

SPECULUM

Geburtshilfe / Frauen-Heilkunde / Strahlen-Heilkunde / Forschung / Konsequenzen

Hefler L, Reinthaller A

Bedeutung der Adipositas in der gynäkologischen Onkologie

*Speculum - Zeitschrift für Gynäkologie und Geburtshilfe 2005; 23 (4)
(Ausgabe für Schweiz), 10-10*

*Speculum - Zeitschrift für Gynäkologie und Geburtshilfe 2005; 23 (4)
(Ausgabe für Österreich), 10-14*

Homepage:

www.kup.at/speculum

**Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche**

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031112 M, Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Erschaffen Sie sich Ihre ertragreiche grüne Oase in Ihrem Zuhause oder in Ihrer Praxis

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate, Kräuter und auch Ihr Gemüse ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig





Bedeutung der Adipositas in der gynäkologischen Onkologie

L. Hefler, A. Reinthaller

Adipositas ist ein Zustand, der durch eine übermäßige Ansammlung von Fettgewebe im Körper gekennzeichnet ist. Ursachen der Fettleibigkeit sind in seltenen Fällen in Stoffwechselerkrankungen zu suchen, mehrheitlich ist Adipositas durch Überernährung und körperliche Inaktivität bedingt. Fettleibigkeit nimmt weltweit zu und gilt nach WHO als die am meisten unterschätzte und vernachlässigte Gesundheitsstörung unserer Zeit.

Die Adipositas – heute als chronische Gesundheitsstörung verstanden – geht mit einer hohen Begleit- und Folgemorbidität einher und erfordert ein langfristiges Behandlungs- und Betreuungskonzept. Übergewicht und Adipositas sind in der Bevölkerung epidemisch verbreitet. Die Adipositas kann als komplexes Krankheitsbild angesehen werden, betrifft alle Bevölkerungsschichten und Altersgruppen und beschränkt sich keineswegs auf die Industrieländer. Waren im Jahr 1995 weltweit noch 200 Millionen Erwachsene adipös, so waren es im Jahr 2000 schon 300 Millionen, davon 115 Millionen in Entwicklungsländern. Waren in Österreich 1991 noch 8,5 % der Erwachsenen adipös, so waren es im Jahr 2000 schon 11 %. Europaweit sind 10–20 % der Männer und 15–25 % der Frauen adipös. In den USA ist dieser Prozentsatz noch deutlich höher. Konservativen Schätzungen zufolge ist die Adipositas aufgrund ihrer unmittelbaren Folgeerkrankungen in den Industrielän-

dern für mindestens 5 % aller Gesundheitskosten verantwortlich.

Die Adipositas ist mit- und hauptverantwortlich für ein gehäuftes Auftreten vieler Zivilisationskrankheiten. Sie erhöht das Risiko für Hypertonie, Diabetes mellitus Typ-2, Herzinfarkte, Schlaganfälle, Brustkrebs, Gallenblasenerkrankungen und Gicht und kann das obstruktive Schlafapnoe-Syndrom verursachen. Die Gefährlichkeit einer Venenthrombose, ebenfalls durch Übergewicht bedingt, wurde lange Zeit verkannt. Auch die seelischen Folgen der Adipositas sind gravierend; es treten oft psychische und sogar wirtschaftliche Schäden für die Betroffenen auf, weil Fettleibigkeit in unserer Gesellschaft negativ bewertet wird. Eine amerikanische Statistik besagt, daß Übergewichtige im Durchschnitt weniger verdienen und eine geringere Chance haben, jemals geheiratet zu werden.

