Laparoskopie oder Laparotomie zur operativen Behandlung des Endometriumkarzinoms?

Im Rahmen einer prospektiv randomisierten Studie wurden 2616 Patientinnen im FIGO Stadium I bis IIa im Rahmen einer GOG Studie untersucht. 1696 Patientinnen wurden laparoskopisch, 920 offen chirurgisch versorgt (J.L. Walker et al., J Clin Oncol 2009; 27:5331–5336). Die Konversionsrate betrug beim endoskopischen Vorgehen 25.8 %. Dies erfolgte bei 246 Patientinnen (14.6 %) wegen unzureichender Einsicht, bei 69 (2.9 %) wegen metastasierter Erkrankung, bei 49 (2.9 %) wegen Blutungen und wegen verschiedener Gründe bei 70 Patientinnen (4.2 %). Die pelvinen und paraaortalen Lymphknoten wurden nur bei 8 % der endoskopischen und nur bei 4 % der offen operierten Patientinnen nicht entfernt. Ein „Upstaging“ (IIIA, IIIC oder IVB) erfolgte bei beiden Verfahren in 17 % der Fälle. Bei einem Vergleich der intraoperativen Komplikationen zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen, ein postoperativer Ileus trat jedoch häufiger in der offen operierten Gruppe (7 vs. 4 %) auf. Re-Operationen und ungeplante Wiederaufnahmen waren in beiden Gruppen vergleichbar. Auch die Rate positiver Lymphknoten (9 %) unterschied sich nicht. Die OP Zeit war in der Laparoskopiegruppe länger (204 min vs. 130 min), der postoperative Verlauf jedoch durch eine schnellere Erholung gekennzeichnet, der stationäre Aufenthalt war ebenfalls kürzer. Die Autoren halten die endoskopische Operation insgesamt für vorteilhaft, weisen aber auf die hohe Konversionsrate bei adipösen Patientinnen hin (bei BMI über 40 insgesamt 57.1 %!).
Ursprünglich waren 800 Patientinnen geplant, bei der biostatistischen Evaluation zeigte sich aber, dass 2500 Patientinnen erforderlich waren um eine zuverlässige Aussage treffen zu können.

Kernaussagen

- Die laparoskopischen und konventionelle operativen Therapien des Endometriumkarzinoms sind hinsichtlich des (operativen) Erfolgs und der intraoperativen Komplikationen vergleichbar.
- Die Vorteile des laparoskopischen Vorgehens zeigen sich in der postoperativen Phase.
- Das laparoskopische Verfahren erscheint für sehr adipöse Patientinnen (ab BMI über 35) wegen der hohen Konversionsrate problematisch.

Kommentar
Zusätzlich zur Lektüre des Originalartikels empfehle ich auch den Kommentar von Vergote und Neven im gleichen Heft (5305–5307). Diesen Kommentar möchte ich hier nicht wiederholen. Interessant ist die auch aus meiner Sicht realistisch hohe Konversionsrate bei adipösen Patientinnen. Dies ist genau die Gruppe, welche eigentlich von der „Minimal Access“ Option profitieren würde und bei der dieses Vorgehen von anderen Autoren häufig empfohlen wurde. Mein persönlicher Eindruck ist ebenfalls, dass endoskopische Operationen bei Patientinnen mit ausgeprägter innerer Adipositas extrem mühsam sind und meine anfängliche Konversionsrate in diesen Fällen möchte ich schamhaft verschweigen. Diese Patientinnen (BMI über 35) sind in Europa jedoch wohl derzeit noch seltener anzutreffen als in den USA.
Nach Publikation dieser beeindruckenden Studie muss man akzeptieren, dass endoskopische Operationen beim Endometriumkarzinom ohne Nachteile für die Patientinnen möglich sind (siehe auch „Update Endometriumkarzinom“ in der FHA 3/09). Die wichtige und meines Erachtens immer noch offene Frage: „Welches Vorgehen für welche Patientin“ wird durch die Studie nur für extrem adipöse Patientinnen beantwortet.

