.
- 431) Malkasian GD, Decker DG, et al. (1968). "Observation on gynecologic malignancies treated with 5-fluorouracil" *Am J Obstet Gynecol* 100: 1012-1013.
- 432) Malkasian GD, Decker DG, et al. (1971). "Progestogen treatment of recurrent endometrial carcinoma." *Am J Obstet Gynecol* 110: 15-21.
- 433) Malkasian GD, Decker DG, et al. (1974). "Evaluation of 6,17-dimethyl-6-dehydropregesterone for treatment of recurrent and metastatic gynecologic malignancy." *Am J Obstet Gynecol* 118: 461-465.

- 434) Malkasian GD and Decker DG, (1978). "Adjuvant progesteron therapy for stage 1 endometrial carcinoma." *Int J Gynecol Obstet* 17: 48-49.
- 435) Mallipeddi P, Kapp DS, et al. (1993). "Long-term survival with adjuvant whole abdominopelvic irradiation for uterine papillary serous carcinoma." *Cancer* 71: 3076-3081.
- 436) Maluf FC and Spiggs D, (2002). "Anthracyclines in the treatment of gynecologic malignancies." *Gynecol Oncol* 85(1): 18-31.
- 437) Malviya VK, Liu PY, et al. (1994). "Phase II trial of amonafide in patients with advanced metastatic or recurrent endometrial adenocarcinoma." *Am J Clin Oncol* 17(1): 37-40.
- 438) Malviya VK, Liu PY, et al. (1996). "A phase II trial of piroxantrone in endometrial cancer: Southwest Oncology Group studa 8918." *Anti-Cancer Drugs* 7: 527-530.
- 439) Mandell LR, Nori D, et al. (1985). "Recurrent stage I endometrial carcinoma: Results of treatment and prognostic factors." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 11: 1103-1109.
- 440) Mandell LR, Nori D, et al. (1985). "Postoperative vaginal radiation in endometrial cancer using a remote afterloading technique." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 11: 473-478.
- 441) Mariani A, Webb MJ, et al. (2002). "Assessment of prognostic factors in stage III A endometrial cancer." *Gynecol Oncol* 86(1): 38-44.
- 442) Maring BD, Burke TW, et al. (1995). "Staging laparotomy for endometrial carci-noma: Assessment of peritoneal spread." *Gynecol Oncol* 56: 34-38.

- 443) Markman M, Weiss R, et al. (1985). "The intraoperative intraperitoneal administration of cisplatin." *Cancer Drug Deliv* 2(2): 87-90.
- 444) Markman M, Kennedy A, et al. (1997). "Leuprolide in the treatment of endometrial cancer: Letter to the editor." *Gynecol Oncol* 66: 542.
- 445) Markman M, Kennedy A, et al. (1999). "Persistent chemosensitivity to platinum and/or paclitaxel in metastatic endometrial cancer." *Gynecol Oncol* 73: 422-423.
- 446) Markman M, Kennedy A, et al. (2001). "Combination chemotherapy with carboplatin and docetaxel in the treatment of cancers of the ovary and fallopian tube and primary carcinoma of the peritoneum." *J Clin Oncol* 19: 1901-1905.
- 447) Martin R, Lehmann E, et al. (1990). "Hormonrezeptorstatus bei adenomatöser Hyperplasie des Endometriums und Endometriumkarzinom." *Zentralbl Gynäkol* 112: 1031-1038.
- 448) Martin-Hirsch PL, Lilford RJ, et al. (1996). "Adjuvant progestogen therapy for the treatment of endometrial cancer: review and metaanalyses of published randomized controlled trials." *Eur J obstet gynecol reprod biol* 65: 201-207.
- 449) Martin-Hirsch PL, Jarvis GJ, et al. (2002). "Progestagens for endometrial cancer." *Cochrane Database Syst Rev* (2):CD001040.
- 450) Masters GA, Brockstein BE, et al. (2003). "Phase I dose escalation study of docetaxel with filgrastim support in patients with advanced solid tumors." *Med Oncol* 20(1): 7-12.
- 451) Masterson JG and Nelson JH, (1965). "The role of chemotherapy in the treatment of gynecologic malignancy." *Am J Obstet Gynecol* 93: 1102-1108.

- 452) Matthews RP, Hutchinson-Colas J, et al. (1997). "Papillary serous and clear cell type lead to poor prognosis of endometrial carcinoma in black women." *Gynecol Oncol* 65: 206-212.
- 453) Mavroudis D, Alexopoulos A, et al. (2003). "Salvage treatment of metastatic breast cancer with docetaxel and carboplatin. A multicenter phase II trial." *Oncology* 64(3): 207-212.
- 454) Mazurka JL, Krepart GV, et al. (1988). "Prognostic significance of positive peritoneal cytology in endometrial carcinoma." *Am J Obstet Gynecol* 158: 303-306.
- 455) Mc Guire WP, (2003). "Current status of taxane and platinum-based chemotherapy in ovarian cancer." *J Clin Oncol* 21(10, suppl. 1): 133-135.
- 456) McMeekin DS, Lashbrook D, et al. (2001). "Analysis of FIGO stage IIIc endometrial cancer patients." *Gynecol Oncol* 81: 273-278.
- 457) McMeekin DS and Tillmanns T, (2003). "Endometrial cancer: treatment of nodal metastases." *Curr Treat Options Oncol* 4(2): 121-130.
- 458) Mehta A and Shroff M, (1966). "Progestogen in recurrent endometrial carcinoma." *Indian J Cancer* 3(4): 305-309.
- 459) Meissner WA, Sommers SC, et al. (1957). "Endometrial hyperplasia, endometrial carcinoma, and endometriosis produced experimentally by estrogen." *Cancer* 10: 500-509.
- 460) Melchert F, (1985). *Antineoplastische Chemotherapie. Allgemeine Gynäkologische Onkologie.* H. Schmidt-Matthiesen. München - Wien - Baltimore, Urban & Schwarzenberg: 295-335.

- 461) Melchert F, (1991). Chemotherapie. Allgemeine Gynäkologische Onkologie. H. Schmidt-Matthiesen. München - Wien - Baltimore, Urban & Schwarzenberg: 243-272.
- 462) Mertens S, (2001). "Klinische Studien: Weniger wäre mehr." Dtsch Ärztebl 48: 2688-2689.
- 463) Mey U, Gorschluter M, et al. (2003). "Weekly docetaxel in patients with pretreated metastatic breast cancer: a phase II trial." Anti-Cancer Drugs 14(3): 233-238.
- 464) Miles D, von Minckwitz G, et al. (2002). "Combination versus sequential single-agent therapy in metastatic breast cancer." Oncologist 7(suppl. 6): 13-19.
- 465) Miller AB, Hoogstraaten B, et al. (1981). "Reporting results of cancer treatment." Cancer 47: 207-214.
- 466) Miller AA, Bechter R, et al. (1988). "Plasma concentrations of medroxyprogesterone acetate and megestrol during long-term follow-up in patients treated for metastatic breast cancer." J Cancer Res Clin Oncol 114: 186-190.
- 467) Miller DS, Blessing JA, et al. (2001). "A phase II trial of topotecan in patients with advanced, persistent or recurrent endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study." Proc Am Soc Clin Oncol 20: 179 b, abstract 2468.
- 468) Mirhashemi R, Nieves-Neira W, et al. (2001). "Gynecologic malignancies in older women." Oncology 15(5): 580-598.
- 469) Mitsushita J, Toki T, et al. (2000). "Endometrial carcinoma remaining after term pregnancy following conservative treatment with medroxyprogesterone acetate." Gynecol Oncol 79: 129-132.

- 470) Moe N, (1972). "Short term progestogen treatment of endometrial carcinoma." *Acta Obstet Gynecol Scand* 51(1): 55-62.
- 471) Moher D, Schulz KF, et al. (2001). "The consort statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials." *Lancet* 357: 1191-1194.
- 472) Montoya F, Martin M, et al (1989)" Simultaneous appearance of ovarian and endometrial carcinoma: a therapeutic challenge." *Eur J Gynaec Oncol* 10 (2): 135-139.
- 473) Montz FJ, Bristow RE, et al. (2002). "Intrauterine progesterone treatment of early endometrial cancer." *Am J Obstet Gynecol* 186(4): 651-657.
- 474) Moore G, Bross I, et al. (1968). "Effects of chlorambucil in 374 patients with advanced cancer." *Cancer Chemother Rep* 52: 661-667.
- 475) Moore G, Bross I, et al. (1968). "Effects on 5-fluorouracil in 389 patients with cancer." *Cancer Chemother Rep* 52: 641-642.
- 476) Moore TD, Phillips PH, et al. (1991). "Systemic treatment of advanced and recur-rent endometrial carcinoma: current status and future directions." *J Clin Oncol* 9: 1071-1088.
- 477) Moore D, Blessing JA, et al. (1999). "Dactinomycin in the treatment of recurrent or persistent endometrial carcinoma: A phase II study of the Gynecologic Oncology Group." *Gynecol Oncol* 75: 473-475.
- 478) Morris M, Alvarez RD, et al. (1996). "Treatment of recurrent adenocarcinoma of the endometrium with pelvic exenteration." *Gynecol Oncol* 60: 288-291.

- 479) Morrow CP, Bundy BN, et al. (1990). "Doxorubicin as an adjuvant following surgery and radiation therapy in patients with high-risk endometrial carcinoma, stage I and occult stage II: A Gynecologic Oncology Group Study." *Gynecol Oncol* 36: 166-171.
- 480) Morrow CP, Bundy BN, et al. (1991). "Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium." *Gynecol Oncol* 40: 55-65.
- 481) Mouridsen HT, Bastholt L, et al. (1987). "Adriamycin versus epirubicin in advanced soft tissue sarcomas. A randomized phase II / phase III study of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group." *Eur J Cancer Clin oncol* 23(10): 1477-1483.
- 482) Muggia FM, Chia G, et al. (1977). "Doxorubicin-cyclophosphamide: Effective chemotherapy for advanced endometrial adenocarcinoma." *Am J Obstet Gynecol* 128(3): 314-319.
- 483) Muggia FM and Gill I, (1992). "Role of carboplatin in endometrial and cervical carcinomas." *Semin Oncol* 19(1): 90-93.
- 484) Muggia FM and Muderspach L, (1994). "Platinum compounds in cervical and endometrial cancers: Focus on carboplatin." *Semin Oncol* 21(2): 35-41.
- 485) Muggia FM, Blessing JA, et al. (2000). "Phase II study of the pegylated liposomal doxorubicin (Doxil) in previously treated metastatic endometrial cancer: A Gynecologic Oncology Group Study." *Proc Am Soc Clin Oncol* 19: 384a.
- 486) Muggia FM, Blessing JA, et al. (2002). "Phase II trial of the pegylated liposomal doxorubicin in previously treated metastatic endometrial cancer: A Gynecologic Oncology Group Study." *J Clin Oncol* 20: 2360-2364.

- 487) Mundt, A. J., J. Rotmensch, et al. (2001). "Phase I trial of concomitant Vinorelbine, Paclitaxel and pelvic irradiation in cervical carcinoma and other advanced pelvic malignancies." *Gynecol Oncol* 82: 333-337.
- 488) Mundt AJ, McBride R, et al. (2001). "Significant pelvic recurrence in high-risk pathologic stage I-IV endometrial carcinoma patients after adjuvant chemotherapy alone: implications for adjuvant radiation therapy." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 50: 1145-1153.
- 489) Mundt AJ, Murphy KT, et al. (2001). "Surgery and postoperative radiation therapy in FIGO stage IIIC endometrial carcinoma." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 50(5): 1154-1160.
- 490) Mundt AJ, Roeske JC, et al. (2001). "Initial clinical experience with intensity-modulated whole-pelvis radiation therapy in women with gynecologic malignancies." *Gynecol Oncol* 82(3): 456-463.
- 491) Murphy KT, Rotmensch J, et al. (2003). "Outcome and patterns of failure in pathologic stages I-IV clear-cell carcinoma of the endometrium: implications for adjuvant radiation therapy." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 55(5): 1272-1276.
- 492) Murray RML and Pitt P, (1984). Treatment of advanced metastatic breast cancer, carcinoma of the prostate and endometrial cancer with aminoglutethimide. Aminoglutethimide as an aromatase inhibitor in the treatment of cancer. G. A. Nagel and R. J. Santen. Bern, Huber: 109-122.
- 493) Muss HB, Bundy BN, et al. (1987). "Mitoxantrone for carcinoma of the endometrium: A phase II trial of the Gynecologic Oncology Group." *Cancer Treat Rep* 71: 217-218.
- 494) Muss HB, Blessing JA, et al. (1990). "Methotrexate in advanced endometrial carcinoma." *Am J Clin Oncol* 13(1): 61-63.