Als Berechnungsgrundlage des Übergewichts dient der Body Mass Index (BMI), der das Körpergewicht (Masse in Kilogramm) in Relation zur Körpergröße (Quadrat der Körperlänge in Metern) setzt. Dieser Index wurde von Lambert Adolphe Jacques Quételet (1796–1874) entwickelt und wird daher auch oft als Quételet-Index bezeichnet. Als Kenngrößen dienen folgende Bezeichnungen: Untergewicht: BMI unter 18,5; Normalgewicht: BMI zwischen 18,5 und 24,9; Prä-Adipositas (Übergewicht): BMI von 25 bis 29,9, Adipositas Grad 1: BMI von 30 bis 34,5; Adipositas Grad 2: BMI von 35 bis 39,9; Adipositas Grad 3: BMI von 40 und höher. Der optimale BMI bezogen auf die Langzeitmortalität beträgt bei Frauen 23,5–24,9, bei Männern 22,0–23,4. Andere Studien sprechen vom sogenannten Idealgewicht (Frauen: BMI 22, Männer: BMI 24).

Es ist allerdings zu beachten, daß der BMI nicht uneingeschränkt für alle Personen verwendet werden kann: Da Muskeln eine höhere Dichte als Fett aufweisen, haben sehr aktive Sportler häufig ein hohes Körpergewicht und damit einen BMI, der Übergewicht oder mehr angibt. Um solche Fehlinterpretationen zu verhindern, muß evtl. zusätzlich das Muskelmasse/Fett-Verhältnis berücksichtigt werden. Auch bei Kindern und Jugendlichen wird der BMI zur Diagnosestellung herangezogen, allerdings unter Zuhilfenahme geschlechts- und altersabhängiger Bewertungskurven (Perzentilen) modifiziert.

Adipositas in der gynäkologischen Onkologie

Die Adipositas spielt im Bereich der gynäkologischen Onkologie eine entscheidende Rolle. Im Rahmen des vorliegenden Artikels möchte ich mich auf das Problemfeld der weiblichen Beckentumoren beschränken. Die enge Assoziation zwischen Adipositas und dem Auftreten des Mammakarzinoms ist ausreichend belegt und nicht Gegenstand der vorliegenden Arbeit.

Die Adipositas kann (1) als Risikofaktor für die Entstehung von gynäkologischen Karzinomen angesehen werden, ist (2) als erschwerendes Kriterium bei der Therapie (Operation, Bestrahlung, Chemotherapie) anzusehen, kann (3) als negativer Prognoseparameter bei bereits diagnostizierten Malignomen angesehen werden und kann (4) aufgrund eines geringeren Gesundheitsbewusstseins zu einer verminderten Screeningbeteiligung führen.

Adipositas als Risikofaktor für Karzinome

Übergewicht und Fettsucht sind für 20 % aller Krebstodesfälle verantwortlich! Es wurde eine positive Assoziation mit dem Ösophagus-, Kolon-, Rektum-, Leber-, Gallenblasen-, Pankreas-, Nieren- und Mammakarzinom, sowie den hämatologischen Erkrankungen Non-Hodgkin-Lymphom und Multiples Myelom festgestellt. Frauen mit BMI > 40 haben ein relatives Risiko (RR) von 1,6 im Vergleich zu Frauen mit BMI 18,5–24,9, an einem Malignom zu versterben. Vice versa zeigte die Iowa Women's Health Study, eine prospektive Studie von 1993–2000 an 21.707 Frauen, daß eine Gewichtsabnahme von mindestens 10 kg mit einer Verringerung der Krebsinzidenz von minus 11 % für jegliches Malignom einhergeht (minus 19 % für das Mammakarzinom, minus 9 % für das Kolonkarzinom, minus 4 % für das Endometriumkarzinom).

