

Jubiläumsschlaglicht: Gynäkologie

Schlaglichter in der Gynäkologie und gynäkologischen Onkologie

Prof. Dr. med. Michael D. Mueller

Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Inselspital, Bern

Prävention, minimalinvasive Chirurgie und Deeskalation sowie personalisierte Präzisionsmedizin haben die Gynäkologie und besonders die gynäkologische Onkologie in den letzten 20 Jahren geprägt.

Primäre und sekundäre Prävention beim Zervixkarzinom

In einer kürzlich publizierten schwedischen Studie konnte nachgewiesen werden, dass die quadrivalente HPV-(Humanes Papillomvirus-)Impfung auf Bevölkerungsebene in erheblichem Masse das Risiko für invasiven Gebärmutterhalskrebs senkt [1]. Seit Anfang 2019 steht ein Neunfachimpfstoff zur Verfügung, vom dem zu erwarten ist, dass er einen noch grösseren Schutz gegen «high risk»-HPV (hrHPV) gewährleistet. Die HPV-Impfung wurde 2007 in der Schweiz eingeführt; leider liegt die Durchimpftrate nur bei ungefähr 52%.

Durch die Einführung des Zervixkarzinom-Screenings und der Therapie höhergradiger Dysplasien konnten die Inzidenz, die Morbidität und die Mortalität des Zervixkarzinoms in den industrialisierten Ländern stark reduziert werden. Die Inzidenz des Zervixkarzinoms in der Schweiz gehört zu den niedrigsten weltweit (4,7/100 000). In den letzten Jahren hat der hrHPV-Test (Nachweis viralen Erbguts im Abstrich) den klassischen zytologischen Abstrich (Papanicolaou- oder Pap-Test) bei Frauen über dem 30. Lebensjahr in vielen Ländern ersetzt, da der hrHPV-Test eine höhere Sensitivität aufweist. Bei Frauen unter 30 Jahren hingegen sollte lediglich das herkömmliche Zytologie-basierte Screening durchgeführt werden, da die HPV-Prävalenz bei dieser Personengruppe sehr hoch ist und meistens eine Spontanheilung zu erwarten ist. In der Schweiz werden die Kosten eines hrHPV-Screenings von der obligatorischen Grundversicherung aktuell nicht übernommen, weshalb meistens auch bei Frauen über 30 Jahre immer noch ein zytologischer Abstrich untersucht wird.



Michael D. Mueller

Minimalinvasive Chirurgie und Deeskalation

In den letzten Jahren hat sich die minimalinvasive Chirurgie in der Gynäkologie bei nachgewiesener kürzerer Hospitalisationszeit sowie bei geringerer Morbidität und Mortalität definitiv durchgesetzt. Durch Standardisierung der Technik und Anwendung von neuen Energien wie Ultraschallenergie, fortschrittlichen bipolaren Energien mit integrierter Impedanzmessung oder Gewebeversiegelungssystemen mit integriertem Schneidemechanismus konnte die Komplikationsrate der laparoskopischen Hysterektomie drastisch gesenkt werden. Verschiedene Arbeiten haben sogar höhere Komplikationsraten bei vaginalen und abdominalen Hysterektomien im Vergleich zur laparoskopischen Hysterektomie gezeigt [2]. Auch maligne Tumoren können oft laparoskopisch operiert werden; so stellt beim Endometriumkarzinom das minimalinvasive Verfahren sogar den Goldstandard dar. Mit der im Hinblick auf Zervixkarzinom-Frühschadigen randomisiert durchgeführte LACC-Studie (LACC: «Laparoscopic Approach to Cervical Cancer») wurde jedoch eine höhere Rezidivrate und Mortalität nach minimalinvasiver radikaler Hysterektomie gegenüber dem offenen Eingriff nachgewiesen [3], weshalb das Zervixkarzinom heutzutage wieder offen operiert wird.

Verschiedene Langzeitstudien haben gezeigt, dass bei vielen malignen gynäkologischen Tumoren, bei definierten Kriterien und entsprechender Expertise der Behandelnden, den Patientinnen eine fertilitätserhaltende Therapie angeboten werden kann, ohne die Tumorprognose zu verschlechtern.

