Lymphonodektomie beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom

Bislang gehörte die Lymphonodektomie, pelvin und paraaortal, zur Standardtherapie des Ovarialkarzinoms. Auch in hohen Tumorstadien wurde diese Prozedur empfohlen, sofern eine makroskopische Komplettresektion der Tumorherde erreicht werden konnte. Die Empfehlung stützte sich auf spärliche, retrospektive Daten. Ob der Krankheitsverlauf jedoch tatsächlich durch die zusätzliche Lymphonodektomie günstig beeinflusst werden kann, wurde schon häufig in Frage gestellt. Auf dem diesjährigen ASCO wurden die Daten der LIONS Studie der deutschen AGO vorgestellt, die sich dieser Fragestellung prospektiv randomisiert angenommen hat. Es wurden 650 Patientinnen mit einem fortgeschrittenen Ovarialkarzinom (Stadien FIGO IIb–IV) in dieser Studie analysiert. Bei Erreichen einer makroskopischen Komplettresektion wurde für oder gegen die Durchführung einer systematischen LNE randomisiert. Das Gesamtüberleben sowie das progressionsfreie Überleben waren jeweils nicht signifikant unterschiedlich. Daten zeigen klar: selbst wenn in dieser Erkrankungssituation klinisch unauffällige Lymphknoten häufig (in 56 %) befallen sind, hat die Lymphonodektomie keinen Einfluss auf die Prognose der Patientinnen. Eindrücklich gezeigt werden konnte dagegen, dass eine Lymphonodektomie die perioperative Morbidität und 60-Tages-Mortalität (3.1 % versus 0.9 %) messbar und signifikant erhöht (Harter P. et. al. ASCO 2017; Abstr. 5500).

Kommentar
Diese Studie ist extrem wichtig, hat sie doch gezeigt, was einige schon seit langem vermuteten: bei einem peritoneal metastasiertem Ovarialkarzinom ist die Entfernung klinisch unauffälliger Lymphknoten prognostisch nicht relevant, auch nicht bei Erreichen einer makroskopischen Komplettresektion. Die Morbidität dagegen wird durch diese Prozedur erhöht, was bei ohnehin schwierigen, langwierigen und multiviszeralen Operationen bei häufig betagten Patientinnen doppelt zu Buche schlagen kann und auch in einer höheren perioperativen Mortalität resultiert. Manchmal ist weniger tatsächlich mehr für unsere Patientinnen.

Martin Heubner

Endokrine Erhaltungstherapie verlängert progressionsfreies Überleben bei Patientinnen mit serös-papillären Low-grade Karzinomen von Ovar oder Peritoneum

Ob eine endokrine Erhaltungstherapie (HMT) bei Patientinnen mit serös-papillären Low-grade Karzinomen von Ovar oder Peritoneum in den Stadien II–IV sinnvoll sein könnte, wurde von Gershenson et al. in einer monozentrischen retrospektiven Studie untersucht. Die Arbeitsgruppe vom MD Anderson Cancer Center in Houston hatte folgende Kriterien definiert, um Patientinnen aus ihrer Datenbank auszuwählen: eine platinbasierte Chemotherapie nach der Primär-OP, Stadium II–IV, bei rezidivfreien Patientinnen ein Follow-Up von mindestens 2 Jahren und ausreichende klinische Informationen.

Zwischen 1981 und 2013 wurden 203 geeignete Patientinnen behandelt: 133 erhielten die routinemässige Beobachtung (OBS), 70 Patientinnen erhielten eine endokrine Erhaltungstherapie (HMT). Beide Gruppen wurden bezüglich des progressionsfreien Überlebens (PFS) als auch des Gesamtüberlebens (OS) verglichen. Ebenso wurde innerhalb von Subgruppen untersucht: rezidivfreie Patientinnen und Patientinnen mit persistierender Erkrankung nach der Chemotherapie.

Das mediane PFS aller Patientinnen mit HMT lag bei 64.9 Monaten, dahingegen betrug das PFS bei den OBS-Patientinnen 26.4 Monate ($p < 0.001$). Beim Gesamtüberleben gab es jedoch keinen statistisch signifikanten Unterschied (HMT-Gruppe mit 115.7 Monaten vs. OBS-Gruppe: 102.7 Monate).

Auch in den Subgruppen liess sich dieser Unterschied nachweisen: Das mediane PFS war bei Patientinnen, die nach der Chemotherapie krankheitsfrei waren, 81.1. vs. 30.0 Monate. Und bei denen mit persistierender Erkrankung nach der Chemotherapie 38.1 vs. 15.2 Monate ($p < 0.001$).

Kommentar
Damit hatten Patientinnen mit einer endokrinen Erhaltungstherapie nach primärer Operation und Chemotherapie ein signifikant längeres progressionsfreies Überleben im Vergleich mit Patientinnen mit reiner Nachsorge. Diese Daten sind v.a. im Hinblick darauf sehr wichtig, dass low-grade Karzinome mit einem schlechteren Ansprechen auf eine Chemotherapie assoziiert sind. Die Autoren schlussfolgern, dass diese Ergebnisse mittels eines prospektiven Studiendesigns weiter untersucht werden müssen. Gershenson DM, Bodurka DC, Coleman RL, Lu KH, Malpica A, Sun CC. Hormonal Maintenance Therapy for Women With Low-Grade Serous Cancer of the Ovary or Peritoneum. J. Clin. Oncol. 2017 Apr. 1; 35:1103–1111. doi: 10.1200/JCO.2016.71.0632.

Cornelia Leo

Vaginales Progesteron bei asymptomatischer Einlingsgravidität mit einer Zervixlänge im zweiten Trimenon von ≤ 25 mm reduziert signifikant sowohl die Frühgeburtlichkeit wie auch früh-neonatale Komplikationen

Das ist jetzt aber ein langer Titel! Anbei der englische Wortlaut welcher nicht unbedingt kürzer ist als mein übersetzter Titel: *Vaginal Progesterone for Preventing Preterm Birth and Adverse Perinatal Outcomes in Singleton Gestations with a Short Cervix: A Meta-Analysis of Individual Patient Data. Roberto Romero, MD, DMedSci, Agustin Conde-Agudelo, MD, MPH, PhD, Eduardo Da Fonseca, MD, John M. O'Brien, MD, Elcin Cetingoz, MD, George W. Creasy, Hassan SS, Nicolaides KH [1].*

Ich habe extra die Autorenliste vollständig aufgeführt. Diese liest sich wie das „who-is-who" der Opinionleader in dieser Welt. Beeindruckend. Dabei haben sie ja gar nichts Neues gefunden sondern lediglich eine neue Metaanalyse generiert über randomisierte Studien welche sich zum Ziel gesetzt hatten, die Wirkung von vaginalem Progesteron bei kurzer Zervix zu untersuchen.

Sie werden sich sicher sagen „so what"!? Das hat sich bei uns ja bereits etabliert und überhaupt, wieso jetzt diese neue Analyse nachdem die nordamerikanische SMFM (Society for Maternal-Fetal Medicine), die ACOG, die FIGO sowie die strenge NICE sowohl ein Screening, wie auch die Progesteronprophylaxe bei kurzer Zervix empfohlen hatten? Wenn da nicht die OPPTIMUM Studie im 2016 gewesen wäre [2]! Diese Studie hat diesen ganzen Progesteron-Hype durcheinander gewirbelt und beinahe zum Fall gebracht. Darum eigentlich diese neue Metaanalyse. Sie schliesst jetzt zusätzlich einen Teil der Frauen ein, welche in der OPPTIMUM Studie ein Zervixscreening erhalten hatten und randomisiert wurden.

Insgesamt konnten in dieser neuen Arbeit knapp 500 Probandinnen je Arm eingeschlossen (Einlingsschwangerschaften, asymptomatisch, Zervix ≤ 25mm zwischen 18–24 Wochen) und das Outcome verglichen werden; Und tatsächlich, auch nach Implementierung der schlechteren Resultate der OPPTIMUM Studie zeigt sich weiterhin ein protektiver Effekt des vaginalen Progesterons bei Frauen mit kurzer Zervix. Das heisst, die Frühgeburtlichkeit bis 36 Wochen und entsprechend die Prävalenz von Kindern < 1500 g und < 2500 g werden signifikant gesenkt. Auch die frühen neonatalen Probleme (v.a. Atemprobleme bzw. das respiratory distress syndrom [RDS]) werden positiv beeinflusst. Entsprechend müssen auch weniger Kinder auf die Neonatologie verlegt werden. Gesundheitsökonomisch ist dies bedeutend, denn insbesondere die sog. „late preterms" (34 bis 36+6 Wochen) machen heutzutage einen Grossteil des Patientengutes der Neonatologien aus. Soweit so gut, oder?

Wieso bin ich denn so wenig begeistert? Ich verstehe einige Aspekte nicht so gut und werde versuchen meine Zweifel bzw. meine Fragen mit Ihnen zu teilen in der Hoffnung, die Leserschaft zu motivieren über unsere Homepage (*www-frauenheilkunde-aktuell.ch*) oder über Twitter (Redaktion FHA, @FHAaktuell) mit uns in Diskussion zu kommen.

Nun, ich will sicher nicht die positiven Erfolge dieser Geschichte mildern. Ganz im Gegenteil, die Messung der Zervix im Rahmen unseres zweiten Ultraschallscreenings sollte ganz klar implementiert werden und entsprechend auch abgegolten werden. Diese Metaanalyse [1] und auch vers. Kosten-Nutzen-Analysen [3, 4] konnten zeigen, dass die positiven Effekte messbar sind und es nicht zu einer Kostenexplosion kommt! Die Senkung der Komplikationen bedingt durch die Frühgeburtlichkeit und entsprechend die Reduktion der Zeit auf den kostenintensiven Abteilungen ist zu begrüssen, auch für die Eltern natürlich. Es ist ja zu erwarten, dass auch langfristig das Outcome dieser Kinder besser sein sollte, wenn sie signifikant besser starten, oder? Zeigt diese Studie dies? Das ist genau die Crux in dieser Geschichte! Ausser dem RDS werden keine anderen, wichtigen neonatologischen Parameter beeinflusst. So ist die Prävalenz an NEC, Hirnblutungen, Sepsis, bronchopulmonale Dysplasie (BPD), Retinopathie sowie die perinatale Mortalität nicht unterschiedlich zwischen den Gruppen. Nur wenn man alles oder Teile davon zusammennimmt („composite neonatal morbidity/mortality“), wird ein signifikanter Unterschied gesehen. In dieser Metaanalyse wird auch das Outcome der Kinder nach zwei Jahren verglichen. Und? Erstaunlicherweise ist dieses neurologische Outcome verglichen anhand des Bayley-III-Scores und auch die Prävalenz von Zerebralparesen (moderate/severe neurodevelopmental impairment), Hörstörungen sowie somatische Dysfunktionen zwischen den Gruppen nicht unterschiedlich. Interessanterweise wird dies von den Autoren der Metaanalyse als positiv gewertet bzw. so dargelegt, dass offenbar das Progesteron keine nachteiligen Einwirkungen zu zeigen scheint auf die langfristige Entwicklung der Kinder. Ist das so richtig? Eigentlich sollten wir ja signifikant weniger von solchen Komplikationen sehen, da eine der häufigsten Ursachen für solche langfristig ungünstigen Entwicklungen die Frühgeburtlichkeit ist. Diese wird ja gemäss den Autoren bzw. der umfassenden Metaanalyse signifikant (bis hin zu den Fällen < 28 Wochen!) gesenkt!? Leider wird über die Inzidenz von mütterlichen Komplikationen wie z.B. Infektionen, Sectiorate, Spitalaufenthalt etc. unvollständig oder gar nicht berichtet. Interessant sind aber folgende zwei Beobachtungen: Offensichtlich zeigt Progesteron keine gute Wirkung bei Frauen mit Zustand nach Frühgeburt und ebenfalls ist keine Reduktion der Frühgeburtlichkeit (< 33 Wochen) ersichtlich ist bei einer Zervixlänge < 10 mm im Rahmen des Screenings. Diese zwei Beobachtungen zeigen mir jedenfalls, dass wir weiterhin weit weg sind vom erwünschten Ziel. Ziel? Wenn wir ja bereits in dieser vorweihnachtlichen Zeit sind, dann wäre mein Wunsch ans „Christkindli“ (wenn Sie mir erlauben), dass wir Methoden in die Hände bekommen, um diese Frauen mit dem „Syndrom Frühgeburt“ besser, individueller und noch effizienter behandeln zu können.

Ihre Meinung ist mir wichtig und entsprechend lade ich die Leserschaft ein sich diese Metaanalyse zu Herzen zu nehmen und wirklich sorgfältig durchzulesen. Sie ist sehr gut geschrieben und enthält ausserordentlich viele Informationen auch über die möglichen Wirkmechansimen des Progesterons sowie epidemiologische und eben auch finanztechnische Überlegungen zum Screening. Typisch für Professor Romero weist die Literaturliste 195 Zitate auf! Viel Spass!

Literatur

1. Romero R., Conde-Agudelo A., Da Fonseca E., O’Brien J.M., MD, Cetingoz E., W. Creasy G., Hassan S. S, R.H. Nicolaides, MD. Am. J. Obstet. Gynecol., 2017, doi: 10.1016/j.ajog.2017.11.576).

2. Norman J.E., Marlow N., Messow C.M., et al. Vaginal progesterone prophylaxis for preterm birth (the OPPTIMUM study): a multicentre, randomised, double-blind trial. Lancet 2016; 387:2106–16.
3. Combs C.A. Vaginal progesterone for asymptomatic cervical shortening and the case for universal screening of cervical length. Am. J. Obstet. Gynecol. 2012; 206:101–3.
4. Khalifeh A., Berghella V. Universal cervical length screening in singleton gestations without a previous preterm birth: ten reasons why it should be implemented. Am. J. Obstet. Gynecol. 2016; 214:603.e1–5.

Luigi Raio