Im Bereich der Gynäkologie wurde eine Assoziation mit dem Endometrium-, Ovarial- und Zervixkarzinom gefunden. Vermutlich wird das erhöhte Malignomrisiko durch eine tiefgreifende Änderung im hormonalen Milieu verursacht. Dabei kommt es (1) durch eine verstärkte Aromatase-Aktivität in den Adipozyten zu erhöhten zirkulierenden Östrogenspiegeln, (2) zu einer erhöh-

ten adrenalen und ovariellen Sekretion von Androgenen, (3) zu einer verminderten Produktion von Sex hormone binding globulin (SHBG) und somit zu höheren Konzentrationen von freien Steroidhormonkonzentrationen, und (4) zu einer verminderten Progesteronproduktion bei prämenopausalen Frauen infolge einer unregelmäßigen Ovulation. Adipositas ist auch mit erhöhten Konzentrationen anderer potentiell karzinogener Substanzen wie Insulin, Insulin growth factor-1 (IGF-1), Leptin, Tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha), Plasminogen activator inhibitor, Angiotensinogen, Komplementfaktoren etc. assoziiert.

Endometriumkarzinom

Das endometrioides Adenokarzinom zeigt eine enge Assoziation mit der Adipositas, wohingegen andere histologische Subtypen wie klarzelliges, serös papilläres oder Plattenepithelkarzinom nicht mit dem BMI assoziiert sind. Weiters ist das Vorliegen einer Adipositas stärker mit dem Auftreten des Endometriumkarzinoms bei Frauen < 50 Jahren assoziiert. Das Endometriumkarzinom ist aufgrund seiner Pathogenese sicherlich **das** Malignom, welches am engsten mit dem Zustandsbild der Adipositas verknüpft ist. Adipositas erhöht das Risiko für die Entstehung eines Endometriumkarzinoms auf das 3- bis 10fache. 39 % aller Endometriumkarzinome können auf Adipositas zurückgeführt werden. Frauen mit BMI > 30 weisen im Vergleich zu Frauen mit BMI 20–22,9 ein RR von 4,50 auf. Weiters ist der BMI in der Jugend, d. h. im Alter von 20 Jahren, sowie auch die Gewichtszunahme seit dem 20. Lebensjahr mit dem Endometriumkarzinom-Risiko assoziiert.

Ovarialkarzinom

Die Assoziation zwischen Adipositas und dem Ovarialkarzinom ist weniger konsistent als die mit dem Endometriumkarzinom. Die größte bisher publizierte Studie untersuchte 1,1 Millionen norwegische Frauen über einen Zeitraum von 25 Jahren. Diese Studie zeigte, daß übergewichtige Jugendliche ein erhöhtes Risiko für die Entstehung eines Ovarialkarzinoms im späteren Leben hatten (RR: 1,43–1,56 je nach BMI). Dies nimmt sich im Vergleich zum vorher angeführten Endometriumkarzinomrisiko (RR zwischen 3–10) eher gering aus. Adipositas im Erwachsenenalter war interessan-

terweise nicht mit einem erhöhten Ovarialkarzinomrisiko verbunden.

Eine weitere Arbeit zeigte eine RR-Erhöpfung für Patientinnen mit BMI > 25 (RR: 1,16) und BMI > 30 (RR: 1,26) im Vergleich zu Normalgewichtigen (RR: 1,0). Jedoch war das Adipositas-assoziierte Risiko nur bei Non-HRT-Usern feststellbar. Die Verwendung einer Hormonersatztherapie muß somit als „risk modifier“ angesehen werden. Eine Meta-Analyse von publizierten Studien konnte lediglich eine milde Risikoerhöhung (RR: 1,1–1,2) feststellen. Eine Erklärung für die unterschiedlichen Ergebnisse könnte in den verschiedenen histologischen Subtypen des Ovarialkarzinoms liegen. Endometrioide und klarzellige Ovarialkarzinome scheinen eher Östrogensensibel zu sein als andere histologische Subtypen.

Die Ovarialkarzinommortalität insgesamt ist mit dem Grad der Adipositas assoziiert. Untersuchungen an über 500.000 Frauen zeigten ein Mortalitäts-RR von 1,16–1,26. Dies kann entweder mit einer erhöhten Inzidenz oder mit einer schlechteren Prognose von bereits betroffenen Patientinnen zusammenhängen.