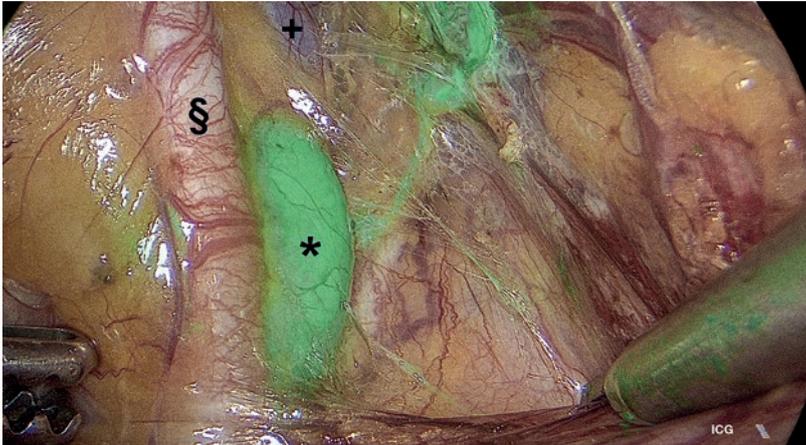


Abbildung 1: Fluoreszierender Sentinellymphknoten bei Zervixkarzinom nach Indocyaningrün-(ICG-)Markierung.

*: Sentinellymphknoten, §: Arteria iliaca externa sinistra, +: Vena iliaca externa sinistra.

Das Konzept der Sentinellymphknoten-(SLN-)Diagnostik hat sich bei gynäkologischen Tumoren dank Einführung der Indocyaningrün (ICG)- und Nahinfrarot-Imaging-Technik definitiv durchgesetzt (Abb. 1). Die Identifikation des SLN ermöglicht eine chirurgische Deeskalation. Eine vollständige Lymphadenektomie ist heutzutage nur noch bei spezifischen Konstellationen notwendig. In diesen Situationen kann sie jedoch nicht durch eine Bildgebung ersetzt werden.

Die roboterassistierte Chirurgie wurde als die dynamischste Weiterentwicklung minimalinvasiver Eingriffe angesehen und wurde Anfang dieses Jahrhunderts als die nächste Stufe der technischen «Evolution» der Laparoskopie dargestellt. Bis anhin konnte in der Gynäkologie der effektive Vorteil der roboterassistierten Chirurgie gegenüber der laparoskopischen Chirurgie jedoch nie nachgewiesen werden. Die aktuelle Datenlage, welche sehr uneinheitlich ist, zeigt, dass bei konventionell-laparoskopisch geübten Teams kein messbarer Unterschied zwischen den roboterassistierten Operationen und der herkömmlichen Laparoskopie besteht, aber die Kosten für die roboterassistierte Chirurgie deutlich höher sind.

Der Einsatz von Netzen («meshes») bei Senkungsoperationen wurde in der Laienpresse viel kritisiert. Senkungsoperationen haben zum Ziel, Senkungsbeschwerden zu beheben und die Funktion der betroffenen Organe (Vagina, Blase, Rektum) zu verbessern. Seit ungefähr 30 Jahren kommen diese chirurgisch zum Einsatz. Im Januar 2016 stufte allerdings die «U. S. Food and Drug Administration» (FDA) vaginale Netze als Risikoklasse 3 (hohes Risiko) ein. Die Hersteller von diesen Netzen müssen somit vor der Markteinführung eine Beurteilung hinsichtlich Sicherheit und Wirksamkeit ihres Produktes durchführen. Diese Warnungen betreffen jedoch nur Netze, welche zur vaginalen Des-

zensuskorrektur verwendet werden, nicht aber für Inkontinenzschlingen oder für die abdominale Sakrokolpopexie. Von einer unkritischen Anwendung von Netzen muss abgeraten werden. Moderne vaginale Netze bleiben aber eine Option zur operativen Korrektur einer Senkung bei genau definierten Indikationen und Operationen.

Personalisierte Präzisionsmedizin

In den letzten zehn Jahren haben individualisierte Therapieverfahren in der Onkologie zunehmende Bedeutung erlangt – und dies auch in der Behandlung genitaler Malignome.

Endometriumkarzinom

Im Rahmen des «The Cancer Genome Atlas»-(TCGA)-Projektes wurden 2013 beim Endometriumkarzinom (EC) vier prognostisch und therapeutisch relevante molekulare Subtypen identifiziert: der POLE-ultramutierte, der mikrosatelliteninstabile hypermutierte, der mikrosatellitenstabile sowie der seröse Subtyp [4]. Der Polymerase-mutierte Subtyp (POLE-Mutation) weist zum Beispiel eine sehr günstige Prognose auf, unabhängig vom klassischen histologischen Differenzierungsgrad. Tumore mit P53-Mutationen oder MMRd («mismatch repair deficiency») haben dagegen eine deutlich schlechtere Prognose, und gerade diese Gruppen profitieren vermutlich am meisten von adjuvanten Therapien.