H. Peter Scheidel

Eine Evidenz-basierte chirurgische Hypothese: „women rule“

Unter diesem Titel elaborierte ein Autorinnenteam (5 Frauen, 1 Mann) aus der University of San Francisco, den Zusammenhang zwischen Östrogenen und der Tatsache, dass Frauen Trauma und Blutungen besser überleben als Männer. Die Autorinnen kommen dabei zum Schluss, dass Männer profitieren könnten, wenn sie etwas mehr wie Frauen wären. Diese originelle Evidenz-basierte Hypothese, welche in der renommierten Zeitschrift „Surgery“ publiziert wurde (Bullard, MK., Bir N., Kwan R., Cureton E., Knudson P. und Harken A. Surgery 2010; 147:134–137), wollen wir unseren Leserinnen und Lesern(!) nicht vorenthalten.

In den vergangenen Dekaden wurde wissenschaftlich nachgewiesen, dass das weibliche Geschlecht einen Überlebensvorteil bei Sepsis hat, und weniger Organschäden nach Hypoxaemie/Reperfusionstrauma.

Dies kann auch tierexperimentell gezeigt werden, z.B. bei ovarektomierten Mäusen denen exogene Östrogene wieder zugeführt wurden. Dieser Vorteil läuft sowohl über α- wie auch β-Rezeptoren. Immer mehr Daten weisen auf eine Schutzrolle der Östrogene und deren Rezeptoren im Zusammenhang mit traumatischen Ereignissen hin.

Geschlecht und Outcome

Klinische Daten belegen, dass Frauen aller Alterskategorien nach Schock und Trauma weniger Infektionen haben und eher überleben als Männer. Ein Überlebensvorteil wurde auch nach Sepsis nachgewiesen. (Crit Care Med 2008; 36:1838–45; Endocr Rev 2007; 28:52174, Übersichtsarbeit).

Während Testosteron mit einem schlechteren Outcome in Zusammenhang gebracht wurde, sollen Östrogene eine protektive Wirkung haben (CytoKine 1996; 8:853–63; Arch Surg 1997; 132:1207–14). Die Mortalitätsrate nach Trauma betrage 156,6/100›000 Männer pro Jahr im Vergleich zu lediglich 81,7/100›000 Frauen pro Jahr. Klinische und experimentelle Daten deuten auf Östrogen als den Schlüsselfaktor hin.

Estradiol und Entzündungsreaktionen

Östrogene binden sich an und regulieren durch Transkription die DNA und beeinflussen, zusammen mit anderen Faktoren, die RNA-Synthese. Östrogen hat aber auch eine direkte, nicht genomische Wirkung. Zahlreiche Organe exprimieren sowohl bei Frauen wie auch Männern auf der Zellmembran Östrogenrezeptoren (z.B. Knochen, Herz, Lungen, Leber, dentritisches, haematologisches und Endothelgewebe). Während in „Ruhe“ ein Gleichgewicht zwischen α- und β-Rezeptoren und deren Funktion herrscht, führt z.B. oxidativer Stress (als Folge einer Ischämie/Reperfusion) zu einer vermehrten Expression von β-Rezeptoren, während α-Rezeptoren gleichzeitig downreguliert werden.

Obwohl ER keine Kinaseaktivitäten aufweisen, setzen sie trotzdem rasche Signalprozesse in vielen Geweben in Gang (s. Abb.). So werden Hitzeschockproteine und die endotheliale Stickoxidsynthase (eNOS) rasch aktiviert.

Dies führt zu einem erhöhten Fluss in Ionenkanälen, was zu einer Stimulation von Wachstumsfaktoren und auch erhöhten intrazellulären Kalziumspiegeln führt.

Diese raschen, nicht genomischen Mechanismen führen zu einer Östrogen-Induzierten Immunmodulation. So konnte man bei traumatisierten Tieren innert 90 Minuten nach 17 β-Estradiolgabe eine Expression immunmodulativer Proteine feststellen.