Zervix-/Vulvakarzinom

Die meisten Studien konnten keinen Zusammenhang zwischen Adipositas und der Inzidenz des Zervix-/Vulvakarzinoms feststellen. Manche Arbeiten weisen jedoch auf eine mögliche Assoziation mit dem Adenokarzinom der Zervix hin.

Adipositas als erschwerendes Kriterium bei der Therapie

Chirurgie

Es wird weitläufig angenommen, daß die chirurgische Therapie von adipösen Patientinnen technisch schwieriger und komplikationsreicher ist. Chirurgische Komplikationen sind eine längere Operationszeit, eingeschränkte intraoperative Respiration, schlechtere venöse Zugangsmöglichkeiten, schwierigere Intubation, ein kleinerer Zugang zum Operationsgebiet, erhöhter Blutverlust und suboptimales chirurgisches Staging. Postoperative Komplikationen sind eine erhöhte Rate an tiefen Beinvenenthrom-

bosen, Wundheilungsstörungen und pulmonale Probleme jeglicher Art.

Es gibt relativ wenige Daten bezüglich des Ergebnisses von chirurgisch behandelten gynäkologischen Malignomen abhängig vom BMI. Die Hysterektomie stellt die Standardoperation in der Behandlung dar. Bei der laparoskopischen Hysterektomie zeigte sich folgendes Komplikationsspektrum: Frauen mit Adipositas, d. h. BMI > 30, hatten im Vergleich zu Patientinnen mit BMI < 30 folgende erhöhte Komplikationsraten, ausgedrückt durch die Odds ratio (OR): Umstieg auf eine laparoskopisch assistierte vaginale Hysterektomie (LAVH) OR 2,2; Umstieg auf eine Laparotomie OR 3,9; Operationszeit > 2 h OR 1,6; Blutverlust > 500 mL OR 3.

In einer anderen Studie zeigten sich je nach BMI folgende Komplikationsraten bei primär geplanter LAVH: BMI > 25 (Umstieg auf Laparotomie: 21,0 %, Blutverlust: 299,3 mL, intra- und postoperative Komplikationen: 11,1 %), vs. BMI 18,5–25 (Umstieg auf Laparotomie: 10,1 %, Blutverlust: 219,1 mL, intra- und postoperative Komplikationen: 8,6 %), vs. BMI < 18,5 (Umstieg auf Laparotomie: 8,8 %, Blutverlust: 231,8 mL, intra- und postoperative Komplikationen: 8,8 %).

Der Erfolg des laparoskopischen Lymphknotenstagings wurde in einer Gruppe von Patientinnen mit BMI > 28 untersucht. Die Laparoskopie war lediglich in 63,6 % erfolgreich. Ursachen für den Umstieg von der Laparoskopie auf eine Laparotomie beim onkologischen laparoskopischen Lymphknotenstaging waren Adipositas: 23,6–29,1 %, Adhäsionen: 16,7 %, intraperitoneale Tumoraussaat: 16,7 %. Eine andere Studie zeigte, daß ein BMI > 35 vs. BMI < 35 mit einer niedrigeren Rate an erfolgreich durchgeführten laparoskopischen Lymphknotenstagings assoziiert war (44,4 % vs. 82,1 %).

Bezüglich der chirurgischen Behandlung des Endometriumkarzinoms wurde in einer Arbeit eine verlängerte Operationszeit (209 vs. 159 min) und ein erhöhter Blutverlust (604 vs. 324 mL) bei Patientinnen mit BMI > 40 vs. BMI < 30 festgestellt. Andere Studien weisen auf eine erhöhte Rate an Wundheilungsstörungen und einen verlängerten postoperativen Intensivstationsaufenthalt hin. Eine andere Arbeit untersuchte die Rate an empfohlenem chirurgischem

Staging je nach BMI. Insgesamt wurden 90 % aller Patientinnen chirurgisch gestaged, 93 % bei BMI < 30, 92 % bei BMI 30–40, 81 % bei BMI > 40. Eine empfohlene paraaortale Lymphadenektomie wurde bei 48 % aller Patientinnen mit BMI > 40 und bei 74 % aller Patientinnen mit BMI < 30 durchgeführt. In dieser Arbeit zeigte sich kein Unterschied bei intraoperativen und postoperativen Komplikationen. Ein BMI > 40 bei Patientinnen mit Endometriumkarzinom war mit einer erhöhten Rate an sekundären Wundheilungen, einer endometrioiden Histologie, einem niedrigeren Tumorstadium und einem höher differenzierten Tumor assoziiert.