- 495) Muss HB, Case LD, et al. (1990). "High-versus standard-dose megestrol acetate in women with advanced breast cancer: A phase III trial of the Piedmont Oncology Association." *J Clin Oncol* 8: 1797-1805.
- 496) Muss HB, Bundy BN, et al. (1991). "Teniposide (VM-26) in patients with advanced endometrial carcinoma." *Am J Clin Oncol* 14(1): 36-37.
- 497) Muss HB, Blessing JA, et al. (1993). "Echinomycin in recurrent or metastatic endometrial carcinoma: A phase II trial of the Gynecologic Oncology Group." *Am J Clin Oncol* 16(6): 492-493.
- 498) Muss HB, (1994). "Chemotherapy of metastatic endometrial cancer." *Semin Oncol* 21: 107-113.
- 499) Mussey E and Malkasian GD, (1966). "Progestogen treatment of recurrent carcinoma of the endometrium." *Am J Obstet Gynecol* 94(1): 78-85.
- 500) Mutter GL, (2000). "Endometrial intraepithelial neoplasia (EIN): Will it bring order to chaos?" *Gynecol Oncol* 76(3): 287-290.
- 501) Mutter GL, Baak JPA, et al. (2001). "Global expression changes of constitutive and hormonally regulated genes during endometrial neoplastic transformation." *Gynecol Oncol* 83: 177-185.
- 502) Nabholz JM, Reese DM, et al. (2002). "Docetaxel in the treatment of breast cancer: an update of recent studies." *Semin Oncol* 29(3, suppl.12): 28-34.
- 503) Nagao S, Okimoto N, et al. (2003). "Paclitaxel and carboplatin with or without pirarubicin (THP-ADR) as first-line chemotherapy in elderly patients." *Gan To Kagaku Ryohu* 30(2): 243-249.
- 504) Nakamura T, Onishi Y, et al. (2000). "Evaluation of paclitaxel and carboplatin in patients with endometrial cancer." *Jpn J Cancer Chemother* 27 (2): 257-262.

- 505) National cancer institute (1995). Cancer statistics.
- 506) Neijt JP, (1993). "Systemic treatment in disseminated endometrial cancer." *Eur J Cancer* 29A: 628-632.
- 507) Neis KJ and Hepp H, (1991). *Hysteroskopie - Lehrbuch und Atlas*. Stuttgart, Thieme.
- 508) Nelson G, Randall M, et al. (1999). "FIGO stage IIIC endometrial carcinoma with metastases confined to pelvic lymph nodes: Analysis of treatment outcomes, prognostic variables, and failure patterns following adjuvant radiation therapy." *Gynecol Onc* 75: 211-214.
- 509) Neri B, Barbagli G, et al. (1997). "Weekly epirubicin therapy in hormone-refractory metastatic prostate cancer." *Anticancer Res* 17(5B): 3817-3820.
- 510) Newell DJ, (1992). "Intention-to-treat-analysis: implications for quantitative and qualitative research." *Int J Epidemiol* 21: 837-841.
- 511) Nguyen NP, Sallah S, et al. (2001). "Prognosis for papillary serous carcinoma of the endometrium after surgical staging." *Int J Gynecol Cancer* 11(4): 305-311.
- 512) Nielsen AL and Nyholm HCJ, (1996). "The combination of p53 and age predict cancer specific death in advanced stage (FIGO Ic-IV) of endometrial carcinoma of endometrioid type." *Eur J obstet gynecol reprod biol* 70(1): 79-85.
- 513) Niloff JM, Klug TL, et al. (1984). "Elevation of serum CA125 in carcinomas of the fallopian tube, endometrium and endocervix." *Am J Obstet Gynecol* 148: 1057-1058.

- 514) Nilsen PA, (1969). "Hormonal treatment of endometrial carcinoma."
Acta Obstet Gynecol Scand 48,suppl 3: 120-121.
- 515) Nishida T, Nagasue N, et al. (1988). "A preliminary study of a combination chemotherapy with ifosfamide, adriamycin and cisplatin for endometrial carcinoma."Acta Obst Gynaec Jpn 40: 1883-1888.
- 516) Nishida, T. and N. Nagasue (1988). "Treatment of gynecological adenocarcinomas with a combination of ifosfamide, adriamycin and cisplatin." Acta Obst Gynaec Jpn 40(5): 635-639.
- 517) Nishida T, Nagasue N, et al. (1990). "Treatment of gynecological malignancies with a combination of cisplatin, adriamycin and ifosfamide."
Cancer Chemotherap Phamacol 26: S39-S42.
- 518) Nishio S, Ota S, et al. (2003). "Weekly 1-h paclitaxel infusion in patients with recurrent endometrial cancer: a preliminary study." Int J Clin Oncol 8 (1): 45-48.
- 519) Niwa K, Yokoyama Y, et al. (1994). "Successful pregnancy in a patient with endometrial carcinoma treated with medroxyprogesterone acetate."
Arch Gynecol Obstet 255: 91-94.
- 520) Niwa K, Kometani K, et al. (2002). "Complete remission of uterine endometrial cancer with multiple lung metastases treated by paclitaxel and carboplatin." Int J Clin Oncol 7(3): 197-200.
- 521) Noci I, Borri P, et al. (2001). "Longstanding survival without cancer progression in a patient affected by endometrial carcinoma treated primarily with leuprolide." Brit J Cancer 85(3): 333-336.
- 522) Nolan TR and Grady ED, (1969). "Intravascular particulate radioisotope therapy."Am Surg 35: 181-188.

- 523) Nori D, Merimsky O, et al. (1994). "Postoperative high dose rate intravaginal brachytherapy combined with external irradiation for early stage endometrial cancer: a long-term follow-up." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 30: 831-837.
- 524) Norton L and Simon R, (1986). "The Norton-Simon hypothesis revisited." *Cancer Treat Rep* 70(1): 163-169.
- 525) Noyes WR, Bastin K, et al. (1995). "Postoperative vaginal cuff irradiation using high dose rate remote afterloading: a phase II clinical protocol." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 32: 1439-1443.
- 526) Nyholm HC, Nielsen AL, et al. (1993). "Endometrial cancer in postmenopausal women with and without previous estrogen replacement treatment: comparison of clinical and histopathological characteristics." *Gynecol Oncol* 49: 229-235.
- 527) O'Marcaigh AS and Betcher DL, (1997). "Dexrazoxane (ICRF -187): a cardioprotective agent during anthracycline chemotherapy." *J Pediatr Oncol Nurs* 14: 96.
- 528) O'Neill RT, (1970). "Pregnancy following hormonal therapy for adenocarcinoma of the endometrium." *Am J Obstet Gynecol* 108: 318-321.
- 529) O'Neill VJ, Kaye SB, et al (2002) "A dose-finding study of carboplatin-epirubicin-docetaxel in advanced epithelial ovarian cancer." *Br J Cancer* 86(9): 1385-1390.
- 530) O'Regan RM, Cisneros A, et al. (1998). "Effects of the antiestrogens tamoxifen, toremifene, and ICI 182,780 on endometrial cancer growth." *J Natl Cancer Inst* 90: 1552-1558.
- 531) Obata H, Aoki Y, et al. (2003). "Docetaxel and carboplatin combination chemotherapy for recurrent endometrial cancer." *Int J Clin Oncol* 8: 53-55.

- 532) Oberlechner E, (2000). Adjuvante medikamentöse Therapie der Malignome des Corpus uteri. Malignome des Corpus uteri. München, W.Zuckschwerdt: 47-51.
- 533) Obst O, (2000). "Datenbanken auf dem Prüfstand." Med Information 1: 4.
- 534) Obst O, (2000). "Datenbanken auf dem Prüfstand." Med Information 2: 1-4.
- 535) Olson K and Greene J, (1960). "Evaluation of 5-fluorouracil in treatment of cancer." J Natl Cancer Inst 25: 133-135.
- 536) Omura GA, Shingleton HM, et al. (1978). "Chemotherapy of gynecologic cancer with nitrosureas: A randomized trial of CCNU and methyl-CCNU in cancers of the cervix, corpus, vagina and vulva." Cancer Treat Rep 62(5): 834-835.
- 537) Onda T, Yoshikawa H, et al. (1997). "Treatment of node-positive endometrial cancer with complete node dissection, chemotherapy and radiation therapy." Brit J Cancer 75: 1836-1841.
- 538) Ono I, Kuwae C, et al. (1998). "Intraarterial infusion chemotherapy for advanced endometrial cancer before surgical treatment." Gan To Kagaku Ryohu 25(9): 1318-1321.
- 539) Onsrud M, Kolstad P, et al. (1976). "Postoperative external pelvic irradiation in carcinoma of the corpus stage I: a controlled clinical trial." Gynecol Oncol 4: 222-231.
- 540) Onsrud M, Paus E, et al. (1985). "Intramuscular administration of hydroxyprogesterone caproate in patients with endometrial carcinoma." Acta Obstet Gynecol Scand 64: 519-523.

- 541) Oriana S, Raspagliesi F, et al. (1988). "Changes in receptor status after treatment with tamoxifen in endometrial cancer." *Int J Biol Markers* 3(4): 233-236.
- 542) Ormrod D, Holm K, et al. (1999). "Epirubicin: a review of its efficacy as adjuvant therapy and in the treatment of metastatic disease in breast cancer." *Drugs Aging* 15(5): 389-416.
- 543) Orr JW, Holimon JL, et al. (1997). "Stage I corpus cancer: Is teletherapy necessary?" *Am J Obstet Gynecol* 176: 777-789.
- 544) Ota S, Sugiyama T, et al. (2001). "Weekly 1-h paclitaxel infusion in patients with recurrent gynecological tumors: a pilot study." *J Clin Oncol* 31(8): 395-398.
- 545) Otani T, Minami S, et al. (2001). "Production of activin a in hyperplasia and adenocarcinoma of the human endometrium." *Gynecol Oncol* 83: 31-38.
- 546) Otsuka I, Kubota T, et al. (2002). "Lymphadenectomy and adjuvant therapy in endometrial carcinoma: role of adjuvant chemotherapy." *Brit J Cancer* 87(4): 377-380.
- 547) Paine CH, Wright FW, et al. (1970). "The use of progestogen in the treatment of metastatic carcinoma of the kidney and uterine body." *Brit J Cancer* 24: 277-282.
- 548) Palumbo L, Talbert LM, et al. (1961). "Palliation in gynecologic cancer." *Am J Obstet Gynecol* 82: 761-776.
- 549) Pandya KJ, Yeap BY, et al. (1989). "Phase II study of megestrol and megestrol + tamoxifen in advanced endometrial carcinoma: an ECOG-study." *Proc Am Soc Clin Oncol* 30: A 1037.

- 550) Pandya KJ, Yeap BY, et al. (2001). "Megestrol and tamoxifen in patients with advanced endometrial cancer: An Eastern Cooperative Oncology Group Study." *Am J Clin Oncol* 24: 43-46.
- 551) Papadimitriou G, Razis D, et al. (1974). "Preoperative hormonal treatment in endometrial carcinoma." *Int Surg* 59(8): 397-399.
- 552) Paridaens R, van Aelst F, et al. (2003). "A randomized phase II study of alternating and sequential regimens of docetaxel and doxorubicin as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer." *Ann Oncol* 14(3): 433-440.
- 553) Parker R and Newton ZB, (1967). Nonhormonal chemotherapy of recurrent endo-metrial cancer. *New concepts in gynecological oncology*. G. C. Lewis, W. B. Wentz and R. M. Jaffe. Philadelphia, Davis,F.A.: 269-273.
- 554) Parker R, Tony T, et al. (1997) "Cancer statistics"*Ca Cancer J Clin* 47: 5-27.
- 555) Pasmantier MW, Coleman M, et al. (1985). "Treatment of advanced endometrial carcinoma with doxorubicin and cisplatin: Effects on both untreated and previously treated patients." *Cancer Treat Rep* 69(5): 539-542.
- 556) Patsner B, Mann WJ, et al. (1988). "Predictive value of preoperative serum CA125 levels in clinically localized and advanced endometrial carcinoma." *Am J Obstet Gynecol* 158: 399-402.
- 557) Paulson RJ, Sauer MV, et al. (1990). "Pregnancy after in vitro fertilization in a patient with stage I endometrial carcinoma treated with progestins." *Fertil Steril* 54: 735-736.
- 558) Pawinski A, Tumolo S, et al. (1999). "Cyclophosphamide or ifosfamide in patients with advanced and/or recurrent endometrial carcinoma: a randomized phase II study of the EORTC Gynecological Cancer Cooperative Group." *Eur J obstet gynecol reprod biol* 86: 179-183.