Beim EC werden endokrine Therapien in der Rezidivsituation bereits seit vielen Jahren angewendet. Neuer dagegen ist die Therapie mit molekularen Substanzen. Humanisierte monoklonale Antikörper (z.B. Trastuzumab) oder Immun-Checkpoint-Inhibitoren (z.B. Pembrolizumab) werden zunehmend in der Therapie und in der Rezidivsituation beim EC angewendet.

Epitheliales Ovarialkarzinom

Bei Therapie des Epithelialen Ovarialkarzinoms (EOC), die aus einer Kombination aus Operation, neo- und/oder adjuvanter Chemotherapie sowie immer häufiger einer Erhaltungstherapie besteht, hat die individualisierte respektive personalisierte Medizin ebenfalls stark an Bedeutung gewonnen. Genetik und Molekularbiologie haben zu einer deutlichen Verbesserung der Therapie geführt. Der Nachweis einer BRCA-Mutation bei EOC-Patientinnen hat nicht nur einen Einfluss auf die Angehörigen (intensivierte Vorsorge, prophylaktische Operationen), sondern ermöglicht je nach Befund den Einsatz einer Erhaltungstherapie, schon bei der Erstdiagnose [5]. Neben dem prädiktiven Aspekt für eine gezielte Therapie ist die prognostische Bedeu-

tung des Mutationsstatus ein weiterer Grund für die Durchführung eines *BRCA*-Tests bei Ovarialkarzinom-Patientinnen. *BRCA1/2*-positive EOC-Patientinnen haben eine höhere Fünfjahresüberlebensrate als Patientinnen ohne *BRCA*-Mutation.

Immun-Checkpoint-Inhibitoren und endokrine Therapien werden in der Behandlung des EOC ebenfalls immer häufiger angewendet.

Verfeinerte Techniken ermöglichen individualisierte Gynäkoonkologie

- Beim Zervixkarzinom-Screening wäre ab dem 30. Lebensjahr in der Schweiz ein hrHPV-basiertes Screening zu bevorzugen. Falls eine höhere HPV-Impfrate erreicht wird, wäre ein Heraufsetzen des Screening-Beginns und ein Erweitern der Screening-Intervalle zu diskutieren.
- Die roboterassistierte Chirurgie, gekoppelt an Künstliche Intelligenz (AI), und als Hybridlösung, also als Kombination von Roboterassistenz und konventioneller Laparoskopie, wird in den nächsten Jahren sicher zunehmend an Bedeutung gewinnen.
- Die Sentinellymphonodektomie stellt einen wichtigen Schritt hin zu einer weniger extremen Behandlung bei gynäkologischen Tumoren dar und wird die radikale Lymphadenektomie zunehmend ersetzen.

- Die genetische und molekularbiologische Charakterisierung der Tumore mit entsprechender Beratung und Möglichkeit einer personalisierten Therapie werden eine immer wichtigere Rolle in jedem Krankheitsstadium spielen und zunehmend einen prognostischen, prädiktiven, prophylaktischen und therapeutischen Wert bekommen.

Disclosure statement

Der Autor hat deklariert, keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag zu haben.

Literatur

- 1 Lei J, Ploner A, Elfström KM, Wang J, Roth A, Fang F, et al.; HPV vaccination and the risk of invasive cervical cancer. *N Engl J Med.* 2020;383(14):1340–8.
- 2 Clarke-Pearson DL, Geller EJ. Complications of hysterectomy. *Obstet Gynecol.* 2013;121(3):654–73.
- 3 Ramirez PT, Frumovitz M, Pareja R, Lopez A, Vieira M, Ribeiro R, et al. Minimally invasive versus abdominal radical hysterectomy for cervical cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(20):1895–1904.
- 4 Kandath C, McLellan MD, Vandin F, Ye K, Niu B, Lu C, et al. Mutational landscape and significance across 12 major cancer types. *Nature.* 2013;502:333–9.
- 5 Banerjee S, Moore KN, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, et al.; Maintenance olaparib for patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer and a *BRCA* mutation (SOLO1/GOG 3004): 5-year follow-up of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;Dec;22(12):1721–31.

Korrespondenz:

Prof. Dr. med.
Michael D. Mueller
Universitätsklinik für
Frauenheilkunde
Inselspital
Friedbühlstrasse 19
CH-3010 Bern
michel.mueller[at]insel.ch