Beim Ovarialkarzinom zeigte sich, daß adipöse Patientinnen eine gleich gute Rate an optimalem chirurgischem Staging aufweisen, aber eine erhöhte Rate an anästhesiologischen Problemen sowie einen Trend zu größeren Tumoren (> 20 cm) zeigten.

Beim Zervixkarzinom konnte eine adäquate chirurgische Therapie auch bei adipösen, weil in den meisten Fällen relativ jungen Patientinnen erreicht werden. Bei Patientinnen mit BMI > 30 war eine Wechselsche Radikaloperation ohne Zunahme an Morbidität und Mortalität möglich. Andere Arbeiten hingegen weisen auf eine verlängerte Operationszeit und einen erhöhten Blutverlust sowie eine höhere Bluttransfusionsrate hin. Adipositas stellt aber mit Sicherheit keine Kontraindikation für eine Operation dar. Kein Unterschied wurde bei der Anzahl der gewonnenen Lymphknoten, rezidivfreiem Überleben, Dauer des postoperativen Spitalsaufenthalts und Zahl von schwerwiegenden postoperativen Komplikationen festgestellt. Obwohl eine radikale Hysterektomie technisch schwieriger ist und länger dauert, scheinen die Behandlungsergebnisse für adipöse Frauen nicht beeinträchtigt zu sein.

Chemotherapie

Die Daten bezüglich Chemotherapie und Adipositas sind limitiert. Es gibt keine standardisierte Dosismodifikation für adipöse Patientinnen: einige Zentren verwenden das absolute Körpergewicht, wohingegen andere das ideale Körpergewicht annehmen. Fachgesellschaften schlagen vor, maximal eine Körperoberfläche von 2 m² für die Berechnung der Chemotherapiedosis zu verwenden. Daten beim Mammakarzinom weisen

auf eine mögliche Unterdosierung bei adipösen Patientinnen hin. Weiters wurde ein veränderter Abbau der Chemotherapiesubstanzen bei adipösen Patientinnen vorgeschlagen. Beim kolorektalen Karzinom zeigten adipöse Patientinnen einen Trend zu einer erniedrigten Rate an Grad III–IV-Toxizitäten trotz adäquater Dosierung. Ein veränderter Chemotherapiemetabolismus wurde suspekt. Interessanterweise zeigen Patientinnen mit BMI > 25 ein erhöhtes Risiko für Hypersensitivitätsreaktion bei Paclitaxel; die Ursache ist unklar.

Strahlentherapie

Die Datenlage bezüglich Strahlentherapie und Adipositas ist inkonsistent. Beim primär irradierten Endometriumkarzinom wurde eine insgesamt etwas erhöhte Komplikationsrate festgestellt. Probleme stellen eine suboptimale Dosimetrie und damit eine höhere Strahlentherapie-assoziierte Morbidität dar. Ein BMI ≥ 31 war mit einer erhöhten Rate an Blasenkomplikationen assoziiert (RR: 1,51). Insgesamt scheint die Prognose von primär strahlentherapierten Patientinnen, obwohl aufgrund der geänderten Dosimetrie schwieriger, nicht negativ beeinflusst zu sein.