- 559) Peck JG and Boyes DA, (1969). "Treatment of advanced endometrial carcinoma with a progestational agent." *Am J Obstet Gynecol* 103(1): 90-91.
- 560) Peschel RE, Healy GA, et al. (1989). "High dose rate afterloading for endometrial cancer." *Endo Hypertherm Oncol* 5: 209-214.
- 561) Petru E, Lax SF, et al. (2001). "Long-term survival in a patient with brain metastases preceding the diagnosis of endometrial cancer. Report of two cases and review of the literature." *J Neurosurg* 94(5): 846-848.
- 562) Pfleiderer A, Kleine W, et al. (1989). "Prognostic factors and endometrial carcinoma." *Eur J Gynaecol Oncol* 10: 186-191.
- 563) Pfleiderer A, (1991). "Die Therapie des Endometriumkarzinoms." *Geburtsh.und Frauenheilk.* 51: 787-797.
- 564) Pfleiderer A and u. V. d. AGO (1998). "Diagnostische und therapeutische Standards beim Endometriumkarzinom." *Frauenarzt* 7: 1049-1054.
- 565) Pfleiderer A, Breckwoldt M, et al. (2000). *Maligne Tumoren. Gynäkologie und Geburtshilfe*: 185-227.
- 566) Piccart MJ, Gore M, et al. (1995). "Docetaxel: an active new drug for treatment of advanced epithelial ovarian cancer." *J Natl Cancer Inst* 87(9): 676-681.
- 567) Pickel H, (1999). "Epidemiologie des Endometriumkarzinoms und seiner Präkanzerosen." *Onkologe* 5: 376-380.
- 568) Pierga JY, Diéras V, et al. (1995). "Chimiothérapie des carcinomes de l'endomètre métastatiques: Revue de la littérature." *Bull Cancer* 82: 1005-1018.

- 569) Pierga JY, Dieras V, et al. (1996). "Treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma with combination of etoposide, cisplatin and 5-fluorouracil: A phase II study." *Gynecol Oncol* 60: 59-63.
- 570) Pierga JY, Beuzeboc P, et al. (1997). "Phase II trial of doxorubicin, 5-fluorouracil, etoposide and cisplatin in advanced or recurrent endometrial carcinoma." *Gynecol Onc* 66: 246-249.
- 571) Pinelli DM, Fiorica JV, et al. (1996). "Chemotherapy plus sequential hormonal therapy for advanced and recurrent endometrial carcinoma: A phase II study." *Gynecol Oncol* 60: 462-467.
- 572) Pisani AL, Barbuto DA, et al. (1995). "Her-2/neu, p53 and DNA analysis as prognosticators for survival in endometrial carcinoma." *Obstet Gynecol* 85: 729-734.
- 573) Piura B and Glezerman M, (1989). "Synchronous carcinomas of endometrium and ovary." *Gynecol Oncol* 33: 261-264.
- 574) Piver MS, Lele SB, et al. (1980). "Melphalan, 5-fluorouracil and medroxyprogesterone acetate in metastatic or recurrent endometrial carcinoma." *Obstet Gynecol* 56(3): 370-372.
- 575) Piver MS, Barlow JJ, et al. (1980). "Medroxyprogesterone acetate (depoprovera) vs. hydroxyprogesterone caproate (delalutin) in women with metastatic endometrial adenocarcinoma." *Cancer* 45(2): 268-272.
- 576) Piver MS, Lele SB, et al. (1986). "Melphalan, 5-fluorouracil and medroxyprogesterone acetate in metastatic endometrial carcinoma." *Obstet Gynecol* 67(2): 261-264.
- 577) Piver MS, Fanning J, et al. (1991). "Phase II trial of cisplatin, adriamycin and etoposide for metastatic endometrial adenocarcinoma." *Am J Clin Oncol* 14(3): 200-202.

- 578) Piver MS, Recio FO, et al. (1992). "A prospective trial of progesterone therapy for malignant peritoneal cytology in patients with endometrial carcinoma." *Gynecol Oncol* 47: 373-376.
- 579) Plaxe SC, Blessing JA, et al. (2002). "Phase II trial of pyrazoloacridine in patients with persistent or recurrent endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study" *Gynecol Oncol* 84: 241-244.
- 580) Podczaski E and Mortel R, (2001). "Hormonal treatment of endometrial cancer: past, present and future." *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 15(3): 469-489.
- 581) Podratz KC, O'Brien PC, et al. (1985). "Effects of progestational agents in treatment of endometrial carcinoma." *Obstet Gynecol* 66(1): 106-110.
- 582) Podratz KC, (1990). "Hormonal therapy in endometrial carcinoma." *Rec Res Cancer Res* 118: 242-251.
- 583) Poplin EA, Liu PY, et al. (1999). "Phase II trial of oral etoposide in recurrent or refractory endometrial adenocarcinoma: A Southwest Oncology Group Study." *Gynecol Onc* 74: 432-435.
- 584) Postma TJ, Heimans JJ, et al. (1998). "Pitfalls in grading severity of chemotherapy-induced peripheral neuropathy." *Ann Oncol* 9: 739-744.
- 585) Potish RA, Twiggs LB, et al. (1985). "Role of whole abdominal radiation therapy in the management of endometrial cancer; prognostic importance of factors indicating peritoneal metastasis." *Gynecol Oncol* 21: 80-86.
- 586) Pötter R and Knocke TH, (1999). "Rolle der Strahlentherapie in der Behandlung des Endometriumkarzinoms." *Onkologe* 5: 410-416.

- 587) Poulsen MG and Roberts SJ (1988). "The salvage of recurrent endometrial carcinoma in the vagina and pelvis." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 15: 809-813.
- 588) Prat J, Matias-Guiu X, et al. (1991). "Simultaneous carcinoma involving the endometrium and the ovary. A clinicopathologic, immunohistochemical and DNA flow cytometric study of 18 cases." *Cancer* 68 (11): 2455-2459.
- 589) Price FV, Chambers SK, et al. (1993). "Intravenous cisplatin, doxorubicin and cyclophosphamide in the treatment of uterine papillary serous carcinoma (UPSC)." *Gynecol Oncol* 51: 383-389.
- 590) Price FV, Edwards RP, et al. (1997). "A trial of outpatient paclitaxel and carboplatin for advanced, recurrent and histologic high-risk endometrial carcinoma: preliminary report." *Semin Oncol* 24 (Suppl 15): S15-78-S15-82.
- 591) Price FV, Chambers SK, et al. (1998). "CA 125 may not reflect disease status in patients with uterine serous carcinoma." *Cancer* 82: 1720-1725.
- 592) Price FV, Amin RM, et al. (1999). "Complete clinical responses to neoadjuvant chemotherapy for uterine serous carcinoma." *Gynecol Oncol* 73: 140-144.
- 593) Puckett TG. and Merrill JA, (1967). "Oral progestin therapy for metastatic adenocarcinoma of the endometrium." *J Okla State Med Assoc* 60(9): 506-511.
- 594) Pustilnik T and Burke TW, (2000). "Adjuvant chemotherapy for high-risk endometrial cancer." *Semin Radiat Oncol* 10(1): 23-28.
- 595) Quinn MA, Campbell JJ, et al. (1981). "Tamoxifen and Aminoglutethimide in the management of patients with advanced endometrial carcinoma not responsive to medroxyprogesterone." *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 21(4): 226-229.

- 596) Quinn MA, Cauchi M, et al. (1985). "Endometrial carcinoma: steroid receptors and response to medroxyprogesteron acetate." *Gynecol Oncol* 21(3): 314-319.
- 597) Quinn MA and Campbell JJ (1989). "Tamoxifen therapy in endometrial cancer." *Gynecol Oncol* 32: 1-3.
- 598) Quinn MA, (1999). "Hormonal treatment of endometrial cancer." *Hematol Oncol Clin North Am* 13(1): 163-187.
- 599) Rabe T, Vladescu E, et al. (1999). "Endometriumkarzinom - OC, HRT und Tamoxifen." *Onkologie* 5: 432-443.
- 600) Randall ME and Reisinger S, (1994). "Radiation therapy and combined chemoirradiation in advanced and recurrent endometrial cancer." *Semin Oncol* 21: 91-99.
- 601) Randall ME, Spirtos NM, et al. (1995). "Whole abdominal radiotherapy versus combination chemotherapy with doxorubicin and cisplatin in advanced carcinoma (phase III): A Gynecologic Oncology Group study." *J Natl Cancer Inst* 19: 13-15.
- 602) Randall TC and Kurman RJ, (1997). "Progestin treatment of atypical hyperplasia and well-differentiated carcinoma of the endometrium in women under age 40." *Obstet Gynecol* 90: 434-440.
- 603) Ranniger K and Griem ML, (1966). "Modifications of radiation response by tumors by actinomycin D." *Am J Roentgenol* 96: 147-149.
- 604) Ravdin PM (1999). "Emerging role of docetaxel (Taxotere) in the adjuvant therapy of breast cancer." *Semin Oncol* 26: 20-23.
- 605) Reifenstein EC (1971). "Hydroxyprogesterone caproate therapy in advanced endometrial cancer." *Cancer* 27: 485-502.

- 606) Reifenstein EC, (1974). "The treatment of advanced endometrial cancer with hydroxyprogesterone caproate." *Gynecol Oncol* 2(2-3): 377-414.
- 607) Reisinger SA, Asbury RF, et al. (1996). "A phase I study of weekly cisplatin and whole abdominal radiation for the treatment of stage III and IV endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study." *Gynecol Oncol* 63: 299-303.
- 608) Rendina GM, Donadio C, et al. (1984). "Tamoxifen and medroxyprogesterone therapy for advanced endometrial carcinoma" *Eur J obstet gynecol reprod biol* 17(4): 285-291.
- 609) Renner W and Atzinger A, (1997). "Nutzen der adjuvanten Progestagentherapie bei Patientinnen mit Endometriumkarzinom." *Strahlenther Onkol* 173: 485-489.
- 610) Renner C, Hartmann F, et al. (2002). "Immuntherapeutische Strategien zur Behandlung solider Tumoren." *Dtsch Ärztebl* 99, Heft 13: B 704-710.
- 611) Resnik E and Taxy JB, (1996). "Neoadjuvant chemotherapy in uterine papillary serous carcinoma." *Gynecol Oncol* 62: 123-127.
- 612) Ries LAG, Eisner MP, et al. (2002). "SEER cancer statistics review." *Nat Cancer Inst: Internet: seer.cancer.gov*.
- 613) Roberts JA, Brunetto VL, et al. (1998). "A phase III randomized study of surgery vs surgery plus adjunctive radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma." *Gynecol Oncol* 68: 135-139.
- 614) Robustelli delle Cuna G, Zanon P, et al. (1986). "An overview of clinical trials with high-dose medroxyprogesterone acetate (HD-MPA) in endocrine-related tumors other than breast cancer." *Chemioterapia* 5(3): 164-172.

- 615) Rose PG, Baker S, et al. (1993). "Primary radiation therapy for endometrial carcinoma: a case controlled study." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 27: 585-590.
- 616) Rose PG, Sommers RM, et al. (1994). "Serial serum CA 125 measurements for evaluation of recurrence in patients with endometrial carcinoma." *Obstet Gynecol* 84: 12-16.
- 617) Rose PG, Blessing JA, et al. (1995). "A phase II trial of prolonged oral etoposide as second line therapy for advanced and recurrent endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study." *Proc Am Soc Clin Oncol* 14: 272.
- 618) Rose PG, Blessing JA, et al. (1996). "A phase II trial of prolonged oral etoposide (VP-16) as second-line therapy for advanced and recurrent endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study." *Gynecol Oncol* 63: 101-104.
- 619) Rose PG, (1996). "Endometrial Carcinoma." *New Eng J Med* 335: 640-649.
- 620) Rose PG, Brunetto VL, et al. (2000). "A phase II trial of anastrozol in advanced recurrent or persistent endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study." *Gynecol Oncol* 78: 212-216.
- 621) Rosenberg P, Wingren S, et al. (1989). "Flow cytometric measurements of DNA index and S-phase on paraffin-embedded early stage endometrial cancer: An important prognostic indicator." *Gynecol Oncol* 35: 50-54.
- 622) Rosenberg P, Blom R, et al. (1993). "Death rate and recurrence pattern among 841 clinical stage I endometrial cancer patients with special reference to uterine papillary serous carcinoma." *Gynecol Oncol* 51: 311-315.

