

SPECULUM

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

**XVII. wissenschaftliche Tagung der AGO - 6.
Österreichischer Kongress "Krebs bei der Frau" -
3.-5. April 2008 - Abstracts**

*Speculum - Zeitschrift für Gynäkologie und Geburtshilfe 2008; 26
(Sonderheft 1) (Ausgabe für Österreich), 5-22*

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



Ovarialkarzinom

p38-MAP-Kinase – ein prädiktiver Marker für das Ansprechen einer Gemcitabin-Therapie beim Ovarialkarzinom?

R. Klotz, A. G. Zeimet, D. Reimer, E. Müller-Holzner, M. Chamson, C. Marth
Universitätsklinik für Frauenheilkunde Innsbruck

Fragestellung: Gemcitabin stellt eine Therapieoption für die palliative Behandlung des platinresistenten Ovarialkarzinoms dar. Im Pankreaskarzinom konnte gezeigt werden, dass p38-MAP-Kinase für die zytotoxische Wirkung von Gemcitabin eine wesentliche Rolle spielt. Ziel unserer Studie war es, herauszufinden, ob p38-MAP-Kinase als prädiktiver Marker für das Ansprechen von Gemcitabin in der Rezidivsituation beim Ovarialkarzinom verwendet werden kann.

Methode: In einer retrospektiven Studie an 46 Patientinnen mit platinresistentem Ovarialkarzinom wurden Paraffinschnitte von Tumorgewebe der Primäroperation immunhistochemisch mit einem monoklonalen Antikörper gegen die aktivierte (phosphorylierte) Form der p38-MAP-Kinase untersucht. Als Kontrollen dienten 20 Paraffinschnitte von Serosaeinschlusszysten und der Tuba uterina. Pro Paraffinschnitt wurde aus dem Prozentsatz der p38-MAP-Kinase-positiven Zellen und der jeweiligen Intensität der Anfärbung (wenig, mittel, stark) ein Score gebildet. Die Aktivität von p38-MAP-Kinase in den Paraffinschnitten wurde assoziiert mit dem Ansprechen auf die Therapie mit Gemcitabin.

Ergebnisse: Sowohl bei den Kontrollen als auch bei den Ovarialkarzinomen wurde aktivierte p38-MAP-Kinase in allen Schnitten vor allem in den Zellkernen gefunden, in manchen Schnitten auch im Zytoplasma in geringerer Ausprägung. Das Stroma wies nur vereinzelt p38-MAP-Kinase-positive Zellen auf. Bei den Kontrollen zeigten 100 % der Epithelzellen eine mittelstarke Aktivierung von p38-MAP-Kinase, während die Ovarialkarzinome sehr unterschiedliche Aktivitäten der p38-MAP-Kinase aufwiesen. Seröse Ovarialkarzinome zeigten eine größere Anzahl an Zellen mit aktivierter p38-MAP-Kinase als muzinöse oder andere histologische Typen. Die Ausprägung der p38-MAP-Kinase-Aktivierung war nicht mit dem Ansprechen auf Gemcitabin, dem progressivfreien Überleben oder Gesamtüberleben nach Gemcitabin assoziiert. Auch das Patientinnenalter, FIGO-Stadi-

um, Tumorgrad oder der Tumorrest nach Debulkingoperation waren nicht assoziiert mit der Aktivität der p38-MAP-Kinase in den Paraffinschnitten des Primärtumors.

Schlussfolgerung: Die immunhistochemische Bestimmung von p38-MAP-Kinase in Paraffinschnitten von Ovarialkarzinomen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eignet sich nicht als prädiktiver Marker für das Ansprechen einer Therapie mit Gemcitabin in der Rezidivsituation.

Vortäuschung eines prim. Ovarial- oder Peritonealkarzinoms durch Verschluss der V. jug. int. sin.

U. Ritz, P. Lang
KH Barmherzige Brüder Graz

Case Report: Vorstellung einer 62-jährigen Patientin, welche über eine kontinuierliche Zunahme ihres Bauchumfanges seit 4 Monaten klagt.

Erhobene Befunde: TVS: ausgeprägter Aszites, rechtes Ovar gering vergrößert. CT Abdomen/Becken: Aszites in sämtlichen Kompartimenten, plaqueförmige, kontrastmittelaufnehmende Formationen im kleinen Becken und im Omentum. CA 125: 1280 U/ml. Gastro/Colo: unauffällig. Aszitespunktion: negativ.

Aufgrund der unklaren Befundkonstellation bei jedoch hochgradigem Malignomverdacht Durchführen einer diagn. LSK. Es zeigen sich mehrere Liter chylöser Aszites sowie ein diffus kleinknotig verändertes Peritoneum.

Histo: chron. Peritonitis, kein malignes Tumorgewebe. Bakteriologie: negativ.

Veranlassung einer internistischen Durchuntersuchung: Sonographie Hals: Postthrombotischer Verschluss der V. jug. int. sin. MR Abdomen: Dilatation der Cysterna chyli sowie des Ductus thoracicus.

Auf nochmalige genaue Befragung gibt die Patientin an, vor etwa 5 Monaten einen Unfall mit Schlag gegen den Hals erlitten zu haben.

Schlussfolgerung:

- Ein posttraumatischer Verschluss der V. jug. int. sin.
- führte durch konsekutiven Stau des Ductus thoracicus
- zu massivem Aszites und
- ausgeprägter CA-125-Erhöhung und
- imitierte somit das klinische Bild eines prim. Peritoneal- oder Ovarialkarzinoms.

p53-Isoformen-Deregulierung beim Ovarialkarzinom – klinische Relevanz

G. Hofstetter, E. Schuster, A. Berger, A. Wolf, D. Reimer, G. Daxenbichler, E. Müller-Holzner, A. Reinthaller, C. Marth, A. G. Zeimet, R. Zeillinger, N. Concin

Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe, Medizinische Universität Innsbruck

Fragestellung: p53 liegt neben der Volllängenform FLp53 auch in 2 N-terminal verkürzten Formen, d40p53 und d133p53, vor. Diese werden durch alternative Initiation der Translation oder alternativen Splicing generiert und weisen in vitro einen dominant-negativen Effekt gegenüber FLp53 auf. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, erstmals die Expression der p53-Isoformen beim Ovarialkarzinom zu untersuchen und ihre Relevanz als prognostischer und prädiktiver Parameter zu evaluieren.

Methode: 204 primäre Ovarialkarzinome und 43 normale Ovargewebe wurden mittels Real-Time-RT-PCR auf die Expression von FLp53, d40p53 und d133p53 analysiert. Der p53-Mutationsstatus wurde mit einem funktionellen Hefeassay bestimmt.

Ergebnisse: Bei den Ovarialkarzinomen fand sich im Vergleich zum Normalgewebe eine ausgeprägte Deregulierung der p53-Isoformen-Expression: FLp53 war in 53 % und d40p53 in 56 % der Karzinome überexprimiert. Ausschließlich in den Karzinomen zeigte sich weiters eine signifikante Korrelation der p53-Isoformen-Expression untereinander. Insbesondere korrelierte die FLp53-Expression mit der d40p53-Expression (Spearman-Korrelationskoeffizient 0,951, $p < 0,0001$). Interessanterweise war die Volllängenform im Vergleich zu den N-terminal verkürzten Isoformen auf deutlich höherem Niveau exprimiert (Vergleich der Mediane: FLp53 zu d40p53: 4,3-fach höher; FLp53 zu d133p53: 84,6-fach höher).

Der p53-Mutationsstatus stellte im untersuchten Kollektiv einen unabhängigen prognostischen Marker für das rezidivfreie und Gesamtüberleben dar ($p < 0,0001$ bzw. $p = 0,033$). Innerhalb der p53-Wildtyp-Karzinome ($n = 64$) zeigte die Gruppe mit hoher FLp53-Expression ein signifikant besseres rezidivfreies Überleben als die Gruppe mit niedriger FLp53-Expression ($p = 0,031$), für das Gesamtüberleben ergab sich ein Trend ($p = 0,153$). Die FLp53-Expression war bei den p53-Wildtyp-Karzinomen ein signifikanter Einflussfaktor für das Ansprechen auf die primäre platinhaltige Chemotherapie (Chi-Quadrat, $p = 0,038$).

Zusammenfassung: Wir zeigen erstmals eine Deregulierung von p53-Isoformen in einer großen Serie von Karzinomen. FLp53 ist die beim Ovarialkarzinom am stärksten exprimierte p53-Isoform.

Unsere Daten sprechen für eine klinische Relevanz der FLp53-Expression bei p53-Wildtyp-Ovarialkarzinomen. Das in vitro unter Verwendung von Überexpressionssystemen beschriebene, dominant-negative Potential von N-terminal verkürzten p53-Isoformen scheint in vivo nicht von Bedeutung zu sein. Eine mögliche Erklärung dafür könnte in der im Vergleich zur Volllängenform relativ geringen Expression der N-terminal verkürzten Isoformen liegen.

Die Bedeutung der „Interferon Regulatory Factors“ (IRFs) in der Tumorbologie des Ovarialkarzinoms

D. Reimer, A. Wiedemair, M. Fleischer, D. Auer, E. Müller-Holzner, C. Marth, A. G. Zeimet
Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe, Medizinische Universität Innsbruck

Fragestellung: Die Familie der IRFs repräsentiert eine Gruppe von Transkriptionsfaktoren, welche maßgeblich in zelluläre Abläufe der antiviralen Immunabwehr und Regulation des Zellwachstums eingreifen. Interferon- α (IFN- α) induziert die Expression von IRFs und deren Translokation in den Zellkern, wo die Aktivierung IFN- α -abhängiger Gene erfolgt. Die Bedeutung von IRF1 und IRF2 in der Entstehung von malignen Tumoren und ihre Rolle in der tumorassoziierten Immunabwehr wird kontrovers diskutiert, wobei IRF-1 und IRF-2 entweder als Antagonisten oder aber synergistisch als Tumorsuppressoren wirken können. Kürzlich konnten wir zeigen, dass die über IFN- α medierte Hemmung der Zellproliferation über eine Interaktion mit E2F-Transkriptionsfaktoren erfolgt. Deshalb wurden hier ein möglicher Zusammenhang von IRFs und E2Fs sowie die klinische Relevanz von IRF-1 und IRF-2 im Ovarialkarzinom untersucht.

Methode: Die potentiellen Promotersequenzen tumorrelevanter E2F-Transkriptionsfaktoren wurden mittels des Computerprogramms JASPER auf IRF-Bindungsstellen hin charakterisiert. Die IRF-E2F-Interaktion wurden mittels RT-PCR in mehreren Ovarialkarzinomzelllinien evaluiert. Ferner wurde die klinische Relevanz von IRF-1 und IRF-2 in einem Kollektiv von 138 Ovarialkarzinom-Patientinnen und 40 Kontrollen untersucht.

Ergebnisse: Die Promotoren aller proliferationsfördernden E2F-Transkriptionsfaktoren wiesen putative IRF-Bindungsstellen auf. IFN- α -Behandlung führte zu einer schnellen (3 h) Aufregulation von IRF-1 (und IRF-2), während die proliferationsfördernden E2F1, E2F2 und E2F3a zeitabhängig downreguliert wurden. IRF-1 war in malignem Gewebe höher exprimiert als in den gesunden Kontrollproben. IRF-2 korrelierte signifikant mit nie-

derem FIGO-Stadium. Hohe IRF-1- und IRF-2-Expression waren mit besserem Gesamt- und progressionsfreiem Überleben assoziiert. In der multivariaten Analyse wies sich IRF-1 als unabhängiger Prognostikator für Gesamt- und progressionsfreies Überleben aus.

Schlussfolgerung: IRF-1 und IRF-2 scheinen im Ovarialkarzinom synergistisch als Tumorsuppressoren zu fungieren. Dieser Effekt wird möglicherweise über eine Hemmung proliferationsfördernder E2F-Transkriptionsfaktoren vermittelt.

Intraoperative Schnellschnittdiagnostik beim Borderline-Ovarialkarzinom: Retrospektive Analyse von 96 Fällen und Literaturübersicht

C. Tempfer, S. Polterauer, A. Reinthaller, L. A. Hefler

Klinische Abteilung für Allgemeine Gynäkologie und gynäkologische Onkologie, Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Medizinische Universität Wien

Fragestellung: Ziel der Studie war die Evaluierung der Sensitivität und des positiven Vorhersagewerts (PPV) der intraoperativen Schnellschnittdiagnostik (SSD) des Borderline-Ovarialkarzinoms (BOVCA).

Methode: Retrospektive Analyse von Patientinnen mit BOVCA an der Frauenklinik Wien zwischen 1995 und 2007 und Literaturübersicht. SSD und definitive Histologie wurden verglichen. In einer univariaten Analyse und einem multivariaten Regressionsmodell wurden der Einfluss von Patientinnen- und Tumorcharakteristika auf die Wahrscheinlichkeit einer Unter- und Überdiagnose untersucht.

Ergebnisse: Übereinstimmung zwischen SSD und definitiver Histologie wurde in 69/96 (71,9 %) Patientinnen gefunden. Die SSD hatte eine Sensitivität und einen PPV von 75,0 % und 94,5 %. Unterdiagnose und Überdiagnose fanden sich in 27/96 (28 %) und 0/96 (0 %) Patientinnen. In einer univariaten und multivariaten Analyse waren Tumordurchmesser, nicht jedoch Patientinnenalter, Tumorstadium, Bilateralität, Serum CA-125 und konkomitante Endometriose ein unabhängiger Prädiktor für Unterdiagnose eines BOVCA in der SSD. Wir identifizierten 29 Studien, die die diagnostische Wertigkeit der SSD bei Ovarialkarzinomen untersuchten. Drei Studien analysierten ausschließlich BOVCA bei 140, 48 und 33 Patientinnen. Die Ergebnisse dieser drei Studien sowie unserer Daten wurden zusammengefasst und ergaben für insgesamt 317 Patientinnen eine Sensitivität und einen PPV von 71,1 % und 84,3 %. Überdiagnose und Unterdiagnose wurden in 21/

317 (6,6 %) und 97/317 (30,6 %) Patientinnen gefunden.

Schlussfolgerung: Die SSD eines BOVCA hat eine geringe Sensitivität und einen geringen PPV, Überdiagnose und Unterdiagnose kommen häufig vor. Chirurgische Maßnahmen bei BOVCA auf Basis einer SSD sollten mit Zurückhaltung erfolgen.

Durchführbarkeit und Toxizität intraperitonealer Cisplatin-Paclitaxel-Chemotherapie (IPC) in der Behandlung des Ovarialkarzinoms: Erste Daten des „Österreichischen Registers Intraperitoneale Chemotherapie“ (AGO-16-Studie)

E. Weissenböck, A. G. Zeimet, L. Hefler, S. Kickmair, B. Volgger, A. Reinthaller, C. Marth, S. Braun

Universitätsklinik für Frauenheilkunde Innsbruck

Fragestellung: Ist die IPC des Ovarialkarzinoms in der klinischen Routine mit zulässiger Toxizität durchführbar? – Erster Bericht zur Durchführbarkeit und Toxizität der Cisplatin-Paclitaxel-IPC des „Österreichischen Registers Intraperitoneale Chemotherapie“.

Methode: Wir berichten über die ersten 33 Ovarialkarzinom-Patientinnen (FIGO I–III; R < 1 cm), die nach Implantation eines IP-Port-Systems mit 135–175 mg/m² Paclitaxel/3 h IV (d1), 100 mg/m² Cisplatin IP (d2), 60 mg/m² Paclitaxel IP (d8) behandelt wurden. Wir dokumentierten „Nebenwirkungen (NW)“, d. h. schwerwiegende unerwartete Nebenwirkungen (SAE) und Chemotherapie-assoziierte Nebenwirkungen CTCAE Grad 3/4, entsprechend den GCP-Kriterien.

Ergebnisse: Von ursprünglich 162 geplanten IPC-Zyklen erhielten 29 der 33 eingeschlossenen Patientinnen insgesamt 110 (68 %) vollständige IPC-Zyklen (d1, d2, d8). d8 entfiel bei 9 Patientinnen bis zu 4 Zyklen (Median: 1), und 43 Zyklen wurden auf Paclitaxel (175 mg/m²)- Carboplatin (AUC5) IV umgestellt. Bei 10 (35 %) von 29 Patientinnen konnte IPC wie geplant vollständig appliziert werden. Bei 4 Patientinnen wurde IPC entweder wegen Portkomplikationen, einem Alpha-1-Antitrypsinmangel mit erhöhten Lebertransaminasen, einer arteriosklerotisch bedingten Niereninsuffizienz oder einer nachträglich zurückgezogenen Einwilligungserklärung nicht durchgeführt. Bei 29 Patientinnen, die IPC erhielten, blieben vier ohne jegliche NW, während bei 25 von 29 Patientinnen (86 %) insgesamt 107 Komplikationen (3,7/Patientin) registriert wurden. Die häufigsten NW waren: Neutropenie (n = 29), Anämie (n = 17), Ileus (n = 11), Subileus (n = 9), Portkomplikationen (Insuffi-

ziens, Infektionen) (n = 8), thromboembolische Komplikationen (n = 79), Fatigue (n = 7), Scheidenstumpfinsuffizienz (n = 3), Sepsis (n = 3).

Schlussfolgerung: Die Morbidität liegt mit 3,7 NW pro Patientin im Bereich der publizierten Daten [Armstrong et al. NEJM 2005], es ließen sich jedoch mit 68 % (gegenüber 42 % [Armstrong et al. NEJM 2005]) deutlich mehr komplette IPC-Zyklen in

den ausgewerteten universitären Zentren durchführen. Die beobachteten NW rechtfertigen den routinemäßigen primären Einsatz von G-CSF, eine Adaptation der Thromboembolie-Prophylaxe bleibt zu diskutieren. Das nationale Register konnte somit als Mittel der Qualitätssicherung zur Implementierung der IPC als Standardtherapie für ausgewählte Patientinnen mit einem FIGO-I-III-Ovarialkarzinom etabliert werden.

Mammakarzinom

Intraoperative Brachytherapie bei Mammakarzinompatientinnen: Erste Ergebnisse

M. Weigert, U. Denison, C. Peters-Engl, P. Sevelda, M. Baldass*, E. Nechvile*, T.-H. Knocke-Abulaesz*
Gynäkologisch-geburtshilfliche Abteilung und
*Abteilung für Radioonkologie, KH Hietzing mit
NZR

Fragestellung: Kann durch eine intraoperativ vorbereitete Brachytherapie des Mammakarzinomwundgebietes die Dauer der postoperativen Bestrahlung reduziert werden? Die Sicherheit bezüglich Lokalrezidivrate sowie die Nebenwirkungsrate sollen evaluiert werden.

Methodik: Postmenopausale Patientinnen mit positivem Hormonrezeptorstatus und klinisch negativen Lymphknoten sowie intraoperativ negativem Wächterlymphknoten erhielten mehrere Brachytherapieschläuche während der Operation in das Tumorbett eingesetzt. Am nächsten Tag wurde mittels CT die Strahlensimulation durchgeführt und eine Brachytherapie mit nachfolgender Teletherapie appliziert. Die Nebenwirkungsrate bezüglich Wundinfektion, Wundheilungsstörung und kosmetischem Ergebnis sowie die Lokalrezidivrate wurden evaluiert.

Ergebnisse: Auswertung der Daten von 45 postmenopausalen Patientinnen, die mit o. g. Therapie in den Jahren 2005–1/2008 behandelt wurden. Es zeigte sich – nach perioperativer antibiotischer Absicherung – keine Erhöhung der Wundinfektionsrate bzw. anderer postoperativer Komplikationen. Im Vergleich zu Patientinnen ohne intraoperative Schlauchapplikation zeigte sich eine OP-Zeit-Verlängerung von ca. 30 Minuten. Durch die wundgebietsnahe Boostbestrahlung am 1. postoperativen Tag im Rahmen des postoperativen stationären Aufenthaltes kam es zur Vermeidung eines weiteren stationären Aufenthaltes

(Planung und Applikation des sonst benötigten Teleboosts) und zu einer Verkürzung der Teletherapiedauer um durchschnittlich 5 Tage und damit zu einem patientinnenfreundlicheren Prozedere. Im Follow-up (5–27 Monate) traten keine Rezidive auf.

Schlussfolgerung: Die intraoperative Applikation von Schlauchapplikatoren und die nachfolgende kombinierte Brachy-Teletherapie bei postmenopausalen Patientinnen mit frühem, nicht metastasiertem Mammakarzinom ist eine sichere und patientinnenfreundliche Alternative bzw. Ergänzung zur bisherigen Strahlentherapie.

Proteomik in der Mammakarzinomforschung

A. Fink-Retter, D. Gschwantler-Kaulich,
G. Hudelist, M. Manavi, K. Pischinger*,
C. Singer, E. Kubista, K. Czerwenka*

Klinische Abteilung für Spezielle Gynäkologie,
Universitätsklinik für Frauenheilkunde, *Abteilung
für Gynäkopathologie, Zytologie und Senologie,
Klinisches Institut für Pathologie, Medizinische
Universität Wien

Diese Studie liefert einen Überblick über die verschiedenen Proteomikstechniken und Proteinanalysen beim Mammakarzinom in Verbindung mit den Ergebnissen von exprimierten und hochregulierten Proteinen von 10 benignen Mammageweben und 16 Gewebeproben von Patientinnen mit einem invasiven duktalem Mammakarzinom (IDC).

Die Anzahl der bis heute veröffentlichten Proteomikstudien im Zusammenhang mit Mammakarzinom, inklusive der Techniken der bidimensionalen Gelelektrophorese (2-DE), MALDI/ESI/TOF und ESI/MS, hält sich zwar noch in einem kleinen Rahmen, wird aber auch für die Erforschung von Brustkrebs immer interessanter. Fast alle diese Beobachtungen wurden entweder an humanen Karzinomzelllinien, Mausmaterial oder humanem Serum durchgeführt. Nur ganz wenige Untersuchungen basieren auf nativem Gewebe von Patientinnen mit einem Mammakarzinom.

Ziel dieser Arbeit war es, nicht so bekannte (hoch-regulierte) Proteine im mittleren und niedrigen molekularen Bereich beim Mammakarzinom, deren Rolle bei posttranslationalen Modifikationen in biologischen Prozessen sowie deren Verbindung zu neueren Pathways zu finden.

Mittels Massenspektrometrie (MS) konnte neben hypothetischen Proteinen eine Anzahl von Transkriptionsfaktoren, z. B. der Zinkfingerproteine (ZNFs), aber auch nicht so gut untersuchter (hoch signifikanter) Proteine, wie z. B. des Elongationsfaktors 1-alpha 1 (eEF1A1), gefunden werden. Der eEF1A1 ist ein Proteintranslationfaktor, der in der Membran von Mammakarzinomen exprimiert wird und an der Bindung der tRNA an die Ribosomen während der Proteinsynthese beteiligt ist. Er besitzt außerdem eine GTPase-Aktivität und ein onkogenes Potential.

Calgizzarin (S100A11; S10AB human) wurde in dieser Studie überexprimiert im Zytoplasma von Mammakarzinomgeweben gefunden. Dieses Protein spielt bei der Tumorerkrankung und Metastasenbildung eine wichtige Rolle, ist aber auch bei der Regulation verschiedener zellulärer Prozesse, wie z. B. der Progression des Zellzyklus und der Differenzierung, beteiligt.

Mit dieser Studie wollten wir zeigen, dass die Proteomanalyse ein immer leistungsfähigeres Mittel zur Entdeckung potentieller und neuer Biomarker darstellt, welche für die Diagnose und in weiterer Folge für die klinische Behandlung von Mammakarzinomen eine immer größere Rolle spielen wird.

Korrelation des Coxsackie-Adenovirus-Rezeptors (CAR) mit der Hormonsensitivität beim Mammakarzinom

D. Auer, D. Reimer, V. Porto, A. Wiedemair, C. Marth, E. Müller-Holzner, G. Daxenbichler, A. G. Zeimet

Universitätsklinik für Frauenheilkunde Innsbruck

Fragstellung: Die Expression des Coxsackie-Adenovirus-Rezeptors (CAR) korreliert in diversen Tumorentitäten invers mit der biologischen Aggressivität von Malignomen; z. B. ist eine hohe Expression der löslichen Isoformen CAR3/7 und CAR 4/7 beim Ovarialkarzinom ein unabhängiger Prognosefaktor. Es konnte zudem gezeigt werden, dass die CAR-Expression in den Ovarialkarzinomzelllinien PEO4 und PEO1 durch die Zugabe von 17 β -Östradiol gesteigert werden kann. Wir untersuchten an 95 Mammakarzinom-Patientinnen, ob ein Zusammenhang zwischen der Expression der membranständigen (hCAR) oder deren löslichen Isoformen

mit der Hormonsensitivität des Karzinoms besteht und ob die CAR-Expression eine Aussage über das krankheitsfreie oder Gesamtüberleben der untersuchten Patientinnen zulässt. Zudem wurde in vitro die Induzierbarkeit von CAR und seinen löslichen Varianten durch Steroide untersucht.

Methoden: Die Expression der membranständigen und löslichen CAR-Isoformen in Mammakarzinomgeweben und Zelllinien wurde mittels RT-PCR mit spezifischen Primern und Sonden sowie im Western Blot untersucht.

Ergebnisse: In den untersuchten Mammakarzinomen korreliert die hCAR-Expression hoch signifikant mit dem Östrogenrezeptorgehalt. hCAR war in Tumoren mit geringerem Malignitätsgrad signifikant erhöht. Es konnte kein Zusammenhang zwischen der CAR-Expression und der Tumorgroße, dem Lymphknotenstatus oder dem Überleben festgestellt werden. In der hormonrezeptorpositiven Mammakarzinomzelllinie T47-D konnte durch die Behandlung mit 17 β -Östradiol, 4-Hydroxytamoxifen und Progesteron eine Steigerung der CAR-Expression beobachtet werden.

Schlussfolgerung: hCAR-Expression korrelierte in untersuchten Tumoren mit dem Östrogenrezeptorgehalt und dem Malignitätsgrad.

Die vorbeschriebene und gezeigte Wirkung von 17 β -Östradiol auf die Expression von CAR scheint nicht Östrogenrezeptor-spezifisch zu sein, da wir bei der hormonrezeptorpositiven Mammakarzinomzelllinie T47-D den gleichen Effekt durch 4-Hydroxytamoxifen und Progesteron feststellen konnten. Prinzipiell könnte die Transfektionseffizienz im Rahmen einer Adenovirus-basierten Gentherapie durch eine Tamoxifen- oder Gestagen-getriggerte Aufregulierung von CAR erreicht werden.

Evaluation von benignen und malignen axillären Lymphknoten mittels Kontrastmittel-Ultraschall mit Tissue-Harmonic-Imaging-Modus (THI)

I. Steppan, D. Reimer, E. Müller-Holzner, C. Marth, A. G. Zeimet, F. Aigner, M. Mitterberger, J. Gradl, L. Pallwein, F. Frauscher
Universitätsklinik für Frauenheilkunde Innsbruck

Fragstellung: Erhöhte Vaskularität stellt ein charakteristisches Kriterium der Malignität dar und findet im Doppler-Ultraschall Anwendung zur Differenzierung zwischen gutartigen und bösartigen Läsionen. Mit speziellen Ultraschall-Kontrastmitteln kann die Gefäßarchitektur einer Läsion deutlicher dargestellt werden und der Blutfluss sowie auch die vaskuläre Mikroanatomie identifiziert werden. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die sonographischen Dignitätskriterien axillärer Lymph-

knoten beim Brustkrebs unter Verwendung von Ultraschall-Kontrastmittel zu evaluieren.

Method: Bei 92 Patientinnen mit Brustkrebs wurden insgesamt 120 axilläre Lymphknoten untersucht. Vor der Axilladisektion wurde bei allen Patientinnen neben dem Standard-B-Modus eine Farb- und Power-Doppler-Sonographie mit und ohne Kontrastmittel unter Anwendung des Tissue-Harmonic-Imaging-Modus (THI) der axillären Lymphknoten durchgeführt. Bestimmt wurden: Metrik (max. Durchmesser und Volumen des Lymphknotens, max. Durchmesser und Volumen des Hilus), Form (oval, rund, irregulär), Ausmaß der Durchblutung und Anzahl der Gefäße des Lymphknotens sowie die Kinetik der Kontrastverstärkung. Die erhobenen Ultraschalldaten wurden mit den histologischen Ergebnissen verglichen.

Ergebnisse: Die durchschnittliche Größe der 120 axillären Lymphknoten war 1,5 cm (0,5 bis 3,4 cm). Von allen 120 axillären Lymphknoten waren in der pathologischen Untersuchung 80 (67 %) bösartig und 40 (33 %) zeigten eine gutartige Histologie. Im Standard-B-Modus zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied in der Gesamtzahl der Gefäße zwischen gutartigen und bösartigen Lymphknoten ($3,3 \pm 2,2$ versus $5,4 \pm 4,0$).

Nach Kontrastmittel-Applikation zeigte sich in der Ultraschall-Untersuchung sowohl in gutartigen als auch bösartigen Lymphknoten eine verbesserte Durchblutung, wobei bösartige Lymphknoten eine statistisch signifikant höhere Durchblutung zeigten ($p < 0,01$). Ebenso war die Gesamtzahl der Gefäße in malignen Lymphknoten nach Kontrastmittelapplikation signifikant erhöht ($17,3 \pm 8,0$ versus $8,2 \pm 5,1$, $p < 0,01$). Weiters zeigten maligne Lymphknoten eine längere Kontrastmittel-Verstärkungszeit (381 ± 141 Sekunden) als benigne.

Schlussfolgerung: Auf Grundlage dieser vorläufigen Daten kann davon ausgegangen werden, dass eine kontrastmittelverstärkte Ultraschalluntersuchung zur Differenzierung zwischen gutartigen und bösartigen axillären Lymphknoten bei Brustkrebs herangezogen werden kann.

Der Einfluss von Adiponectin auf Mammakarzinomzellen ist abhängig von 17 β -Östradiol

G. Pfeiler, C. Büchler, M. Neumeier, A. Schäffler, G. Schmitz, O. Ortman, O. Treeck
Klinische Abteilung für Spezielle Gynäkologie, Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Medizinische Universität Wien

Fragestellung: Adiponectin, ein von Adipozyten sezerniertes Serum-Protein, beeinflusst den Glukose- und Lipidmetabolismus positiv, wobei diese Ef-

fekte über den Adiponectinrezeptor 1 und 2 (AdipoR1 und 2) vermittelt werden. Serum-Adiponectin-konzentrationen sind invers mit dem Brustkrebsrisiko assoziiert. Die molekularen Grundlagen für diesen Zusammenhang sind derzeit unzureichend verstanden. Ziel der vorliegenden Studie war es, den Einfluss von Adiponectin auf Mammakarzinomzellen in vitro zu untersuchen.

Method: AdipoR1- und AdipoR2-mRNA-Expression wurde unter serumfreien Bedingungen sowie unter Stimulus von E2 und Adiponectin mittels Real-Time- RT-PCR analysiert. Die Verifizierung auf Proteinebene erfolgte mittels Western Blot. Die Zellen wurden in DMEM bzw. in serumfreiem Medium kultiviert und mit unterschiedlichen Adiponectin-Konzentrationen, alleine oder in Kombination mit E2, stimuliert. Die Proliferation wurde mittels Cell Titer Blue Assay nach 24, 72, 96 und 120 Stunden untersucht. Die Apoptose wurde mittels Messung der Caspase-3- und -7-Aktivität nach 12 und 24 Stunden bestimmt.

Ergebnisse: mRNA-Expression von AdipoR1 und AdipoR2 konnte bei MCF-7, SK-BR-3 sowie MDA-MB-231 nachgewiesen werden. Die Expression von AdipoR1 konnte auf Proteinebene verifiziert werden. Die Behandlung mit 17 β -Östradiol (E2) senkte die AdipoR1-Expression signifikant, wobei die Zugabe von Adiponectin diesen Effekt von E2 reversierte. Die alleinige Behandlung mit sub- sowie supraphysiologischen Konzentrationen von Adiponectin beeinflusste die Proliferation bzw. Apoptose der Zellen nicht. Allerdings führte die Zugabe von 17 β -Östradiol zu einer signifikanten Senkung der Proliferation von MDA-MB-231- und SK-BR-3-Zellen sowie zu einer Steigerung der Apoptoserate der MDA-MB-231-Mammakarzinomzellen. E2 führte zu einer signifikant gesteigerten Expression von Cyclin A2, wobei die Zugabe von Adiponectin die Expression von Cyclin A2 wieder senkte.

Zusammenfassung: In dieser In-vitro-Arbeit beeinflusste Adiponectin die Proliferation und Apoptose sowie die Expression verschiedener Zellzyklusgene nur in Abhängigkeit von E2. Die vorliegenden Daten lassen einen „Cross-Talk“ zwischen dem Östradiol- und dem Adiponectin-Signalweg vermuten.

Klinischer Pfad zur Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms

G. Zegermacher, I. Cemer, M. Hinterreitner, C. Puttinger, H. Enzelsberger
LKH Steyr

Fragestellung: Optimierung und Transparenz des Ablaufs aller diagnostischen und therapeutischen Schritte bei Mammakarzinompatientinnen durch

ein standardisiertes Konzept mit dem Ziel der Sicherung einer guten Versorgungsqualität innerhalb der vorgegebenen Strukturen unter Berücksichtigung des Faktors „Menschlichkeit und Standortnähe“.

Methode: Ein interdisziplinäres und berufsgruppenübergreifendes Gremium erstellte anhand evidenzbasierter Leitlinien einen „klinischen Pfad“, der für alle in die Behandlung und Pflege von Mammakarzinompatientinnen involvierten Krankenhausmitarbeiter des LKH Steyr elektronisch abrufbar ist. Ein Jahr nach Pfadimplementierung wurde ein Controlling des klinischen Pfades anhand von Messkriterien der Prozessebene – Höhe der Stanzrate, Dokumentation prä- und postoperativer Konsilien, Anteil der RO-Resektionen, Anteil der Ausbildungsassistenten bei der Operation und der Strukturebene, Ausstattung der Brustambulanz, Informationsstand der PÄ, Mindestanzahl der Operationen, Fortbildungsnachweise – durchgeführt.

Ergebnisse: Der implementierte klinische Pfad wird als wissenschaftlich fundierte und praxisorientierte Handlungsempfehlung angewendet und beinhaltet Checklisten, Organigramme und Qualitätskontrollinstrumente von der Aufnahme der Patientin bis zur Nachsorge. Anhand der Controllingparameter zeigte sich ein sehr unterschiedlicher Bekanntheitsgrad der Brustambulanz. Ebenso ist die Operationsanzahl der Ärzte und somit die Ausbildungsqualität uneinheitlich. Die Evaluationsergebnisse der Stanzrate und Konsilien bewegen sich zwischen 90 und 100 Prozent.

Schlussfolgerung: Durch eine klar definierte abteilungsübergreifende Versorgung unserer Brustkrebspatientinnen kommt es zur Vermeidung von Mehrfachuntersuchungen sowie zur Reduktion von Wartezeiten und des Dokumentationsaufwandes für Mitarbeiter. Der klinische Pfad Mammadiagnostik und Therapie stellt ein praktikables Qualitätsmanagementinstrument im Krankenhaus dar und gilt für alle Landeskrankenhäuser der Gespag.

Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1) und IGF-1R in BRCA-1/2-Gen-verändertem Mammakarzinom: Überexpression von IGF-1 in Mutationsträgerinnen

G. Hudelist^{1,2}, T. Wagner², M. Rosner³, A. Fink-Retter², D. Gschwantler-Kaulich², K. Czerwenka⁴, R. Kroiss¹, M. Tea¹, K. Pischinger⁴, W. J. Köstler^{5,6}, J. Attems⁷, R. Mueller¹, C. Blaukopf¹, E. Kubista¹, M. Hengstschläger³, C. F. Singer^{1,6}

¹Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe, LKH Villach, ²Klinische Abteilung für Spezielle Gynäkologie, ³Abteilung für Medizinische Genetik, Universitätsklinik für Frauenheilkunde, ⁴Abteilung für klinische Pathologie, Gynätopathologie, ⁵Abteilung für klinische Onkologie, Universitätsklinik für Innere Medizin I, Medizinische Universität Wien, ⁶Ludwig-Boltzmann-Institut für klinische und experimentelle Onkologie Wien, ⁷Institut für Pathologie, Otto-Wagner-Spital Wien

Fragestellung: IGFs und IGF-Rezeptoren bestehen aus einer Gruppe von promitogenen Proteinen, welche an Zellzyklus- und Apoptose-Mechanismen wesentlich beteiligt sind. Mehrere epidemiologische Studien belegen ein hohes Risiko für die Entstehung des Mammakarzinoms bei Patientinnen mit erhöhten IGF-1-Serumspiegeln. Ein weiterer wesentlicher Risikofaktor für die Entwicklung von Brustkrebs stellt die Mutation des BRCA-1- oder BRCA-2-Gens dar, welche in etwa 50 % aller familiär bedingten Brustkrebsfälle nachgewiesen werden kann. Ziel der vorliegenden Studie war es, mögliche Unterschiede der tumoralen IGF-1- und IGF-1R-Expression bei Patientinnen mit positivem und negativem BRCA-1/2-Mutationsstatus zu untersuchen.

Methode: Mittels Immunohistochemie wurde die tumorale Expression von IGF-1 und IGF-1R in 57 DHPLC-bestimmten Mutationsträgerinnen (49 BRCA-1, 8 BRCA-2) und 102 gematchten, nicht familiär bedingten Brustkrebsfällen untersucht. Weiters wurde der In-vitro-Effekt der Unterdrückung von BRCA-1 mittels „siRNA silencing“ in Bezug auf die IGF-1-Expression untersucht.

Ergebnisse: BRCA-1/2-mutierte Tumoren wiesen eine signifikant erhöhte stromale und epitheliale Expression von IGF-1 verglichen mit nicht familiär bedingten Fällen auf (epithelial: 87,7 % vs. 61,8 %; $p = 0,001$; stromal: 73,7 % vs. 34,3 %, $p < 0,001$, Chi-Square-Test), während die rein epithelial detektierte Expression von IGF-1R keinen signifikanten Unterschied zeigte (52,6 % vs. 39,2 %, $p = 0,310$). In BRCA-1/2-mutierten Fällen war IGF-1R signifikant mit epitheliale und stromalem IGF-1 koexprimiert ($p = 0,003$, $p = 0,02$), in spontanen Fällen jedoch nur mit epitheliale IGF-1 ($p = 0,02$).

Die siRNA-medierte Unterdrückung von BRCA-1 führte zu erhöhter IGF-1-Expression im Zellversuch.

Schlussfolgerung: Die erhöhte intratumorale IGF-1-Expression im BRCA-1/2-mutierten Mammakarzinom könnte das aggressive Wachstumsverhalten von BRCA-1/2-mutierten Tumoren erklären und einen möglichen therapeutischen Angriffspunkt in dieser Population darstellen.

BRCA-1- und -2-Mutationen in Österreich – eine Zwischenbilanz

A. C. Spieß, A. Fink-Retter, D. Gschwantler-Kaulich, G. Pfeiler, C. Fürhauser, C. Singer, E. Kubista

Klinische Abteilung für Spezielle Gynäkologie, Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Medizinische Universität Wien

5–10 % aller jährlichen Neuerkrankungen an Brustkrebs sind hereditär, d. h. werden durch pathogene Keimbahnmutation in einem oder mehreren Genen an die Nachkommen weitergegeben. Die beiden bekanntesten und häufigsten Vertreter sind die „Breast and Ovarian Cancer Susceptibility Genes (BRCA) 1 und 2“, die autosomal-dominant mit hoher Penetranz vererbt werden. Rund 0,2 % aller Frauen tragen eine BRCA-Mutation und somit ein hohes Risiko für die Entwicklung von Brust- und Eierstockkrebs.