Adipositas als negativer Prognoseparameter

Ob Adipositas mit einer erhöhten Ovarialkarzinommortalität einhergeht, wird kontroversiell diskutiert. Der BMI 5 Jahre vor der Diagnose war signifikant mit der Überlebensrate assoziiert: BMI < 25 vs. > 25: 59,8 % vs. 34,9 % 5-Jahres-Überlebensrate. Ein „dose-response“-Effekt wurde beobachtet. Beim Endometriumkarzinom ist ein erhöhter BMI mit einem höheren Differenzierungsgrad, einer geringeren Myometriumsinfiltration, einer negativen Zytologie und einem niedrigeren Tumorstadium assoziiert. Je höher der BMI, desto günstiger die Kriterien!

Bezüglich des Zervix-/Vulvakarzinoms gibt es wenige Daten: Ein höherer BMI war in einer Arbeit mit einem höheren Tumorstadium des Zervixkarzinoms korreliert, es zeigte sich jedoch kein Einfluß auf die Prognose. Beim Vulvakarzinom zeigte eine Studie, daß ein BMI > 27 univariat und multivariat ein negativer Prognoseparameter ist.

Adipositas und Screening-beteiligung

Fettleibige Frauen zeigen eine geringere Beteiligung am PAP-Screening bzw. Mammographiescreening. Die exakten Gründe dafür sind schlecht untersucht, als mögliche Ursachen werden eine niedrigere soziale Klasse,

Schamgefühl, generelle Non-Compliance etc. angesehen. Diese niedrigere Beteiligung am Screening könnte zumindestens zum Teil eine erhöhte Karzinom-assoziierte Mortalität von adipösen Frauen erklären.

LITERATUR: beim Verfasser.



Univ.-Prof. Dr. med. Lukas Hefler

Geboren 1975 in Eisenstadt / Österreich. Von 1993 bis 1998 Medizinstudium an der Universität Wien. 1998 Promotion zum Doktor der gesamten Heilkunde; Dissertation zum Thema „Cytokeratin Tumor Markers in Ovarian Cancer: Tissue Polypeptide Specific Antigen (TPS) and M3/M21“. Von 1998 bis 2005 Ausbildung zum Facharzt für Gynäkologie und Geburtshilfe an der Universitätsfrauenklinik Wien; an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Deutschland, Abteilung für Senologie und Geburtshilfe; an der Abteilung für Geburtshilfe, am Landeskrankenhaus Bregenz; an der Universitätsfrauenklinik Erlangen, Abteilung für Gynäkologie und an der gynäkologisch-geburtshilflichen Abteilung des Kaiser-Franz-Josef Spitals Wien.

1999 bis 2000 Research Fellowship am Department of Obstetrics and Gynecology, Division of Maternal Fetal Medicine, and Department of Molecular and Human Genetics, Baylor College of Medicine, Houston, TX.

2002 Habilitation und Verleihung der „Venia docendi“ für das Fach „Gynäkologie und Geburtshilfe“ an der Universität Wien; Habilitationsschrift mit dem Titel: „Das Nos3 und das Angiotensinogen Gen in Ovulation und Schwangerschaft“.

2005 Facharzt für Frauenheilkunde und Geburtshilfe; Universitätsklinik für Frauenheilkunde Wien, Subspezialisierung für Gynäkologische Onkologie.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. med. Lukas Hefler
Abteilung für Gynäkologie & Geburtshilfe
Universitätsklinik für Frauenheilkunde Wien
A-1090-Wien, Währinger Gürtel 18–20
E-mail: lukas.hefler@meduniwien.ac.at

Mitteilungen aus der Redaktion

Abo-Aktion

Wenn Sie Arzt sind, in Ausbildung zu einem ärztlichen Beruf, oder im Gesundheitsbereich tätig, haben Sie die Möglichkeit, die elektronische Ausgabe dieser Zeitschrift kostenlos zu beziehen.

Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Das e-Journal steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und ist auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ **Bestellung kostenloses e-Journal-Abo**

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ **Bilddatenbank**

☒ **Artikeldatenbank**

☒ **Fallberichte**

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung