

Das Fortgeschrittene Endometrium-Karzinom – Chemotherapie doch besser!

Mit Fortschreiten des Endometrium-Karzinoms und mit Nachweis einer Infiltration des zervikalen Stromas verschlechtert sich die Prognose der Patientin. In der Zeitschrift *Gynecological Oncology* publizierten Tewari et al. einen Artikel, basierend auf und in Ergänzung zu den Ergebnissen der GOG-122-Studie. Diese hatte 2006 gezeigt, dass das Gesamtüberleben fünf Jahre nach einer Chemotherapie mit Doxorubicin plus Cisplatin 55 % bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Endometrium-Karzinom (FIGO-Stadien III und IV) beträgt. Im Vergleichsarm wurden die Patientinnen mit einer Radiatio des Abdomens behandelt. Das Gesamtüberleben in dieser Gruppe betrug 42 %. Dies ist ein statistisch signifikantes Ergebnis zu Gunsten der Systemtherapie (Tewari KS et al., *Gynecol. Oncol.* 2012; 125:87–93).

Die aktuelle Publikation untersuchte, ob die Überlegenheit der Chemotherapie mit histo-pathologischen Merkmalen korreliert werden kann. Die Daten der GOG-122-Studie wurden retrospektiv betreffend progressionsfreiem Überleben und Gesamtüberleben untersucht und korreliert. Es wurden 396 Patientinnen (202 mit Radiatio vs. 194 mit Chemotherapie) eingeschlossen. Die Analyse zeigt, dass eine zervikale Stromainvasion das Risiko für Progression und Tod um 44 % bei einer Nachbeobachtungszeit von median 74 Monaten erhöhte. Ein Lymphknotenbefall ergab statistisch einen Trend zu einer 7 %igen Erhöhung des Risikos für Progression und Tod für jeden befallenen Lymphknoten. Für die Risikofaktoren lymphovaskulärer Befall und Tumoreinbruch ins zervikale Stroma liess sich sowohl für das progressionsfreie Überleben als auch für das Gesamtüberleben ein Trend zugunsten der Chemotherapie mit Doxorubicin und Cisplatin gegenüber der Radiatio nachweisen. Der Vorteil lag zwischen 5–25 % bei jedoch ungünstigen Konfidenzintervallen der Hazard Ratios – somit ist es ein statistischer Trend, jedoch kein Signifikanznachweis.

Kommentar

Mit einer adjuvanten Chemotherapie nach primärem operativen Debulking ist den meisten Frauen mit Diagnose eines fortgeschrittenen Endometrium-Karzinoms besser geholfen als mit einer Abdomenbestrahlung. Die Gründe dafür bleiben jedoch weiterhin grösstenteils unklar. Die neu publizierten, retrospektiven Daten der GOG-122-Studie unterstützen die bereits seit 2006 bekannten Ergebnisse. Die Suche nach histo-pathologischen Faktoren als Grundlage für Vorteile der Chemotherapie gegenüber der Radiatio konnte zwar einen Trend für gewisse Konstellationen nachweisen – jedoch wurde keine statistische Signifikanz für den Befall des lymphovaskulären Raums, des zervikalen Stromas oder der pelvinen Lymphknoten erreicht. Somit konnte kein Risikokollektiv definiert werden, das in besonderem Masse von einer adjuvanten Chemotherapie profitiert.

Die GOG-122-Studie beinhaltet leider einige Schwächen. Die Studie war für die adjuvante Situation konzipiert und definiert – leider wurden entgegen diesem Studienkonzept dennoch 16 % Patientinnen eingeschlossen, die residuale Tumoren nach primärer Operation mit einer Größe von mehr als 2 cm Durchmesser aufwiesen. Die angewandte Strahlendosis im Radiatio-Arm der Studie beinhaltete eine adjuvante Bestrahlung als alleinige Ganzabdomen-Bestrahlung mit 30 Gy, gefolgt von einem Boost des kleinen Beckens mit 15 Gy. Dieses Konzept wird von einigen Strahlentherapeuten als kritisch beurteilt. Insgesamt muss auch die Toxizität betrachtet werden. Insgesamt erfolgte ein Studienabbruch in 17 % aufgrund der erhöhten Toxizität.