- 623) Rosenberg P, Boeryd B, et al. (1993). "A new aggressive treatment approach to high-grade endometrial cancer of possible benefit to patients with stage I uterine papillary cancer." *Gynecol Oncol*: 32-37.
- 624) Rossof AH, Taley RW, et al. (1977). "Phase II evaluation of single high-dose cis-diamminedichloroplatinum in gynecologic and genito-urinary neoplasia." *Proc Am Assoc Cancer Res* 18: 97.
- 625) Rozier JC and Underwood PB, (1974). "Use of progestational agents in endometrial adenocarcinoma." *Obstet Gynecol* 44(1): 60-64.
- 626) Saarland SL, (1998). "Morbidity und Mortalität an bösartigen Neubildungen im Saarland 1994 und 1995." *Saarland in Zahlen Sonderhefte* 191: 1-87.
- 627) Sabbatini P, Aghajanian C, et al. (1998). "Chemotherapy in gynecologic cancer." *Curr Opin Oncol* 10(5): 429-433.
- 628) Saegusa M and Okayasu I, (1997). "Progesterone therapy for endometrial carcinoma reduces cell proliferation but does not alter apoptosis." *Cancer* 83(1): 111-121.
- 629) Sakuragi N, Hareyama H, et al. (2000). "Prognostic significance of serous and clear cell adenocarcinoma in surgically staged endometrial carcinoma." *Acta Obstet Gynecol Scand* 79: 311-316.
- 630) Sall S, DiSaia PJ, et al. (1979). "A comparison of medroxyprogesterone serum concentrations by the oral or intramuscular route in patients with persistent or recurrent endometrial carcinoma." *Am J Obstet Gynecol* 135: 647-650.
- 631) Salvesen HB, Iversen OE, et al. (1999). "Prognostic significance of angiogenesis and Ki-67, p53, and p21 expression: a population-based endometrial carcinoma study." *J Clin Oncol* 17: 1382-1390.

- 632) Santin AD, Bellone S, et al. (2002). "Overexpression of HER-2/neu in uterine serous papillary cancer." Clin cancer res 8(5): 1271-1279.
- 633) Santoro A, Maiorino L, et al. (1998). "Carboplatin and vinorelbine combination for treatment of advanced endometrial carcinoma." Proc Am Soc Clin Oncol 17: 375a.
- 634) Sardi J, Anchezar H, et al. (1998). "Primary hormonal treatment for early endometrial carcinoma." Eur J Gynaec Oncol 19(6): 565-568.
- 635) Scarabelli C, Campagnutta E, et al. (1998). "Maximal cytoreductive surgery as a reasonable therapeutic alternative for recurrent endometrial carcinoma." Gynecol Oncol 70: 90-93.
- 636) Schammel DP, Mittel KR, et al. (1998). "Endometrial adenocarcinoma associated with intrauterine pregnancy: a report of five cases and a review of the literature." Int J Gynecol Pathol 17: 327-335.
- 637) Schindler C and Schober J, (1981). "Ergebnisse der Gestagentherapie von Endometriumkarzinomen unter besonderer Berücksichtigung prätherapeutischer in-vitro-Testergebnisse." Zentralbl Gynäkol 103(12): 703-707.
- 638) Schirmacher V, (2002). "Immuntherapie von Karzinomen." Dtsch Ärztebl 99, Heft 13: B 703-704.
- 639) Schmidt D and Horn LC, (2002). "Präkanzeröse Läsionen des Endometriums und Veränderungen unter Tamoxifen-Therapie." Zentralbl Gynäkol 124: 3-9.
- 640) Schmidt T and Römer T, (2002). "Sonographie und Hysteroskopie beim Endometriumkarzinom und seinen Vorstufen." Zentralbl Gynäkol 124: 20-26.
- 641) Schmidt-Matthiesen H and Wellers H, (1968). "Zur Gestagentherapie fortgeschrittener Korpuserkarzinome." Geburtsh.und Frauenheilk. 28(5): 417-427.

- 642) Schneider D, Haöperin R, et al. (1998). "Well-differentiated versus less-differentiated endometrial carcinoma." *Eur J Gynaec Oncol* 19(3): 242-245.
- 643) Schottenfeld D, (1995). "Determinants of black/white survival differences among women with endometrial cancer." *Gynecol Oncol* 56: 151-153.
- 644) Schubert-Fritschle G, Engel J, et al. (2000). *Epidemiologie der Malignome des Corpus uteri. Malignome des Corpus uteri. T. München. München, W.Zuckschwerdt: 3-8.*
- 645) Schulz KD and Emons G, (1995). *Endometriumkarzinom. Onkologie. Grundlagen - Diagnostik - Therapie - Entwicklungen. H. J. Zeller and H. zur Hausen. Landsberg, ecomed: 1-12.*
- 646) Schünemann H, Weisenberger P, et al. (1988). "Korpuskarzinom - eine Studie über 1139 Patientinnen in der Nachsorge." *Krebsmedizin* 9: 12-14.
- 647) Schünemann H, (1989). "Mehrfachtumoren beim Korpus-Ca." *Geburtsh.und Frauenheilk.* 49: 743-746.
- 648) Scudder SA, Liu PY, et al. (2001). "Paclitaxel and carboplatin with amifostine in advanced or recurrent endometrial cancer: A Southwest Oncology Group trial." *Am Soc Clin Oncol* 20: 205a.
- 649) Scully RE, Bonfiglio TA, et al. (1994). *Histological typing of female genital tract tumours. WHO: International histological classification of tumours. Berlin, Heidelberg, New York, Tokio, Springer.*
- 650) Seewald HJ and Bohm W (1974). "Gestagen treatment of endometrial carcinoma." *Zentralbl Gynäkol* 96(5): 153-157.
- 651) Seewald HJ, Bohm W, et al. (1977). "Ergebnisse der hochdosierten Gestagen-therapie bei carcinoma corporis uteri." *Zentralbl Gynäkol* 99(7): 392-395.

- 652) Seidman AD, Hudis CA, et al. (1998). "Dose-dense therapy with weekly 1-h paclitaxel infusion in the treatment of metastatic breast cancer." *J Clin Oncol* 16: 3353-3361.
- 653) Selman AE, Fowler JM, et al. (1998). "Doxorubicin and/or cisplatin based chemo-therapy for the treatment of endometrial carcinoma with retroperitoneal lymph node metastases." *Int J Gynecol Cancer* 8: 423-429.
- 654) Seltzer V, Vogl SE, et al. (1984). "Adriamycin and cis-diamminedichloroplatinum in the treatment of metastatic endometrial adenocarcinoma." *Gynecol Oncol* 19: 308-313.
- 655) Seski JC, Edwards CL, et al. (1981). "Doxorubicin and cyclophosphamide chemotherapy for disseminated endometrial cancer." *Obstet Gynecol* 58(1): 88-91.
- 656) Seski JC, Edwards CL, et al. (1981). "Hexamethylmelamine chemotherapy for disseminated endometrial cancer." *Obstet Gynecol* 58(3): 361-363.
- 657) Seski JC, Edwards CL, et al. (1982). "Cisplatin chemotherapy for disseminated endometrial cancer." *Obstet Gynecol* 59(2): 225-228.
- 658) Sherman AI, (1966). "Progesterone caproate in the treatment of endometrial cancer." *Obstet Gynecol* 28(3): 309-314.
- 659) Sherman ME, Bitterman P, et al. (1992). "Uterine serous carcinoma: a morphologically diverse neoplasm with unifying clinicopathologic features." *Am J Surg Pathol* 16: 600-610.
- 660) Sherman ME, (2000). "Theories of endometrial carcinogenesis: A multidisciplinary approach." *Mod Pathol* 13(3): 295-308.
- 661) Shnider BI, Gold G, et al. (1960). "Preliminary studies with cyclophosphamide." *Cancer Chemother Rep* 8: 106-111.

- 662) Sica G, Iacopino F, et al. (1995). "Natural interferon beta treatment and hormone receptors in primary endometrial cancer." *Gynecol Oncol* 50 (2): 185-190.
- 663) Singer S and Schwarz R, (2002). "Psychoonkologische Nachbetreuung von Patientinnen mit einem Zervix- und Endometriumkarzinom." *Zentralbl Gynäkol* 124: 64-70.
- 664) Slavik M, Petty WM, et al. (1984). "Phase II clinical study of tamoxifen in advanced endometrial adenocarcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study." *Cancer Treat Rep* 68: 809-811.
- 665) Slayton RE, Blessing JA, et al. (1982). "Phase II trial of etoposide in the management of advanced or recurrent endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study." *Cancer Treat Rep* 66: 1669-1671.
- 666) Slayton RE and Faraggi D, (1986). "A phase II clinical trial of methylglyoxal-bisguanylhydrazone (MGBG) in advanced endometrial cancer." *Proc Am Soc Clin Oncol* 5: 119.
- 667) Slayton RE, Blessing JA, et al. (1988). "A phase II clinical trial of diaziquone in the treatment of patients with recurrent endometrial carcinoma." *Am J Clin Oncol* 11: 612-613.
- 668) Slot E, (1966). "Die Therapie der Lungenmetastasen bei Endometriumkarzinom durch Progesteron." *Zentralbl Gynäkol* 88(14): 424-429.
- 669) Small W, Mahadevan A, et al. (2000). "Whole-abdominal radiation in endometrial carcinoma: an analysis of toxicity, patterns of recurrence and survival." *Cancer J* 6(6): 394-400.
- 670) Smith JP, Rutledge FN, et al. (1966). "Progestins in the treatment of patients with endometrial adenocarcinoma." *Am J Obstet Gynecol* 94(7): 977-984.

- 671) Smith MR, Peters WA, et al. (1994). "Cisplatin, doxorubicin hydrochloride and cyclophosphamide followed by radiotherapy in high-risk endometrial carcinoma." *Am J Obstet Gynecol* 170: 1677-1682.
- 672) Sommer H, Weidner N, et al. (2002). "Radioonkologische Optionen beim Endometriumkarzinom." *Zentralbl Gynäkol* 124: 51-57.
- 673) Sood BM, Timmins PF, et al. (2002). "Concomitant cisplatin and extended field radiation therapy in patients with cervical and endometrial cancer." *Int J Gynecol Cancer* 12(5): 459-464.
- 674) Soper JT, Creasman WT, et al. (1985). "Intraperitoneal chromic phosphate P 32 suspension therapy of malignant peritoneal cytology in endometrial carcinoma." *Am J Obstet Gynecol* 153: 191-196.
- 675) Sorbe B, Wolmesjö E, et al. (1989). "VM-26-vincristine-cisplatin combination chemotherapy in the treatment of primary advanced and recurrent endometrial carcinoma." *Obstet Gynecol* 73: 343-348.
- 676) Sorbe B and Smeds AC, (1990). "Postoperative vaginal irradiation with high dose rate afterloading technique in endometrial carcinoma stage I." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 18: 305-314.
- 677) Sorosky JI, Kaminski PF, et al. (1995). "Endometrial squamous cell carcinoma following whole pelvic radiation therapy: Response to carboplatin." *Gynecol Oncol* 57: 426-429.
- 678) Steer C and Harper P, (2001). "Is there any place for cytotoxic chemotherapy in endometrial cancer." *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 15(3): 447-467.

- 679) Stehman FB, Blessing JA, et al. (1983). "Phase II evaluation of dianhydrogalactitol in the treatment of advanced endometrial adenocarcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study." *Cancer Treat Rep* 67: 737-738.
- 680) Stoll BA, (1961). "A new progestational steroid in the therapy of endometrial carcinoma. A preliminary report." *Cancer Chemother Rep* 14: 83-84.
- 681) Stolyarova I and Minaev A, (2001) "Effect of hormonotherapy on the results of radiation treatment in patients with endometrial carcinoma" *J B U ON* 6(3): 271-274.
- 682) Stratton JA, Mannel RS, et al. (1989). "Treatment of advanced and recurrent endometrial carcinoma: Correlation of patient response to hormonal and cytotoxic chemotherapy and the response predicted by the subrenal capsule chemosensitivity assay." *Gynecol Oncol* 32: 55-59.
- 683) Straughn JM, Huh WK, et al. (2002). "Conservative management of stage I endometrial carcinoma after surgical staging." *Gynecol Oncol* 84: 194-200.
- 684) Straughn JM, Huh WK, et al. (2003). "Stage IC adenocarcinoma of the endometrium: survival comparisons of surgically staged patients with and without adjuvant radiation therapy." *Gynecol Oncol* 89(2): 295-300.
- 685) Strecker EP, Heber R, et al. (2003). "Preliminary experience with locoregional intraarterial chemotherapy of uterine cervical or endometrial cancer using the peripheral implantable port system (PIPS trade mark): a feasibility study." *Cardiovasc Intervent Radiol* 26(1).
- 686) Stringer CA, Gershenson DM, et al. (1990). "Adjuvant chemotherapy with cisplatin, doxorubicin and cyclophosphamide (PAC) in endometrial cancer." *Gynecol Oncol* 38: 305-308.