Östrogene und Entzündungsreaktion

Die immunmodulative Wirkung von Östrogenen schützt Frauen vor Sepsis und Multiorganversagen. Beispielsweise wirken E in der glatten Muskulatur der Blutgefässe anti-inflammatorisch durch Hemmung des Interleukin

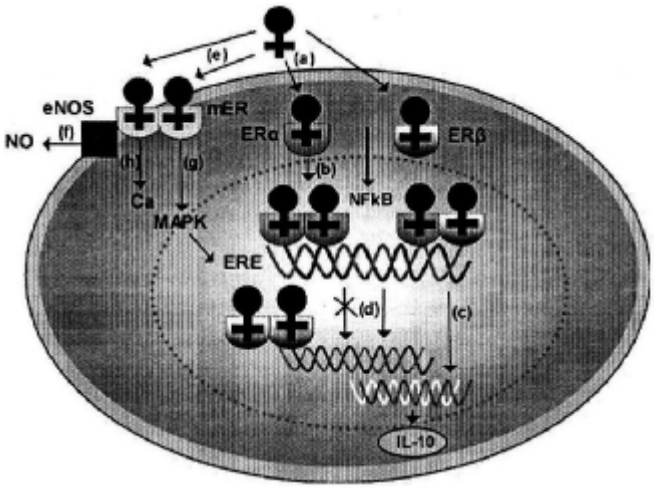


Abb. 1. Östrogenrezeptoren findet man in weiblichen und männlichen Zellen. 17-β-Estradiol, die aktive Form des Östrogens bindet sich an Zellen und aktiviert weibliche und männliche Zellen wie z.B. Makrophagen, T-Lymphozyten der Milz und kardiale Fibroblasten.

(A) E bindet an α- und β-Rezeptoren (ER α und ER-β) im Zytoplasma.
(B) Diese dimerisieren sich und binden an spezifische DNA-Sequenzen im Kern (sog. Estrogen-Response-Elemente (ERE)).
(C) Diese Elemente werden transkribiert in RNA, welches Schutzproteine wie IL-10 codiert.
(D) Die DNA-Synthese wird entweder auf- oder abreguliert zur Kontrolle der Apoptose.
(E) Die weiteren E-Wirkungen laufen über den Membran E-Rezeptor (mER). Dieser unterscheidet sich vom ER α und ER β.
(F) Dies löst die Freisetzung von endothelialen Stickoxidsynthase (eNOS) aus, was dann zu einer NO-Bildung führt, welche die glatte Muskulatur erschlafft.
(G) Die membrangebundene G-Proteinaktivierung durch E generiert MAP-Kinase, welche die Transkription erleichtert.
(H) Intrazelluläre rasche Signalprozesse werden auch durch Kalzium gefördert, welches nach Bindung von E an den mER freigesetzt wird.

(IL-1) und (IL-6). E erhöht auch die Aktivität von Tumor Growth Factor – β, IL-4 und IL-10 in Monozyten, Glia und T-Zellen. E hemmen gleichzeitig die Ausschüttung inflammatorischer Zytokine in mononuklearen Zellen. E moduliert die proinflammatorische Kaskade nach Hypoxaemie/Reperfusion nach Trauma und Blutungen sowie Verbrennungen. Auch proinflammatorische Mediatoren nach einem Trauma werden supprimiert.

Während nach einer traumatischen Blutung normalerweise die Splenozytenproliferation supprimiert und die Freisetzung von IL-1, IL-2, IL-3, IL-6 und IL-12 zunimmt, kehrt eine einzige Östrogendosis dieses Prozesse um und supprimiert gleichzeitig auch die Freisetzung von tumor necrosis factor (TNF).

Neben dem Immunsystem und seinen Mediatoren spielt auch das Endothel eine wichtige Rolle bei der Entzündungsreaktion durch die Freisetzung von Stickoxid (eNO). Der über den ER Membranrezeptor laufende eNOS Weg produziert NO im mikrovaskulären Endothel, was zu einer Vasodilatation, Thrombozytenaggregationshemmung und vermehrten Leukozytenadhaesionen führt. Diese anti-inflammatorische und antithrombotische Wirkung kann auch überborden, durch zuviel induzierte NO-Oxidase (iNOS) und dadurch negative Auswirkungen haben.

Estradiol wirkt hier ausgleichend indem es iNOS hemmt in Gegenwart von TNF und IL-1b. Dies blockiert eine Überproduktion von NO und begrenzt so die inflammationsinduzierten mikrovaskulären Lecks.

Kardiospezifische Estradiolwirkungen

Die histologische Untersuchung explantierter Herzen anlässlich einer Herztransplantation wegen Herzinsuffizienz zeigte bei Frauen im Vergleich zu Männern dreifach geringere Zellnekrosen und weniger Apoptose. Östrogene sind kardioprotektiv nach Ischämie/Reperfusionstrauma auf zellulärer Ebene indem ER positive Herzzellen vor H2O2 induzierter Apoptose schützen. In vivo zeigten männliche Mäuse und weibliche ER- (knock-out) Mäuse eine schlechtere Erholung nach Ischämie/Reperfusionstrauma. Eine Estradiolbehandlung vor dem Trauma erwies sich dagegen als protektiv.

Der Artikel wird durch die Autorinnen so auf den Punkt gebracht:

- Weibliche Tiere tolerieren Trauma und Blutverluste besser als männliche.

UND

- Östrogen zeigt eine rasche nicht genomische zelluläre Wirkung, welche Organe vor Schäden schützt und eine traumabedingte inflammatorische Reaktion abschwächt.

DARÜBERHINAUS

- Das Überlebensdefizit nach Trauma und Blutungen bei ovarektomierten Tieren kann durch exogen zugeführte Östrogene korrigiert werden.

UND

- Frauen überleben Verletzungen, Sepsis und eine durch Trauma/Blutung induzierten Hypoxaemie/Reperfusion besser als Männer.

DESHALB

- Frauen dominieren… beim Überleben nach Trauma, d.h. Männer könnten davon profitieren mehr wie Frauen zu sein (sic!)

Lungenspezifische Estradiolwirkungen
Im Rahmen von Trauma, Blutungen, Ischämie, Ischämie/Reperfusion und Sepsis werden sehr oft auch die Lungen geschädigt. Estradiol schwächt diese Lungenschädigung ab durch Downregulation der iNOS-Kaskade und reduziert die inflammatorische Reaktion.

Bei Ratten führte die Gabe von ER-β-Agonist zu einer Verminderung der traumainduzierten hypoxischen pulmonalen Vasokonstruktion. Weitere Tierexperimente weisen in die gleiche Richtung.

Hepatospezifische Estradiolwirkung
Im Tierexperiment reduzierten Rezeptor α-Agonisten traumabedingte Leberschäden.

Therapeutische Optionen?
Die vorliegenden, vor allem tierexperimentellen Daten zeigen eine verbesserte Endorganfunktion nach Ischämie/Reperfusion und inflammatorischem Trauma durch Östrogene und deren Agonisten. Die Autorinnen postulieren deshalb, dass therapeutisch eingesetztes Östrogen das Potential habe den Outcome nach Trauma und Blutungen zu verbessern.

Schon oft haben tierexperimentell herausgearbeitete Vorteile in der klinischen Praxis nicht das gebracht, was man sich davon erwartet hat. Deshalb wird man auf die Ergebnisse klinischer Studien warten müssen. Trotzdem ist es interessant festzustellen, welch umfangreiche Rolle Östrogene und deren Rezeptoren ausserhalb gynäkologischer Zielorgane spielen.

Michael K. Hohl

Ovarialkarzinomscreening: Zeichnet sich ein sinnvoller Ansatz ab?

Gegenüber einem Stadium I und II nimmt die Überlebenschance bei einem Ovarialkarzinom beim Stadium III dramatisch ab. (Fünfjahresüberlebensrate FIGO I + II >80%; FIGO IIIc >30%)Ein effektives Ovarialkarzinom Screening, welches in der Lage ist, die Rate der Frühstadien zu steigern, ist deshalb ein seit langem gewünschtes Ziel in der gynäkologischen Onkologie. Mit dem vaginalen Ultraschall und dem Tumormarker CA 125 stehen seit längerem 2 Instrumente zur Verfügung, welche diesem

Problem eigentlich beikommen sollten. Vorteilhaft für Arzt und Patientin ist zudem, dass sich beide Tests einfach in die jährliche Kontrolle integrieren lassen.
Beinahe zeitgleich wurden nun 2 Arbeiten aus den USA bzw. Grossbritannien publiziert, welche gross genug angelegt sind, um diese Screeningfrage definitiv beantworten zu können.
In der USA-Studie (Obstet. Gynecol. 2009; 113:775–782) wurden 39115 Frauen zwischen 55 und 74 Jahren über 4 Jahre entweder mit CA 125 plus Ultraschall jährlich kontrolliert oder aber mit normaler Vorsorge ohne Screening. Im Screening-Arm wurden insgesamt 60 invasive Karzinome entdeckt, nur 28,3 % waren allerdings im Stadium I und II, zudem erkauft mit einer hohen Rate an Operationen (19.5) pro gefundenem Karzinom. Überdies wurde jedes 4. Karzinom im Intervall entdeckt. Fazit: Kombination aus vaginaler Sonographie und CA 125 ist offensichtlich nicht Screening tauglich.
Interessanterweise kommt die britische Studie, die ebenfalls über 4 Jahre gelaufen ist, zu einem konträren Ergebnis (Lancet Oncol. 2009; 10:327–340). Von 202.638 randomisierten Frauen landeten die Hälfte in einer Kontrollgruppe (101.359), die beiden übrigen Gruppen wurden gescreent, eine davon mit vaginalem Ultraschall, die andere mit CA 125, gefolgt von einer Sonographie bei positivem CA 125-Test. 45 Karzinome wurden in beiden Screeninggruppen gefunden, erstaunliche 50 bzw. 47.1 % waren Frühstadien. Allerdings waren in der Sonographiegruppe 35 Operationen pro Karzinom notwendig, in der CA 125 Gruppe lediglich 2.9. 10 % der Karzinome wurden im Intervall entdeckt.

Kommentar
Bei aller Diskrepanz der Ergebnisse, in einem sind sich offensichtlich beide Studien einig: Vaginaler Ultraschall allein oder als parallel geführtes Screeningtool ist offensichtlich nicht tauglich, induziert es doch zu viele falschpositive Ergebnisse und damit unnötige operative Eingriffe. Warum aber, fragt man sich, soll die CA 125 Bestimmung in Grossbritannien soviel effektiver sein als in den USA?

Kernaussagen

- Die Kombination aus CA 125 Bestimmung und zwar als «Rate of change Algorithm» und vaginalem Ultraschall als Secondline Diagnostik hat offensichtlich die Qualität, die für einen Screeningtest beim Ovarialkarzinom notwendig ist.
- Vaginaler Ultraschall alleine ist weniger effektiv.
- Der kombinierte Test, basierend auf seiner hohen Spezifität (99,8%), brauchte 2.3 operative Eingriffe für ein gefundenes Karzinom und wird damit als für Screening zufrieden stellend angesehen.
- Die Sensitivität von 89.5% ist noch verbesserungswürdig, möglicherweise über die Integration von weiteren Markern.
- Derzeitige Wertung noch mit Vorbehalt, da das definitive Ziel einer Reduktion der Mortalität gegenüber dem Kontrollkollektiv erst in 2014 vorliegt.