Die prognostische Bedeutung der Parameter Lymph- und/oder Hämangiosis, Befall des Zervikalstromas und Zahl der befallenen Lymphknoten konnte mit dieser Nachuntersuchung bestätigt werden. Zusätzlich wurde gezeigt, dass Patienten mit einer zervikaler Stromainvasion in höherem Ausmass von einer adjuvanten Anthrazyklin- und Platin-haltigen Chemotherapie zu profitieren scheinen. Diese Ergebnisse sind jedoch mittlerweile durch die Ergebnisse der Meta-Analyse zur Wertigkeit der adjuvanten Chemotherapie beim Endometriumkarzinom überholt.

Durch diese aktuelle Meta-Analyse wird gezeigt, dass Patienten mit fortgeschrittenem Endometriumkarzinom, insbesondere auch bei Nachweis von Lymphknotenmetastasen, von einer adjuvanten Chemotherapie mit Platin und Taxan profitieren. Diese Ergebnisse wurden bereits in die entsprechenden Leitlinien übernommen und müssen bei unseren Therapienentscheidungen und Behandlungen Berücksichtigung finden. Die Option einer Kombination aus aktuell empfohlener adjuvanter Systemtherapie (Platin- und Taxan-haltig!) in Kombination mit einer Radiatio kann diskutiert werden, ist jedoch unseres Erachtens nicht der aktuelle Standard.

Nik Hauser

Wann sollten unkomplizierte, monochoriale Zwillinge entbunden werden?

In der Märzangabe des „Grey Journal“ (Sullivan E. et al., Am. J. Obstet. Gynecol. 2012; 206:257.e1-7) wurde untersucht, wann der optimale Zeitpunkt für die Entbindung von monochorial-diamnioten Zwillingsschwangerschaften (MC) ohne klassische Problematiken (feto-fetales Transfusionsyndrom, Wachstumsretardierung, schwere Präeklampsie) ist. Als Vergleich wurden dichoriale (DC) Schwangerschaften herangezogen. Berechnet wurde die wöchentliche perinatale Morbidität (bronchopulmonare Dysplasie, ≥ 3 gradige Hirnblutungen, NEC, Sepsis) und Mortalität im Vergleich zwischen entbunden und noch nicht entbundenen Zwillingen. Insgesamt wurden 852 MC und 2947 DC Schwangerschaften in die Studie aufgenommen. Davon waren 474 MC und 1978 DC Schwangerschaften ohne Probleme.

Erwartungsgemäss zeigten MC Fälle eine 3fach höhere Mortalitätsrate verglichen mit den DC Zwillingen. Jedoch war dieser Unterschied nach 28 Wochen nicht mehr signifikant. Mit 32 Wochen wiesen MC eine perinatale Mortalitätsrate von lediglich 0.14 % auf, mit 37 Wochen waren es 0.46 %. In der Gruppe von MC ohne strenge medizinische Indikation für eine frühzeitige Entbindung war das Risiko für eine schwere perinatale Morbidität bis 36

Wochen höher als bei den nicht-entbundenen noch schwangeren. Ab vollendeter 36. Woche war dieser Unterschied nicht mehr signifikant. DC hatten ab 31 Wochen ähnlich wenige oder nicht unterschiedlich ungünstige Verläufe verglichen mit den MC. Eine zu frühe Entbindung führte auch zu höheren Kosten u.a. bedingt durch signifikant mehr neonatologische Probleme und entsprechend längerem Aufenthalt auf der Neonatologie. Die Autoren empfehlen, dass monochorial-diamniote Gemelli ohne wesentliche Probleme nicht vor der 37. Woche entbunden werden sollten.

Kommentar

Diese und weitere kürzlich erschienen Studien zeigen, dass monochoriale Schwangerschaften ohne die klassischen Probleme ähnliche Risiken aufweisen wie dichoriale. Offensichtlich sind die verschiedenen Schreckgespenster, welche um diesen Typ von Zwillingen herumgeistern, wohl doch nicht so häufig wie man früher geglaubt hatte. Insbesondere die Rate an intrauterinen Todesfällen scheint mit zunehmendem Gestationsalter weniger dramatisch zu sein als erwartet. Dies konnte in einer grossen holländischen Studie (Hack K. et al., BJOG 2011) kürzlich gezeigt werden. Dabei war die perinatale Mortalität nach 32 Wochen lediglich 6‰, nach 37 Wochen 7‰. Das Risiko eines Fruchttodes ab 32 Wochen war nur 5‰. In dieser holländischen Studie wurden deutlich mehr Zwillinge vaginal entbunden als in der erwähnten amerikanischen Studie (65.9 % versus lediglich 41.5 % der MC). Ähnlich wie die US Studie ist auch hier das Statement, dass eine geplante Entbindung vor 36 Wochen nicht gerechtfertigt ist. Eine elektive Sectio am wehenlosen Uterus ist ebenfalls mit einer erhöhten perinatalen Morbidität behaftet. Die vaginale Geburt scheint in einem Niederrisikokollektiv von MC Zwillingen und führendem Kind in Kopflage ein durchaus gangbarer Weg zu sein nach 32 Wochen. Auch dieser Punkt scheint sich in einer israelischen Arbeit zu bestätigen. Die vaginale Entbindung ab 35–37 Wochen bei unkomplizierten monochorialen Zwillingen ist, verglichen mit dichorialen, nicht mit einem schlechteren Outcome assoziiert. Die