- 687) Sung CJ, Zheng Y, et al. (2000). "p53 as a significant prognostic marker in endometrial carcinoma." *Int J Gynecol Cancer* 10(2): 119-127.
- 688) Suriano KA, McHale M, et al. (2001). "Estrogen replacement therapy in endometrial cancer patients: a matched control study." *Obstet Gynecol* 97(4): 555-560.
- 689) Sutton GP, Blessing JA, et al. (1994). "Phase II study of ifosfamide and mesna in refractory adenocarcinoma of the endometrium: A Gynecologic Oncology Group Study." *Cancer* 73: 1453-1455.
- 690) Sutton GP, Blessing JA, et al. (1996). "A phase II gynecologic oncology group trial of ifosfamide and mesna in advanced or recurrent adenocarcinoma of the endometrium." *Gynecol Oncol* 63: 25-27.
- 691) Suzuki M, Ohwada M, et al. (1999). "Rapid death following papillary serous carcinoma of the endometrium without myometrial invasion." *Oncol Rep* 6(5): 1019-1012.
- 692) Swenerton KD, Shaw D, et al. (1979). "Treatment of advanced endometrial carcinoma with tamoxifen: letter to the author." *New Eng J Med* 301: 105.
- 693) Swenerton KD, (1980). "Treatment of advanced endometrial adenocarcinoma with tamoxifen." *Cancer Treat Rep* 64: 805-811.
- 694) Swenerton KD, Chrumka K, et al. (1984). "Efficacy of tamoxifen in endometrial cancer." *Prog Cancer Res Ther* 32: 417-424.
- 695) Swenerton K, Jeffrey J, et al. (1992). "Cisplatin-cyclophosphamide versus carbo-platin-cyclophosphamide in advanced ovarian cancer: a randomized phase III study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group." *J Clin Oncol* 10(5): 718-726.

- 696) Szarvas Z, (1979). "Action of progesterone on endometrial carcinoma." *Zentralbl Gynäkol* 101(20): 1323-1328.
- 697) Takeshima N, Hirai Y, et al. (1996). "Pelvic lymph node metastasis in endometrial cancer with no myometrial invasion." *Obstet Gynecol* 88: 280-282.
- 698) Takeshima N, Hirai Y, et al (1998) "Ovarian metastases in endometrial carcinoma" *Gynecol Oncol* 70: 183-187.
- 699) Taniguchi Y, Matsuo M, et al. (1995). "A case of histological complete remission by preoperative intraarterial infusion chemotherapy." *Gan To Kagaku Ryohu* 22(11): 1702-1705.
- 700) Tatman JL, Freedman RS, et al. (1989). "Treatment of advanced endometrial adenocarcinoma with cyclic sequential ethinyl estradiol and medroxyprogesterone acetate." *Eur J Cancer Clin oncol* 25: 1619-1621.
- 701) Terry P, Wolk A, et al. (2002). "Fatty fish consumption lowers the risk of endometrial cancer: a nationwide case-control study in Sweden." *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 11(1): 143-145.
- 702) Terry P, Rohan TE, et al. (2002). "Cigarette smoking and the risk of endometrial cancer." *Lancet Oncol* 3(8): 470-480.
- 703) Thigpen JT, Buchsbaum HJ, et al. (1979). "Phase II trial of adriamycin in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study." *Cancer Treat Rep* 63: 21-27.
- 704) Thigpen JT, Vance RB, et al. (1981). "Chemotherapy in the management of advanced or recurrent cervical and endometrial carcinoma" *Cancer* 48 (2 suppl): 658-665

- 705) Thigpen JT, Blessing JA, et al. (1984). "Phase II trial of cisplatin as second-line chemotherapy in patients with advanced or recurrent endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study." *Am J Clin Oncol* 7(3): 253-256.
- 706) Thigpen JT, Blessing JA, et al. (1985). "Treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma with medroxyprogesterone acetate: A Gynecologic Oncology Group Study." *Gynecol Oncol* 20: 250.
- 707) Thigpen JT and Blessing JA, (1985). "A randomized comparison of adriamycin with or without cyclophosphamide in the treatment of advanced or recurrent endometrial cancer." *Proc Am Soc Clin Oncol* 4: 115.
- 708) Thigpen JT, Blessing JA, et al. (1986). "Phase II trial of piperazinedione in treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma." *Am J Clin Oncol* 9: 21-23.
- 709) Thigpen JT, Blessing JA, et al. (1986). Oral medroxyprogesterone acetate in advanced or recurrent endometrial carcinoma: Results of therapy and correlation with estrogen and progesterone receptor levels. The Gynecologic Oncology Group experience. *Endocrinology and Malignancy*. E. E. Baulier, S. Iacobelli and W. W. McGuire. NY, Parthenon Publishers: 446-454.
- 710) Thigpen JT, Vance R, et al. (1987). "Chemotherapy for advanced or recurrent gynecologic cancer." *Cancer* 60: 2104-2116.
- 711) Thigpen JT, Kronmal R, et al. (1987). "A phase II trial of vinblastine in patients with advanced or recurrent endometrial carcinoma: A Southwest Oncology Group Study." *Am J Clin Oncol* 10: 429-431.
- 712) Thigpen JT, Blessing JA, et al. (1988). "Hexamethylmelamine as first-line chemotherapy in the treatment of advanced or recurrent carcinoma of the endometrium: A phase II trial of the Gynecologic Oncology Group." *Gynecol Oncol* 31: 435-438.

- 713) Thigpen JT, Blessing JA, et al. (1989). "Phase II trial of cisplatin as first-line chemotherapy in patients with advanced or recurrent endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study." *Gynecol Oncol* 33: 68-70.
- 714) Thigpen JT, (1989). "Systemic therapy with single agents for advanced endometrial cancer." *Cancer Treat Res* 49: 93-106.
- 715) Thigpen JT, Lambuth B, et al. (1990). "Ifosfamide in the management of gynecologic cancers." *Semin Oncol* 17(2), suppl 4: 11-18.
- 716) Thigpen JT and Blessing JA, (1991). "A randomized trial of medroxyprogesterone acetate 200 mg versus 1000 mg daily in advanced or recurrent endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study." *Proc Am Soc Clin Oncol* 10: 185.
- 717) Thigpen JT, Blessing JA, et al. (1993). "Phase III trial of doxorubicin +/- cisplatin in advanced or recurrent endometrial carcinoma: A GOG study." *Proc Am Soc Clin Oncol* 12: 261.
- 718) Thigpen JT, Blessing JA, et al. (1994). "A randomized comparison of doxorubicin alone versus doxorubicin plus cyclophosphamide in the management of advanced or recurrent endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study." *J Clin Oncol* 12: 1408-1414.
- 719) Thigpen JT, Vance RB, et al. (1995). "The platinum compounds and paclitaxel in the management of carcinomas of the endometrium and uterine cervix." *Semin Oncol* 22(2), suppl 12: 67-75.
- 720) Thigpen JT, Brady MF, et al. (1999). "Oral medroxyprogesterone acetate in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: A dose-response study by the Gynecologic Oncology Group." *J Clin Oncol* 17: 1736-1744.

- 721) Thigpen JT, Brady MF, et al. (2001). "Tamoxifen in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study." *J Clin Oncol* 19: 364-367.
- 722) Thomas C, (1996). *Uterustumoren. Spezielle Pathologie.* Schattauer. Stuttgart, New York: 421-427.
- 723) Thornton JG, Brown LA, et al. (1985). "Primary treatment of endometrial cancer with progestogen alone." *Lancet* 2(8448): 207-208.
- 724) Trimble EL, Kosary C, et al. (1998). "Lymph node sampling and survival in endometrial cancer." *Gynecol Oncol* 71: 340-343.
- 725) Tropé C, Grundsell H, et al. (1980). "A phase II study of cis-platinum for recurrent corpus cancer." *Eur J Cancer* 16: 1025-1026.
- 726) Tropé C, Johnsson JE, et al. (1984). "Treatment of recurrent endometrial adenocarcinoma with a combination of doxorubicin and cisplatin." *Am J Obstet Gynecol* 149(4): 379-381.
- 727) Tropé C and Kristensen G, (1997). "Current status of chemotherapy in gynecologic cancer." *Semin Oncol* 24(5): S15/1-22.
- 728) Tropé C, Kristensen GB, et al. (2001). "Clear-cell and papillary serous cancer: treatment options." *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 15(3): 433-446.
- 729) Trudeau M, Stanimir G, et al. (1999). "Paclitaxel and cisplatin: An active regimen in metastatic cancer of the endometrium." *Int J Gynecol Cancer* 9: 69, suppl 1, abstract B25.
- 730) Truscott I, (1964). "Treatment of endometrial cancer by the instillation of a progestational agent." *Symposium on recent advances in ovarian and synthetic steroids* Sydney, Australia.

- 731) Tsunoda H, Nishida M, et al. (1996). "Adjuvant chemotherapy with cyclophosphamide, adriamycin and CDDP (CAP) for high risk endometrial cancer after complete surgery." *Sanka Fujinka Gakkai Zasshi* 48: 45-51.
- 732) Turbow MM, Thornton J, et al. (1982). "Chemotherapy of advanced endometrial carcinoma with platinum, adriamycin and cyclophosphamide." *Proc Am Assoc Cancer Res* 1: 108.
- 733) Turbow MM, Ballon SC, et al. (1985). "Cisplatin, doxorubicin and cyclophosphamide chemotherapy for advanced endometrial carcinoma." *Cancer Treat Rep* 69(5): 465-467.
- 734) Turner BC, Knisely JPS, et al. (1998). "Effective treatment of stage I uterine papillary serous carcinoma with high dose-rate vaginal apex radiation and chemotherapy." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 40: 77-84.
- 735) Umesaki N, Tanaka T, et al. (2000). "Effect of adjuvant chemotherapy using pirarubicin, cisplatin, and etoposide (PEP) for stage IVB endometrial carcinoma: a case report." *Eur J Gynaec Oncol* 21(3): 303-304.
- 736) Umesaki N, Tanaka N, et al. (2000). "Postoperative adjuvant chemotherapy with cisplatin, etoposide, and pirarubicin for endometrial carcinoma patients with lymph node metastasis: a pilot study." *Oncol Rep* 7(5): 1083-1086.
- 737) Untch M, Untch A, et al. (1994). "Comparison of paclitaxel and docetaxel in gynecologic and breast cancer cell lines with the ATP-cell viability assay." *Anti-Cancer Drugs* 5(1): 24-30.
- 738) Untch M, (2002). Präoperative Chemotherapie mit Epirubicin/Cyclophosphamid, gefolgt von Paclitaxel/Trastuzumab, gefolgt von postoperativer Therapie mit Trastuzumab bei Patientinnen mit HER2-überexprimierendem primärem Mammakarzinom. Studienprotokoll gleichnamiger Studie

- 739) Urbanski K, Karolewski K, et al. (1993). "Adjuvant progestagen therapy improves survival in patients with endometrial cancer after hysterectomy." *Eur J Gynaec Oncol* 14: 98-104.
- 740) van der Burg MEL, Bolis G, et al. (1997). "Phase II study of weekly epidoxorubicin in patients with metastatic adenocarcinoma of the cervix: an EORTC Gynaecological Cancer Cooperative Group study." *Eur J Cancer* 33(9): 1513-1515.
- 741) van Hoesen KH, Hudcock J, et al. (1995). "Small cell neuroendocrine carcinoma of the endometrium." *Int J Gynecol Pathol* 14: 21-29.
- 742) van Rijswijk RE and Vermorken JB, (2000). "Drug therapy for gynaecological cancer in older women." *Drugs Aging* 17(1): 13-32.
- 743) van Wijk FH, Lhomme C, et al. (2003). "Phase II study of carboplatin in patients with advanced or recurrent endometrial carcinoma. A trial of the EORTC Gynecological Cancer Group." *Eur J Cancer* 78: 78-85.
- 744) Vardi JR, Tadros GH, et al. (1992). "The value of exploratory laparotomy in patients with endometrial carcinoma according to the new international federation of gynecology and obstetrics staging." *Obstet Gynecol* 80: 204-208.
- 745) Varga A, (1961). "Clinical and histopathologic evaluation of the effect of 17a-hydroxyprogesterone-17-n-caproate on endometrial cancer." *Obstet Gynecol* 18: 658-666.
- 746) Varga A and Henriksen E, (1963). "Urinary excretion assays of pituitary luteinizing hormone (LH) related to endometrial carcinoma." *Obstet Gynecol* 22: 120.
- 747) Varga A and Henriksen E, (1965). "Histologic observations on the effect of 17-alpha-hydroxyprogesterone-17-n-caproate on endometrial carcinoma." *Obstet Gynecol* 26: 656-664.

- 748) Vasey PA, (2002). "Survival and longer-term toxicity results of the SCOTROC-study: docetaxel vs. paclitaxel-carboplatin in epithelial ovarian cancer." Proc Am Soc Clin Oncol 21, abstract 202.
- 749) Vasey PA, (2003). "Role of docetaxel in the treatment of newly diagnosed advanced ovarian cancer." J Clin Oncol 21(10, suppl. 1): 136-144.
- 750) Vasuratna A, Kudelka AP, et al. (1998). "Prolonged remission of endometrial cancer with paclitaxel and carboplatin." Anti-Cancer Drugs 9: 283-285.
- 751) Vaughn CB, Chapman JL, et al. (1990). "Intraperitoneal and systemic chemotherapy for advanced endometrial adenocarcinoma: A case report." Med Pediatr Oncol 18: 68-71.
- 752) Vavra N, Salzer H, et al. (1990). "Adjuvante Hormontherapie beim Endometriumkarzinom: Medroxyprogesteronazetat versus Tamoxifen-Medroxyprogesteronazetat-Sequenztherapie." Gynäkol Rundschau 30: 133-143.
- 753) Veenhof KHN, George M, et al. (1990). "Mitoxantrone in advanced and/or recurrent endometrial carcinoma." Eur J Cancer 26: 650.
- 754) Vergote I, Kjørstad K, et al. (1989). "A randomized trial of adjuvant progestagen in early endometrial cancer." Cancer 64: 1011-1016.
- 755) Vergote IB, (1994). "Adjuvante postoperative Behandlung des Endometriumkarzinoms." Gynäkologe 27: 84-88.
- 756) Verschraegen CF, Matei C, et al. (1999). "Octreotide induced remission of a refractory small cell carcinoma of the endometrium." Int J Gynecol Cancer 9(1): 80-85.

- 757) Vishnevsky AS, Bokhman JV, et al. (1993). "Favourable influence of adjuvant hormone therapy by oxyprogesterone (OPC) and by its combination with tamoxifen on 5-year survival rate of surgical and combined treatment of primary endometrial carcinoma patients." Eur J Gynaec Oncol 14(2): 150-153.
- 758) Vogel MS, Hilsenbeck G, et al. (1993). "Preclinical activity of taxotere against freshly explanted clonogenic human tumor cells: comparison with taxol and conventional antineoplastic agents." Eur J Cancer 29A(14): 2009-2014.
- 759) Vogelsang H, (2000). Hereditäre Tumordisposition beim Endometriumkarzinom im Rahmen des HNPCC-Syndroms. Malignome des Corpus uteri. T. München. München, W.Zuckschwerdt: 23-26.
- 760) von Fournier D, Kubli F, et al. (1981). "Hochdosierte Gestagen-Langzeittherapie beim Korpuskarzinom, Einfluß auf Überlebenszeit." Geburtsh.und Frauenheilk. 41(4): 266-269.
- 761) von Hoff DD, Green S, et al. (1991). "Phase II study of fludarabine phosphate (NSC-312887) in patients with advanced endometrial cancer." Am J Clin Oncol 14: 193-194.
- 762) von Minckwitz G, Costa SD, et al. (1999). Chemotherapie. Allgemeine gynäkologische Onkologie. H. G. Bender. München - Wien - Baltimore, Urban & Schwarzenberg: 265-301.
- 763) von Minckwitz G, Loibl S, et al. (2002). "Adjuvant endocrine treatment with medroxyprogesterone acetate or tamoxifen in stage I and II endometrial cancer - a multicentre, open, controlled, prospectively randomized trial." Eur J Cancer 38(17): 2265-2271.

- 764) Vuento MH, Pirhonen JP, et al. (1999). "Screening for endometrial cancer in asymptomatic postmenopausal women with conventional and colour Doppler sonography." *Br J Obstet Gynaecol* 106: 14-20.
- 765) Wagner G, Dudeck J, et al. (1995). *Korpuskarzinom. Tumordokumentation in Klinik und Praxis*. S. Verlag. Berlin, Heidelberg, New York: 34.1-34.30.
- 766) Wait RB, (1973). "Megestrol acetate in the management of advanced endometrial carcinoma." *Obstet Gynecol* 41: 129-136.
- 767) Wallwiener D, Eble J, et al. (1998). "Organübergreifendes Debulking in Kombination mit intraoperativer Strahlentherapie (IORT) im multimodalen Therapiespektrum von Beckenrezidiven." *Geburtsh.und Frauenheilk.* 58: 19-26.
- 768) Wallwiener D and Wagner U, (1999). "Operative Therapie des Endometriumkarzinoms und seiner Präkanzerosen." *Onkologe* 5: 403-409.
- 769) Wang CB, Wang CJ, et al. (2002). "Fertility-preserving treatment in young patients with endometrial adenocarcinoma." *Cancer* 94(8): 2192-2198.
- 770) Wardley A, (2002). "Fulvestrant: a review of its development, pre-clinical and clinical data." *Int J Clin Pract* 56(4): 305-309.
- 771) Waterman EA and Benson RC (1967). "Medrogestone therapy in advanced endometrial adenocarcinoma." *Obstet Gynecol* 30(5): 626-634.
- 772) Webb MJ, (1993). "Progesterontherapie des Endometriumkarzinoms." *Gynäkologe* 26: 118-122.
- 773) Weiss A, Jackson L, et al. (1961). "An evaluation of 5-fluorouracil in malignant disease." *Ann Intern Med* 55: 731-737.

- 774) Weiss MF, Connell PP, et al. (1999). "External pelvic radiation therapy in stage IC endometrial carcinoma." *Obstet Gynecol* 93: 599-602.
- 775) Wentz WB, (1964). "Effect of a progestational agent on endometrial hyperplasia and endometrial cancer." *Obstet Gynecol* 24(3): 370-375.
- 776) Wingo PA, Tony T, et al (1995) "Cancer statistics 1995" *Ca Cancer J Clin* 45: 8-30
- 777) Wirth LJ, Lucca J, et al. (2003). "Induction docetaxel and carboplatin followed by weekly docetaxel and carboplatin with concurrent radiotherapy, then surgery in stage III non-small cell lung cancer: a phase I study." *Clin cancer res* 9(5): 1698-1704.
- 778) Woo HL, Swenerton KD, et al. (1996). "Taxol is active in platinum-resistant endometrial carcinoma." *Am J Clin Oncol* 19(3): 290-291.
- 779) Woodruff JD and Pickar JH, (1994). "Incidence of endometrial hyperplasia in postmenopausal women taking conjugated estrogens (Premarin) with medroxyprogesterone acetate or conjugated estrogens alone." *Am J Obstet Gynecol* 170: 1213-1223.
- 780) Wright TL, Hurley J, et al. (1963). "Vinblastin in neoplastic disease." *Cancer res* 23: 169-179.
- 781) Yamazawa K, Matsui H, et al. (2003). "A case-control study of endometrial cancer after antipsychotics exposure in premenopausal women." *Oncology* 64(2): 116-123.
- 782) Zaino RJ (1992). "Endometrial carcinoma: The need to pursue a new path- (ology)." *Gynecol Oncol* 45: 233-234.

- 783) Zaino R, Kurman RJ, et al. (1996). "Pathologic models to predict outcome for women with endometrial adenocarcinoma: the importance of the distinction between surgical stage and clinical stage." *Cancer* 77: 1115-1121.
- 784) Zaino R, Whitney C, et al. (2001). "Simultaneously detected endometrial and ovarian carcinomas - a prospective clinicopathologic study of 74 cases: A Gynecologic Oncology Group study." *Gynecol Oncol* 83: 355-362.
- 785) Zanetta G, Gabriele A, et al. (1997). "Conservative management of endometrial carcinoma with prolonged preservation of the uterus in a young patient." *Int J Gynecol Cancer* 7: 332-334.
- 786) Zanotti KM, Belinson JL, et al. (1999). "The use of paclitaxel and platinum-based chemotherapy in uterine papillary serous carcinoma." *Gynecol Oncol* 74: 272-277.
- 787) Zeller HJ and H. zur Hausen H, (1995). *Onkologie. Landsberg/Lech, ecomed.*
- 788) Zola P, Jacomuzzi ME, et al. (2002). "Analysis of the evolution in the management of endometrial cancer in Italy: a CTF study." *Tumori* 88(6): 481-488.
- 789) Zuckerman B, Lavie O, et al. (1998). "Endometrial carcinoma stage I - grade II. Conservative treatment followed by a healthy twin pregnancy." *Int J Gynecol Cancer* 8: 172-174.

7: Anhang

7.1 Zustandsbeschreibung der Pat. nach WHO und Karnofsky:

WHO- Performance- Status	Karnofsky- Index	Beschreibung des Patientenzustandes
0	100 %	Normale Aktivität, keine Beschwerden, keine Krankheitszeichen
1	90 %	normale Aktivität, geringfügige Symptome
	80 %	normale Aktivität nur mit Anstrengung, deutliche Symptome, deutlich verringerte Aktivität
2	70 %	arbeitsunfähig, versorgt sich selbst
	60 %	braucht gelegentlich Hilfe, versorgt sich weitgehend selbst, < 50 % bettlägerig
3	50 %	braucht kontinuierliche Krankenpflege, kann aufstehen, häufig ärztliche Hilfe notwendig
	40 %	überwiegend bettlägerig, spezielle Hilfe nötig
4	30 %	dauernd bettlägerig, geschulte Pflegekraft nötig
	20 %	schwerstkrank, Hospitalisierung notwendig
	10 %	moribund
5	0 %	tot

7.2 Remissionskriterien nach WHO:

Komplette Remission (CR):

Verschwinden aller Tumoranzeichen mit klinischen und bildgebenden Verfahren. Der Befund muß durch zwei Untersuchungen im Abstand von mindestens vier Wochen bestätigt sein. Bei nicht-meßbarem Tumor gilt stattdessen der vollständige Rückgang sämtlicher Tumorsymptome für mindestens 4 Wochen.

Partielle Remission (PR):

Abnahme der Tumorgröße um $\geq 50\%$ bei allen eingesetzten metrischen Verfahren. Der Befund muß durch zwei Untersuchungen im Abstand von mindestens vier Wochen bestätigt sein. Bei nicht-meßbarem Tumor gilt stattdessen die Abnahme der Tumorsymptome um $\geq 50\%$ für mindestens 4 Wochen, keine neuen Metastasen, keine Zunahme der Tumorsymptome in irgendeiner Lokalisation.

Stabile Erkrankung (SD):

Keine signifikante Veränderung über einen Zeitraum von mindestens vier Wochen. Dies schließt eine Stabilisierung ein, eine geschätzte Abnahme um $< 50\%$ sowie eine geschätzte Zunahme der Läsion um $\leq 25\%$. Es dürfen keine neuen Läsionen auftreten. Bei nicht-meßbarem Tumor gilt stattdessen eine Abnahme der Tumorsymptome um $< 50\%$ bzw. eine maximale Zunahme der Tumorsymptome um $\leq 25\%$ für mindestens 4 Wochen.

Progression (PD):

Auftreten neuer, vorher nicht identifizierter Läsionen oder eine Zunahme der Tumordimensionen in einem oder mehreren Herden um $> 25\%$. Bei nicht-meßbarem Tumor gilt stattdessen eine $> 25\%$ ige Zunahme der Tumorsymptome oder das Auftreten neuer Herde.

7.3 Nebenwirkungen der Zytostatikatherapie

(Common toxicity criteria):

Die WHO und auch andere Studiengruppen haben sehr komplexe Zusammenstellungen erarbeitet, die praktisch alle erdenklichen Nebenwirkungen miteinbeziehen. Nachfolgend nun eine Zusammenfassung der für die Chemotherapie beim Endometriumkarzinom wichtigsten Toxizitäten, wobei es sich um eine subjektive Auswahl handelt ohne Anspruch auf Vollständigkeit, Näheres hierzu siehe unter folgenden Literaturangaben [Baltzer, WHO].

Toxizität bezieht sich auf die jeweiligen Nebenwirkungen, WHO 0-4 beschreibt den Grad der Nebenwirkungen, wobei 0 = Normalbefund, 1 = gering oder leicht, 2 = mäßig aber deutlich, 3 = stark und ausgeprägt und 4 = lebensbedrohlich.