Die Erklärung ergibt sich beim näheren Ansehen der Methodik. Keineswegs nämlich wurde in der britischen Studie eine simple CA 125 Messung durchgeführt. Vielmehr handelt es sich dabei um einen „Risk of ovarian cancer algorithm“, dessen Basis in einer vorausgehenden Arbeit gelegt worden ist (J. Clin. Onc. 2003; 21:206–210).Basis dieses Tools ist nicht der übliche Cut-off-Wert sondern ein „Rate of change algorithm“. Immerhin liess sich mit diesem kombinierten Test die Sensitivität von 62 auf 86 % steigern und lag bei dieser Screeningstudie sogar bei 89,5 % bei einer Spezifität von 99,8 %. Alleiniger Ultraschall hatte zwar ebenfalls eine hohe Sensitivität (98,2 %), die Spezifität war allerdings mit 75 % signifikant niedriger. Fazit: Offensichtlich funktioniert ein solcher Ansatz für den Zweck des Screenings besser, verhaltener Optimismus scheint also in dieser Thematik angezeigt. Ob allerdings das Ziel dieser Screeningmethode,

nämlich eine Reduktion der Ovarialkarzinom bezogenen Mortalität gegenüber dem Kontrollkollektiv erreicht werden kann, wird sich erst im Jahr 2014 erweisen, wenn diese Studie definitiv beendet ist. Auch sollte man nicht vergessen, dass CA 125 negative Tumoren nicht erfasst werden können. Die Suche nach weiteren Serummarkern ist also ebenfalls notwendig.

Bernhard Schüssler

Haarausfall … Kraftlose Haare … Brüchige Nägel …

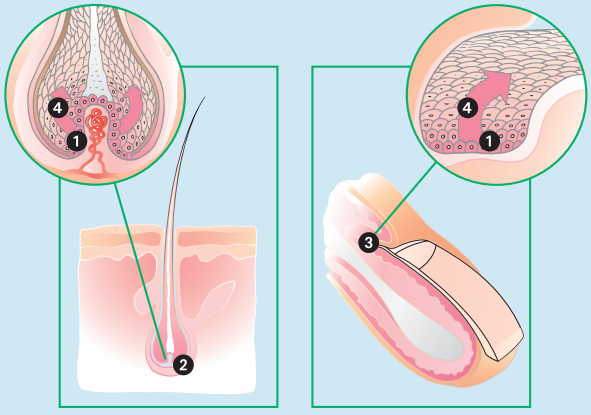
… können durch Biotinmangel auftreten.

Biotin-Biomed® forte

hilft, diesen Mangelzustand zu beheben.

Die Entstehung gesunder Haare und Nägel
Spezialisierte Hautzellen (Epidermiszellen) ❶ in der Haar- ❷ und Nagelmatrix ❸ vermehren sich durch Zellteilung und schieben sich so langsam nach oben ❹. Dabei reifen sie und bilden das faserige Eiweiss Keratin, den Hauptbestandteil der Haare und Nägel. Keratin verleiht Haaren und Nägeln ihre Festigkeit.

So wirkt Biotin
Biotin wirkt auf die Vermehrung der Haar- ❷ und Nagelmatrixzellen ❸, unterstützt die Bildung von Keratin und verbessert die Keratinstruktur.



1 x täglich Biotin
> vermindert den Haarausfall
> verbessert die Haar- und Nagelqualität
> erhöht die Haar- und Nageldicke

Biotin-Biomed / Biotin-Biomed forte
Zusammensetzung: 1 Tablette enthält 2,5 mg resp. 5 mg Biotin.
Indikationen: durch Biotinmangel verursachte Nagel- und Haarwachstumsstörungen. **Dosierung:** Nagel- und Haarwachstumsstörungen: Erwachsene und Kinder 2,5 – 5 mg täglich.
Kontraindikationen / unerwünschte Wirkungen: keine bekannt.
Schwangerschafts-Kategorie: C.
Interaktionen: rohes Eiereiweiss, Antikonvulsiva. **Listeneinteilung:** D.

Für weiterführende Informationen siehe Arzneimittelkompendium der Schweiz.

Vertrieb:
Biomed AG, 8600 Dübendorf
www.biomed.ch

BioMed