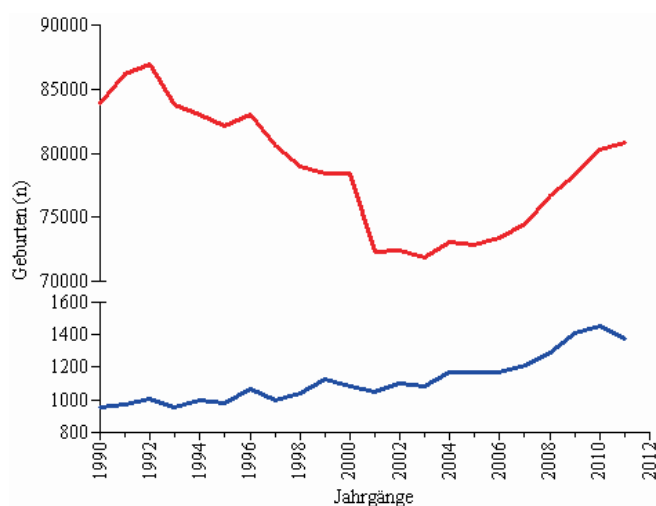


Abb. 1. Verlauf der Lebendgeburten (rot) und der Zwillingsgeburten (blau) in der Schweiz von 1990–2011 (Quelle: Bundesamt für Statistik)

Rate an Cerebralparese und ungünstigen neurologischen Entwicklungen ist bei MC Zwillingen ohne feto-fetales Transfusionssyndrom nicht höher als bei den dichorialen, unabhängig vom Geburtsmodus (Hack K. et al. PLoS ONE 2009).

Auch in der Schweiz haben die Zwillingschwangerschaften seit den 90er Jahren stetig zugenommen. Der prozentuale Anteil an den Lebendgeburten von 1990 bis 2011 ist um 65 % angestiegen. (Abbildungen 1 und 2). Grösstenteils handelt es sich um Dichoriale, aber auch die Rate an Monochorialen scheint mit der Einführung von neueren reproduktionstechnischen Methoden (v.a. ICSI) überdurchschnittlich anzusteigen. Obwohl sie nur knapp 2 % der Schwangerschaften ausmachen, sind sie verantwortlich für einen relativen grossen Anteil der neonatologischen Problematiken und Gesundheitskosten. Eine Reduktion der elektiven Entbindungen (v.a. Sectiones!) zwischen der 34.–37. Woche in einem „gesunden“ Zwillingskollektiv hilft sicherlich, diese Problematiken zu reduzieren. Eine vaginale Geburt sollte diesen Frauen ab 32 Wochen bei führendem Kind in Schädellage meines Erachtens angeboten werden.

Luigi Rajo

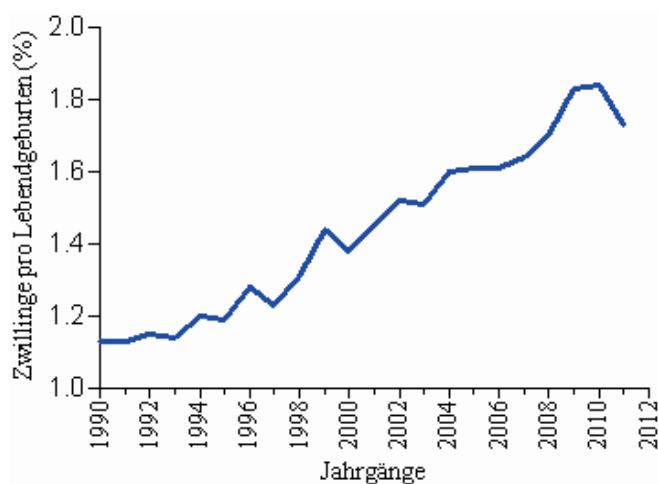


Abb. 2. Prozentualer Anteil der Zwillingsgeburten (blau) in der Schweiz von 1990–2011 (Quelle: Bundesamt für Statistik).

Reoperationsraten nach brusterhaltender Operation bei Brustkrebs bei Frauen in England

Jedes Jahr werden 430 000 neue Fälle von Brustkrebs in Europa und 250 000 in den Vereinigten Staaten diagnostiziert. Ca. 60 bis 70 % werden heute brusterhaltend operiert. Nur wenige Studien haben Reoperationsraten nach brusterhaltender Operation untersucht. Die bislang vorliegende Zahlen variieren erheblich und die Angaben in der Literatur reichen von 17 % bis 68 %. Zu dieser Frage liegt nun eine sorgfältige Datenerhebung aus England vor (R. Jeevan et al., Reoperationsraten nach brusterhaltender Operation bei Brustkrebs bei Frauen in England. BMJ 2012; 345:e4505). Die Untersuchung erfasst etwa 90 % aller Brustkrebsfälle in England. Von 2005–2008 wurden 55 297 Frauen primär brusterhaltend operiert, 45 793 (82,8 %) hatten invasive Erkrankungen, 6 622 (12,0 %) hatten nur eine in situ Erkrankung, und 2 882 (5,2 %) hatten sowohl eine invasiven Brustkrebs als auch ein Karzinoms in situ (DCIS). 11 032 (20,0 %) Frauen erhielten mindestens eine Re-Operation innerhalb von drei Monaten. 10 212 (18,5 %) nur eine Reoperation, bei 820

(1,5 %) Frauen wurden zwei oder mehr Reoperationen durchgeführt. 5 943 (10,7 %) wurden erneut brusterhaltend operiert und bei 4 269 (7,7 %) wurde eine Mastektomie durchgeführt. Von den 45 793 Frauen mit invasivem Brustkrebs erfolgte bei 8 229 (18,0 %) mindestens eine erneute Operation. Im Vergleich dazu hatten 2 803 (29,5 %) der 9 504 Frauen mit Karzinoma in situ mindestens eine Reoperation. Erhebliche Unterschiede fanden sich bei Betrachtung der verschiedenen Regionen Englands, und zwar lagen die Raten zwischen 12,2 % und 30,2 %. Die Studie belegt, dass eine von fünf Frauen, die in England brusterhaltend operiert wurde, erneut operiert werden musste. Eine Reoperation erfolgte deutlich häufiger bei Frauen mit einem Carcinoma in situ im Vergleich zu rein invasiven Karzinomen (29,5 % versus 18,0 %). Auch jüngere Frauen wurden häufiger ein weiteres Mal operiert. Die regionalen Unterschiede der Reoperationsraten in den verschiedenen Bezirken werfen Fragen nach der Einheitlichkeit der Auswahlkriterien sowohl für primäre brusterhaltende Operationen als auch der Reoperationen auf. Die Autoren bezeichnen es als unbefriedigend, wenn bei rund 40 % der Frauen, die nach primär brusterhaltender Operation erneut operiert werden, eine Mastektomie durchgeführt wird.

Kommentar

Die relativ hohe Rate an Reoperationen ist nicht ein rein englisches Problem. Die Situation ist in anderen Ländern nicht besser. Eine Studie aus den Niederlanden (16 Krankenhäuser, 961 Patientinnen) berichtet von einer Reoperationsrate von 28,9 %; rund 50 % dieser Reoperationen waren Mastektomien. Daten aus vier spezialisierten Zentren in den Vereinigten Staaten zeigen, dass von 2 206 Frauen 23 % eine Re-Operation, 9 % zwei Reoperationen und 1 % drei Reoperationen erhielten. Eine Studie der Universität Erlangen mit 565 Frauen berichtet über eine Gesamt-Reoperationsrate von 21,4 % (121 Frauen), davon 54 (44,6 %) Patientinnen mit sekundärer Mastektomie. Wie immer kann man davon ausgehen, dass die Rate in der Wirklichkeit noch höher liegt, da schlechtere Raten nicht publiziert werden (publication bias). Auch die

englischen Kollegen haben z.B. alle Reoperationen in der ersten Woche nicht erfasst, weil sei davon ausgingen, dass diese Operationen als Folge von Komplikationen erfolgen. Heute geht man davon aus, dass es kaum noch Kontraindikationen zur primären brusterhaltenden Operation gibt. Im wesentlichen bestimmt wird die Entscheidung durch die Größe des Tumors relativ zur Größe der Brust, seine Lage (Multifokalität, Multizentrität), die DCIS Komponente und die Präferenz der Patientin, aber natürlich auch die Einstellung des Operateurs.

Eine präoperative Chemotherapie kann den Tumor verkleinern um brusterhaltende Operationen zu ermöglichen, aber es besteht dann wahrscheinlich altersabhängig ein leicht erhöhtes Risiko eines lokalen Rezidivs im Vergleich zur Mastektomie. Die Entscheidung für brusterhaltende Operationen bleibt problematisch bei multifokalen Tumoren, bei gleichzeitigem Vorliegen eines DCIS, sowie den lobulären Karzinomen, deren Ausdehnung häufiger über den bildgebend gemessenen Befund hinausgeht. Auch das präoperative MRI der Brust bei den lobulären Karzinomen ist nicht ausreichend validiert. Eine aktuelle Arbeit von extrem erfahrenen Diagnostikern (Heil, J. et al., Ann. Oncol. 2012; 23:98–104) zeigt, dass bei 92 Patientinnen die operative Therapie zunächst ohne Kenntnis der MR Mammographie festgelegt, dann nach MR Befund angepasst und abschließend überprüft wurde, ob die geänderte operative Taktik durch die postoperative Histologie bestätigt wird. Bei 23 der 92 Patientinnen wurde das geplante Vorgehen nach der MR Mammographie geändert, bei 20 Patientinnen konnte diese Entscheidung bestätigt werden, 3 Patientinnen wurden zu ausgedehnt operiert. Dies zeigt, dass es auch mastektomierte Patientinnen gibt, bei denen eine Brusterhaltung möglich gewesen wäre.

Reoperationen führen regelhaft zu signifikant schlechteren kosmetischen Ergebnissen, unabhängig davon, ob die erneute Operation ein zweites brusterhaltendes Verfahren oder eine Mastektomie ist. Reoperationen setzen auch Frauen einem erneuten emotionalen Stress aus, wenn sie erfährt, dass der Brustkrebs nicht vollständig entfernt wurde.

Offen ist noch ob Reoperationen durch den verzögerten Beginn der adjuvanten Behandlung mit einer erhöhten Häufigkeit von lokalen und Fernmetastasen assoziiert sind. Deshalb muss es das Ziel sein Reoperationen auf ein unvermeidliches Maß zu beschränken. Aber: Trotz bester Diagnostik und exakter Lokalisationsverfahren wird die primäre brusterhaltende Operation in einem gewissen Prozentsatz zu einer unvollständigen Exzision oder zu unzureichenden Resektionsgrenzen insbesondere beim DCIS führen. Leider ist dies von verschiedenen Faktoren abhängig (z.B. Alter, röntgenologische Brustdichte, in-situ Komponente, unbekannte Multifokalität e.t.c.), die teilweise bei der

Wahl der primären Behandlung nicht ausreichend bekannt sind. Aufgrund der Komplexität des Themas ist die Reoperationsrate eines einzelnen Brustzentrums deshalb kein geeigneter Indikator für die Qualität der Versorgung. Die vorliegenden Ergebnisse unterstreichen aber grundsätzlich die Bedeutung der Aufklärung von Frauen über die Rate der Reoperation nach primärer brusterhaltenden Operationen. Die Autoren der Studie weisen abschließend zu Recht darauf hin, dass anhand der vorliegenden Daten die Mastektomie mit sofortiger Brustrekonstruktion künftig häufiger als primäre Behandlungsoption in unklaren Fällen erwogen werden sollte. H. Peter Scheidel

Vaginalprobleme?

Gynofit befreit – von Jucken, Brennen und Ausfluss!

- Ohne Konservierungs- und Duftstoffe.
- Einfache, hygienische Anwendung im Applikator.
- Sanft, wirksam, hormonfrei.



Milchsäure Vaginalgel

Bringt die Scheidenflora ins Gleichgewicht

Gynofit®

endlich etwas, das wirklich hilft!



© intubivoch

www.gynofit.ch

Rezeptfrei in Drogerien und Apotheken  hergestellt in der Schweiz