Toxizität	WHO-0	WHO-1	WHO-2	WHO-3	WHO-4
Leuko($\cdot 10^9/l$)	$\geq 4,0$	$< 4,0-3,0$	$< 3,0-2,0$	$< 2,0-1,0$	$< 1,0$
Granul($\cdot 10^9/l$)	$\geq 2,0$	$< 2,0-1,5$	$< 1,5-1,0$	$< 1,0-0,5$	$< 0,5$
Thr ($\cdot 10^9/l$)	≥ 100	$< 100-75$	$< 75-50$	$< 50-25$	< 25
Hb (g/100ml)	$\geq 11,0$	$< 11-10$	$< 10-8$	$< 8-6,5$	$< 6,5$
Kreatinin	normal (N)	norm-1,5·N	1,5·N-3·N	3·N-6·N	$> 6·N$
Bilirubin	normal (N)	-	N - 1,5·N	1,5·N-3·N	$> 3·N$
GOT/GPT	normal (N)	N - 2,5·N	2,6·N-5·N	5,1·N-20·N	$> 20·N$
Übelkeit	keine	leicht, normale Ernährung	mäßig, reduzierte Ernährung	keine Nahrungsaufnahme	-
Erbrechen	kein	1 mal / Tag	2-5 mal / Tag	6-10 mal / Tag	parenterale Nahrung
Diarrhoe	keine	2-3 Stühle/Tag	4-6 / Tag oder leichte Krämpfe	7-9 / Tag oder starke Krämpfe	> 10 oder blutig
Stomatitis	keine	wund, gerötet	Erosion, breiige Nahrung	Ulcus, flüssige Nahrung	parenteral, starke Schmerzen
Obstipation	keine	leicht	mäßig	Subileus	kompletter Ileus
Arrhythmie	keine	flüchtig	häufig, keine Therapie nötig	persistierend Therapie nötig	Monitoring Defibrillation

IV

Toxizität	WHO-0	WHO-1	WHO-2	WHO-3	WHO-4
Herzfunktion	normal	LVEF < 20% reduziert	LVEF ≥ 20 % reduziert	therapiebe- dürftig	massiv, thera- pierefraktär
Perikarditis	keine	asymptoma- tisch	Schmerz, EKG- Veränderung	Drainage erfor- derlich	Herztamponade Eingriff sofort
Lunge	normal	geringe Symp- tome	Belastungs- dyspnoe	Ruhedyspnoe	Bettruhe nötig
Hämaturie	keine	Mikrohämaturie	Makrohämaturie	Gerinnsel, Bla- senspülung	Transfusion oder OP nötig
Proteinurie(g/l)	keine	< 3	3-10	> 10	nephrotisches Syndrom
Thrombose	keine	-	Thrombo- phlebitis	Phlebo- thrombose	Lungenembolie
Ödeme	keine	nur abends	ganztags, keine Therapie nötig	ganztags, The- rapie nötig	Anasarka
Alopezie	keine	minimal, nicht auffallend	stellenweise, auffallend	komplett, re- versibel	komplett, irre- versibel
sensibles NS	normal	geringe Paräs- thesien	objektivierbare Parästhesien	schwer, Funk- tionseinbußen	-
motorisches NS	normal	subjektive Schwäche	objektive Schwäche	schwere Funk- tionseinbuße	Paralyse
Bewußtsein	klar, wach	geringe Som- nolenz	mäßige Som- nolenz	Halluzination, Desorientierung	Koma, Anfälle
Ototoxizität	kein Hörverlust	nur audiome- trisch meßbar	Tinnitus, mäßi- ger Hörverlust	Funktionsein- buße, Hörgerät	irreversibler Hör verlust
Infektion	keine	gering, keine Therapie nötig	mäßig, orale Antibiose	iv-Antibiose, Antimykotika	lebensbedrohlich Sepsis
Fieber	normal	37,1 – 38,0°C	38,1 – 40,0°C	>40°C < 24 h	>40°C für >24 h oder Hypotonie
Allergie	keine	Ödeme, Schüt- telfrost	Urtikaria, Bron- chospasmus	Serumkrankheit	Anaphylaxie
Hautreaktionen	keine	Erythem	Blasen, mäßige Epitheliolyse	ausgeprägte Epi- theliolyse	Ulzera, Nekrose evtl. OP nötig
Blutungen	keine	gering, keine Transfusion	mäßig, 1-2 Transfusionen	stark, 3-4 Trans- fusionen	massiv, > 4 Transfusionen
Schmerzen	keine	leicht	mäßig	stark	unstillbar
Appetit	normal	gering vermin- dert	kurzfristig (< 1 Woche)	langfristig (> 1 Woche)	völlige Appetit- losigkeit
Gewichtsverlust	< 5 %	5 - < 10 %	10 - < 20 %	≥ 20 %	-

7.4 Stadieneinteilung des Endometriumkarzinoms nach den Richtlinien der FIGO bzw. der TNM-Klassifikation:

Tabelle 1: Chirurgische und pathologische („p“) Tumorklassifikation

TNM	FIGO	Definition
(p)TX		Primärtumor kann nicht beurteilt werden
(p)T0		Kein Anhalt für Primärtumor
(p)Tis		Carcinoma in situ
(p)T1	Ia	Tumor begrenzt auf Corpus uteri
(p)T1a	Ia	Tumor begrenzt auf das Endometrium
(p)T1b	Ib	Myometriuminvasion < 50 %
(p)T1c	Ic	Myometriuminvasion > 50 %
(p)T2	II	Infiltration der Zervix
(p)T2a	IIa	lediglich endozervikaler Drüsenbefall
(p)T2b	IIb	Invasion des Zervixstromas
(p)T3	III	Ausbreitung jenseits des Uterus
(p)T3a	IIIa	Beteiligung der Serosa und/oder der Adnexe und/oder positive Spülzytologie
(p)T3b	IIIb	Vaginalbefall (durch direkte Ausbreitung oder Metastasen)
(p)T3c	IIIc	Metastasen in pelvinen und/oder paraaortalen LK
(p)T4	IVa	Tumor infiltriert die Mukosa der Harnblase oder des Rektums und/oder überschreitet die Grenzen des kleinen Beckens
	IVb	Fernmetastasen

Tabelle 2: Klinische (prätherapeutische) Tumorklassifikation (nur noch anzuwenden bei primärer Bestrahlung)

TNM	FIGO	Definition
T1	I	Tumor begrenzt auf Corpus uteri
T1a	Ia	Cavum uteri 8 cm oder weniger in der Länge
T1b	Ib	Cavum uteri mehr als 8 cm in der Länge
T2	II	Tumor infiltriert Zervix, breitet sich jedoch nicht jenseits des Uterus aus
T3	III	Tumor breitet sich jenseits des Uterus aus, verbleibt aber innerhalb des kleinen Beckens
T4	IVa	Tumor infiltriert die Mukosa der Harnblase oder des Rektums und/oder überschreitet die Grenzen des kleinen Beckens
	IVb	Fernmetastasen

7.5 Liste der in der Dissertation aufgeführten Abkürzungen:

Abd	abdominal
AB 132	Chemotherapeutikum
ACOG	American College of Obstetrics and Gynecologists
AE	Adverse Event
AUC	Area under the curve
AZ	Allgemeinzustand
ca.	circa
BSO	Bilaterale Salpingo-Oophorektomie
bzw.	beziehungsweise
C	Chemotherapie
CCNU	Chemotherapeutikum
CI	Confidence Interval
CR	Complete Remission
CTC	Common Toxicity Criteria
DFS	Disease free survival
DNA	DesoxyriboNucleid Acid
EE	Ethinylestradiol
ER	Estrogen Receptor
EZ	Ernährungszustand
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
FSH	Follikel stimulierendes Hormon
G-CSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor
GCP	Good Clinical Practice
GOG	Gynecologic Oncology Group
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormon
H	Hormontherapie
h	Stunde
Hb	Hämoglobin
HE	Hysterektomie
HPA	Hydroxyprogesteronacetat
HPC	Hydroxyprogesteroncaproat

VIII

HPV	Humanes Papillom Virus
HRT	Hormone Replacement Therapy
ICD	International Classification of Diseases
INR	International Normalized Ratio
i.m.	intramuskulär
i.p.	intraperitoneal
ITT	Intention to Treat
JÜR	Jahres-Überlebens-Rate
k.A.	keine Angaben
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
LAOS	Laparoskopisch assistiertes operatives Staging
LAVH	Laparoskopisch assistierte vaginale Hysterektomie
LK	Lymphknoten
LNE	Lymphonodektomie
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
m	mixed, Angabe, falls nicht zwischen 1 st - und 2 nd -Line unterschieden werden kann
m-AMSA	Chemotherapeutikum, nie über Versuchsstadium herausgekommen
MDR	Multiple Drug Resistance
mg	Milligramm
mg/die	Milligramm pro Tag
mg/qm	Milligramm pro Quadratmeter
MGA	Megestrolazetat
MPA	Medroxyprogesteronazetat
Mind.	mindestens
n	Anzahl
NCI	National Cancer Institute
NW	Nebenwirkung
NS	Nervensystem
ns	nicht signifikant
OP	Operation
OPC	Oxyprogesteroncaproat
OR	Overall Response

Pat	Patientin
path	pathologisch
PCO	Poly Cystic Ovary
PD	Progressive Disease
PFI	Progression Free Interval
PR	Progesteron Rezeptor oder Partielle Remission
q	Wiederholung, zur Beschreibung der Chemotherapie-Intervalle
RD	Response Duration
Ref	Referenz, weist im Ergebnisteil auf die Nummer der jeweiligen Arbeit in Der Literaturliste hin
retro	retrospektiv
RLAVH	Radikale Laparoskopisch assistierte vaginale Hysterektomie
RT	Radiotherapie
SAE	Serious Adverse Events
SD	Stable Disease
SERM	Selektive Estrogen Rezeptor Modulatoren
St.	Stadium
TAM	Tamoxifen
TNM	Klassifikation des Tumorstadiums, T beschreibt die Ausdehnung des Primärtumors, N den Lymphknotenstatus und M ein Vorliegen von Fernmetastasen
TTP	Time to Progression
ÜLZ	Überlebenszeit
UFK	Universitäts Frauen Klinik
UPSC	Uterine Papillary Serous Carcinoma
v.a.	vor allem
vs	versus
WHO	World Health Organization
z.T.	zum Teil
5-FU	5-Fluorouracil
z.B.	zum Beispiel

7.6 Archivrecherche Seite1:

- Name:
- Vorname:
- Geburtsdatum:
- Erstdiagnose (ED):
- Alter bei ED:
- Alter bei Eintritt in die Studie:
- Zeit von ED bis zum Nachweis von Metastasen oder Rezidiv:
- fortgeschrittenes Ca bei ED:
- Menopausestatus bei ED:
- Parität:
- ED außerhalb oder in domo:
- erste OP bzw. Radiatio außerhalb oder in domo:
- erste Chemotherapie außerhalb oder in domo:
- Vortherapie: OP:
- Radiatio:
- Gestagene:
- Zytostatika:
- Vorerkrankungen: Adipositas:
- Hypertonus:
- Diabetes:
- Tumoren:
- Hormone:
- Sonstige:

Seite 2, Patientin:

- Ursprünglich in die Studie aufgenommene Patientenzahl:
- Zahl evaluierbarer Patienten:
- Ausschlußkriterien:
 - sichere Histologie:
 - kein zweiter Primarius:
 - Performance Status vor Therapie:
 - Meßbarer Tumor:
 - Alter:
 - Sonstige:
- Stadium vor Therapiebeginn bzw Rezidiv::
(FIGO 1988 bzw. 1971 bei Radiatio als Primärtherapie)
- (bei Rezidiv) ursprüngliches Stadium:
- histologischer Typ:
- Grading:
- Rezeptorstatus:
- CA 125:
- Performance-Status der Pat. bei Beginn der Chemo:
(WHO 0-4 bzw. Karnofsky-Index)
- Indikation zur Chemo:
- Adresse FA / HA:
- betreuender FA in UFK:

Metastasierungsorte vor Beginn der Therapie:

Pelvin bzw. Lokalrezidiv:
Extrapelvin:
Vagina:
Lymphknoten:
Lunge:
Leber:
Peritoneum/Pleura:
Sonstige:

Seite 3, Patientin:

- Welche Metastasen sprechen am besten an?
- Remissionskriterien nach WHO erfüllt ?
- Response:
(CR, PR, SD, Progression)
- Time to response:
- Time to progression:
- Survival:
- Zahl der Zyklen bis zum Ansprechen:
- Zahl verabreichter Zyklen:
- Rate erhaltene Dosis / geplante Dosis:
- Dosisanpassung bei NW?
- Durchgeführte Chemotherapie in genauer Beschreibung und Dosierung:
- NW der Chemo anhand der WHO-Toxizitätsklassen:
- Patientin verstorben:
- Sonstiges, siehe ggf. Anhang:

7.7 Literaturrecherche Seite 1:

- interne Studien-Nr.:
- Studie, ggf. mit Untergruppen:
- Autor:
- Land der Studie:
- Land der Veröffentlichung der Studie:
- Jahr des Erscheinens der Studie:
- Dauer der Studie in Jahren:
- Gesamtbeobachtungszeitraum in Jahren bzw. follow-up:
- Art der Studie: – prospektiv randomisiert (Phase 3)
 - prospektiv (Phase 2)
 - retrospektiv
- Ursprünglich in die Studie aufgenommene Patientenzahl:
- Zahl evaluierbarer Patienten:
(sowie Gründe für Ausschluß)
- Alter der Pat. bei Erstdiagnose:
- Alter der Pat. bei Eintritt in die Studie:
- Zeit von ED bis zum Nachweis von Metastasen oder Rezidiv:
- Welche Metastasen sprechen am besten an?
- Einschlußkriterien in die Studie:
 - Alter:
 - meßbarer TU:
 - Performance-Status:
 - Kein 2. Primarius:
 - erfolgte Gabe von Hormonen/Zytostatika:
 - Herz/Kreislaferkrankungen:
 - Sonstige:

Seite 2, interne Studien-Nr.:

- Menopausestatus:
- Remissionskriterien nach WHO erfüllt:
- Histologie: - Typen
 - Grading
 - Rezeptorstatus
 - Ca 125:
- FIGO-Stadium vor Therapiebeginn (1, 2, 3, 4):
bzw. Rezidiv:

- Vorthherapie: OP:

Radiatio:

Gestagene:

Zytostatika:

- Aktivitätsgrad vor Therapie (0 – 4):
(WHO 0-4 bzw. Karnofsky-Index)

- Metastasierungsorte vor Beginn der Therapie:

pelvin bzw. Lokalrezidiv:

extrapelvin:

Vagina:

Lymphknoten:

Lunge:

Leber:

Peritoneum/Pleura:

Sonstige:

Seite 3, interne Studien-Nr.:

- Response-Rate: CR:

PR:

SD:

Progress:

- Objective Response :

- Fälle von Langzeitüberleben :

- Response duration (for objective responders):

- Time to Progression (Progression free interval):

- Survival (ggf. aufgeschlüsselt):

- Estimated survival for Responders:

- Time to response:

- Zahl der Zyklen bis zum Ansprechen:

- Zahl verabreichter Zyklen:

- Rate erhaltene Dosis / geplante Dosis:

- Toxizitätskriterien nach WHO erfüllt:

- Dosisanpassung bei NW ?

- 2nd/3rd-line Chemo:

Seite 4, interne Studien-Nr.:

- NW der Chemo anhand Toxizitätsklassen 0 – 4 (Schwerpunkte):

- Leukozyten:
- Thrombozyten:
- Hämoglobin:
- Niere (Kreatinin):
- Leber (Bilirubin):
- Übelkeit:
- Erbrechen:
- GIT:
- Herz-Kreislauf:
- Nervensystem:
- Alopezie:
- Infektion/Fieber:
- Verschlechterung des AZ unter Therapie
- Therapiebedingte Todesfälle:
- Sonstige:
- 5-HT3-Rezeptorantagonisten:

- Verabreichte Therapeutika in genauer Beschreibung und Dosierung:

7.8 Übersicht der in der Dissertation aufgeführten Tabellen:

Tabelle 1 Auszug aus der WHO-Klassifikation der Tumoren des Corpus uteri von 1994

Tabelle 2 Häufigkeitsverteilung der verschiedenen histologischen Subtypen

Tabelle 3 histopathologische Typisierung

Tabelle 4 Chirurgische (intraoperative) und pathologische („p“) Tumorklassifikation

Tabelle 5 Klinische (prätherapeutische) Tumorklassifikation

Tabelle 6 Empfehlungen einer stadienabhängigen Operation:

Tabelle 7 Empfehlungen einer stadiengerechten adjuvante Strahlentherapie

Tabelle 8 zwei unterschiedliche Typen des Endometriumkarzinoms

Tabelle 9 histopathologischer Risikoscore

Tabelle 10 postoperatives Risikoprofil

Tabelle 11 Zytostatikagruppen und wichtige Einzelsubstanzen

Tabelle 12 Patientendaten, Durchschnittsalter und Zeit von ED bis zum Rezidiv

Tabelle 13 Systemische Therapien der Pat. der UFK-Münster

Tabelle 14 Ansprechen auf die Hormontherapie

Tabelle 15 Überlebenszeiten nach Hormontherapie, aufgeschlüsselt nach Ansprechen

Tabelle 16 Ansprechen auf die Strahlen-Hormontherapie

Tabelle 17 Überlebenszeit nach Strahlen-Hormontherapie

Tabelle 18 Ansprechen auf die neoadjuvante Chemotherapie

Tabelle 19 Ansprechen auf die First-Line-Chemotherapie

Tabelle 20 Überlebenszeit nach First-Line-Chemotherapie

Tabelle 21 Ansprechraten auf die 1st-line Chemotherapie

Tabelle 22 Ansprechen auf die Second-Line-Chemotherapie

Tabelle 23 Ansprechen auf die Third-Line-Chemotherapie

Tabelle 24 Überlebenszeit (2nd- und 3rd-Line zusammen), nach Ansprechen

Tabelle 25 Grading der Patientinnen der UFK

Tabelle 26 histologische Subtypen der Pat der UFK-Münster (n = 27)

Tabelle 27 Stadium bei Erstdiagnose der Pat. der UFK-Münster (n = 27)

Tabelle 28 Operationen bzw. Primärbehandlungen der Patientinnen der UFK-Münster

Tabelle 29 Häufigkeit der eingesetzten Chemotherapeutika (Mono- und Kombichemo):

Tabelle 30 Systemische Therapien der UFK-Münster nach Jahren und Häufigkeit

Tabelle 31 Hormonrezeptorbestimmung in Korrelation zum weiteren Verlauf

Tabelle 32: Medroxyprogesteronacetat:

Tabelle 33: Hydroxyprogesteroncaproat (i.m.-Gabe):

Tabelle 34: Megestrolazetat:

Tabelle 35 gemischte Gestagenregime:

Tabelle 36 Sonstige Gestagene:

Tabelle 37 Tamoxifen:

Tabelle 38 GnRH-Analoga:

Tabelle 39 Aromatasehemmer und sonstige endokrine Therapien:

Tabelle 40 Poly-Hormon-Therapie:

Tabelle 41 Hormontherapie:

Tabelle 42 Radio-Hormon-Therapie:

Tabelle 43 neoadjuvante Hormontherapie:

Tabelle 44 wirksamste und wichtigste Monochemotherapeutika:

Tabelle 45 weniger relevante Monochemotherapien Teil 1 (alphabetisch):

Tabelle 46 weniger relevante Monochemotherapien Teil 2 (alphabetisch):

Tabelle 47 weniger relevante Monochemotherapien Teil 3 (alphabetisch):

Tabelle 48 Taxol + Doxorubicin:

Tabelle 49 Taxol + Carboplatin:

Tabelle 50 Taxol + Cisplatin:

Tabelle 51 Taxotere + Carboplatin:

Tabelle 52 Taxotere + Caelyx:

Tabelle 53 Doxorubicin + Cisplatin:

Tabelle 54 Doxorubicin + Cyclophosphamid:

Tabelle 55 Carboplatin + Vinorelbin:

Tabelle 56 Cisplatin + Vinorelbin:

Tabelle 57 Cisplatin + Topotecan:

Tabelle 58 Taxol + Doxorubicin + Cisplatin:

Tabelle 59 Taxol + Epirubicin + Cisplatin:

Tabelle 60 Doxorubicin + Cisplatin + Cyclophosphamid:

Tabelle 61 Doxorubicin + Cisplatin + Ifosfamid:

Tabelle 62 Doxorubicin + Cisplatin + Vinblastin:

Tabelle 63 Doxorubicin + Cyclophosphamid + 5-FU:

Tabelle 64 Epirubicin + Cisplatin + Cyclophosphamid:

Tabelle 65 Cisplatin + 5-FU + Etoposid:

- Tabelle 66 Cisplatin + 5-FU + Cytosan:
- Tabelle 67 Cisplatin + Vincristin + VM-26:
- Tabelle 68 Doxorubicin + Cisplatin + 5-FU + Etoposid:
- Tabelle 69 Doxorubicin + Cisplatin + Methotrexat + Vinblastin:
- Tabelle 70 Taxol + Carboplatin + MGA:
- Tabelle 71 Doxorubicin + Cisplatin + Cyclophosphamid + MGA:
- Tabelle 72 Doxorubicin + Cisplatin + Etoposid + MGA:
- Tabelle 73 Doxorubicin + Cisplatin + Ifosfamid + MPA:
- Tabelle 74 Doxorubicin + Cyclophosphamid + 5-FU + MGA:
- Tabelle 75 Doxorubicin + Cyclophosphamid + 5-FU + (MPA + TAM alternierend):
- Tabelle 76 Doxorubicin + Cyclophosphamid + 5-FU + MPA:
- Tabelle 77 Doxorubicin + Cyclophosphamid + 5-FU (Tag 2+3) + Vincristin + MPA:
- Tabelle 78 Doxorubicin + Cyclophosphamid + MGA:
- Tabelle 79 Carboplatin + Methotrexat + 5-FU + MPA:
- Tabelle 80 Carboplatin + (MPA + Tamoxifen alternierend):
- Tabelle 81 Cisplatin + Cytosinarabin (intraperitoneal) + MGA:
- Tabelle 82 Melphalan (oral) + 5-FU + MGA (für 8 Wochen):
- Tabelle 83 Melphalan (oral) + 5-FU + MPA (wöchentlich i.m.):
- Tabelle 84 perkutane Radiatio +/- Doxorubicin:
- Tabelle 85 Radiatio + Epirubicin/Cisplatin:
- Tabelle 86 Radiatio + Doxorubicin + Cisplatin + Cyclophosphamid:
- Tabelle 87 Radiatio + Cisplatin +/- Doxorubicin + Cyclophosphamid:
- Tabelle 88 Carboplatin/Etoposid:
- Tabelle 89 Cisplatin/Etoposid:
- Tabelle 90 Doxorubicin +/- Cisplatin +/- Taxol oder Cyclophosphamid:
- Tabelle 91 Pirarubicin + Cisplatin + Cyclophosphamid:
- Tabelle 92 Doxorubicin + Cisplatin + Cyclophosphamid:
- Tabelle 93 Doxorubicin + Cisplatin + Ifosfamid:
- Tabelle 94 Doxorubicin + Cisplatin + Etoposid:
- Tabelle 95 Pirarubicin + Cisplatin + Etoposid:
- Tabelle 96 Pirarubicin + Cisplatin + Etoposid + (Uracil/Tegafur oral 5 Jahre):
- Tabelle 97 5-FU/UFT/Doxifluridine/Mitomycin C/Cytosinarabin:
- Tabelle 98 Doxorubicin/Cisplatin:
- Tabelle 99 Taxol/Carboplatin:

Tabelle 100 Taxol + Epirubicin + Cisplatin:

Tabelle 101 Estramustinphosphat (oral) + MPA:

7.9 DANKSAGUNG:

Von ganzem Herzen danke ich meiner Frau Maria Aparecida. Sie hatte sicherlich wesentlich mehr Geduld mit mir, als ich sie Jahre zuvor bei ihrer Dissertation gehabt habe. Zudem hat sie mir inmitten der heißen Phase dieser Arbeit und unseres Umzugs nach Portugal unsere Tochter Isabel geschenkt.

Meinen Eltern, für die immer wieder mal notwendigen Motivationsschübe.

Herrn Prof. Ralf J. Lellé gilt ebenfalls mein besonderer Dank. Zum einen wegen der Überlassung des Themas, zum anderen aber auch für seine stete Bereitschaft weiterzuhelfen, und die Fertigstellung der Arbeit durch Einbringen seines eigenen Wissens voran zu bringen.

Frau Alexandra Woltering, Sekretärin von Herrn Prof. Lellé, für die Hilfsbereitschaft und Aufmerksamkeit in vielen organisatorischen Fragen.

Herrn Dr. Oliver Obst und seinem Team von der Zweigbibliothek Medizin, insbesondere Frau Karin Rasch, ohne die die umfassende Literaturrecherche nicht möglich gewesen wäre.

Herrn Dr.G. Burkhardtsmaier von der Stabstelle Medizinische Informationsverarbeitung im Institut für Medizinische Informatik und Biomathematik, ohne den die Erhebung der notwendigen Patientendaten der Uniklinik Münster nicht möglich gewesen wäre.

Herrn Giering und seinem Team im Archiv der UFK-Münster, ohne die die Erhebung der Patientendaten durch Einsicht in die Patientenakten und Mikrofilme unmöglich gewesen wäre.

Frau Dr. Joke Tio, für die freundliche Durchsicht der Dissertation.

Herrn Dr. Hans-Peter Stobernack und seiner Frau Barbara Kling von der Firma Roche, für die Unterstützung bei der Klärung einiger wichtiger Detailfragen.

Dem Literaturdienst der Firma Roche, insbesondere für die teure Embase-Recherche.

Dem Literaturdienst der Firma Bayer, namentlich vor allem Frau Karin Wimmer, die immer wieder mal einen der vielen notwendigen Artikel auf elektronischem Wege bereitgestellt hat.