Seit dem Jahr 1994 wird in Österreich die genetische Untersuchung auf BRCA-1/2-Mutationen an der Abteilung für Spezielle Gynäkologie am AKH Wien angeboten. Bis jetzt haben sich 1626 PatientInnen einer solchen Untersuchung unterzogen, von denen die Daten in der Gesamtübersicht präsentiert werden. 493 Frauen wurden dabei als Mutationsträgerinnen identifiziert, von denen bis dato 309 erkrankt und 62 verstorben sind. Bei BRCA-1-Mutationen lag das Durchschnittsalter der Erkrankung an Brustkrebs bei 45 Jahren, an Ovarialkarzinom bei 65 Jahren.

Von besonderer Bedeutung ist in diesem Zusammenhang das Gesamtkonzept der klinischen Betreuung dieser Hochrisiko-Patientinnen.

Einen wichtigen Stellenwert hat hierbei die Vorsorge, insbesondere die Anwendung der Kernspintomographie, die bei der Erkennung von invasiven und präinvasiven Brustläsionen bei Mutationsträgerinnen der Mammographie in Bezug auf die Sensitivität weit überlegen ist, jedoch ein Defizit im Bereich der Spezifität aufweist.

Ein weiterer Eckpfeiler des Gesamtkonzeptes stellen die operativen prophylaktischen Interventio-

nen dar. In der Literaturanalyse zeigt sich, dass die prophylaktische Ovariectomie das Risiko für das Auftreten eines Mammakarzinoms um 50 %, die beidseitige Mastektomie das Risiko um mindestens 90 % senkt. Das Ovarialkarzinom-Risiko vermindert sich bei BRCA-Mutationsträgerinnen durch prophylaktische Ovariectomie um 96 %. In Österreich wurden bislang bereits 125 Patientinnen prophylaktisch ovariectomiert und 25 Patientinnen bilateral mastektomiert. 27 unilateral erkrankte Patientinnen haben sich für eine kontralaterale prophylaktische Mastektomie entschieden.

Die vorliegenden Daten zeigen, dass es keinen Goldstandard in der Prävention gibt, sondern dass die optimale Strategie mit jeder Frau unter Berücksichtigung ihrer spezifischen Risikosituation, Lebensphase und Wertvorstellungen im Rahmen einer nicht direktiven ausführlichen Beratung erarbeitet werden muss.

Der prognostische Wert von vier Interleukin-1-Genpolymorphismen bei Frauen mit Mammakarzinom

C. Grimm, E. Ulbrich, G. Heinze, S. Polterauer, A. Reinthaller, R. Zeillinger, L. Hefler
Abteilung für Gynäkologie, Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Medizinische Universität Wien

Fragestellung: Das proinflammatorische Zytokin Interleukin-1 (IL-1) spielt eine wichtige Rolle in der Karzinogenese des Mammakarzinoms. Zahlreiche Studien zeigen eine Assoziation zwischen IL-1-Genpolymorphismen und einem erhöhten Mammakarzinomrisiko. Bislang gibt es jedoch noch keine Studie, die den prognostischen Wert von IL-1-Genpolymorphismen bei Frauen mit Mammakarzinom untersuchte.

Methode: In einer multizentrischen, retrospektiven Studie wurde der Zusammenhang zwischen vier bekannten IL-1-Genpolymorphismen (IL1A -889C/T, IL1B -511C/T, IL1B +3953E1/E2 und IL1RN long/2) und dem Gesamtüberleben bei 262 kaukasischen Frauen mit Mammakarzinom evaluiert. Die Analyse der Genpolymorphismen erfolgte durch Pyrosequencing und Polymerase-Chain-Reaktion (PCR). Die Überlebensanalyse wurde mittels univariater Kaplan-Meier- und multivariater Cox-Regressionsanalyse durchgeführt. Der kombinierte Effekt der vier Genpolymorphismen auf das Gesamtüberleben wurde mittels Haplotypen-Analyse evaluiert.

Ergebnisse: Der IL1RN-Genpolymorphismus war sowohl in der univariaten ($p = 0,01$) als auch in der multivariaten Analyse ($p = 0,05$, Odds Ratio [95 % Konfidenzintervall] = 3,0 [1,1–9,3]) mit dem Ge-

samtüberleben assoziiert. IL1A -889 ($p = 0,004$) und IL1B +3953 ($p = 0,002$) zeigten einen Zusammenhang mit dem Gesamtüberleben in der univariaten, nicht jedoch in der multivariaten Analyse. IL1B zeigte keine Assoziation mit dem Gesamtüberleben. In der Haplotypen-Analyse konnte kein Zusammenhang zwischen einem kombinierten Effekt der vier Genpolymorphismen und dem Gesamtüberleben gezeigt werden.

Schlussfolgerung: Die Anwesenheit mindestens eines mutanten Allels des IL1RN-Genpolymorphismus war mit einem verkürzten Gesamtüberleben bei Frauen mit Mammakarzinom assoziiert. IL1RN scheint eine prognostische Bedeutung beim Mammakarzinom zu haben. Die genaue Wertigkeit muss in weiterführenden Studien evaluiert werden.

Stilbenderivate überwinden spezifische Chemoresistenzen in Brustkrebszellen

Y. Bader, S. Madlener, S. Strasser, S. Maier, P. Saiko, N. Stark, R. Popescu, D. Huber, M. Gollinger, T. Erker, N. Handler, A. Szakmary, W. Jäger, B. Kopp, I. Tentes, M. Fritzer-Szekeres, G. Krupitza, T. Szekeres

Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Medizinische Universität Wien

Fragestellung: Die Entstehung von Chemoresistenzen beim Mammakarzinom ist immer noch weitgehend unverstanden und unzureichend definiert. Daher soll unsere Studie die Entstehung ebendieser Resistenz, chemotherapeutisch induziert einen Zellzyklus zu stoppen bzw. Apoptose zu induzieren, verdeutlichen.

Methode: Hierfür wurden MCF-7-Zelllinien mit unterschiedlichen genetischen Hintergründen hergestellt und pharmakologisch Chemoresistenzen induziert. MCF-7-Zellen wurden mit erbB2 cDNA und einer dominant negativen p53-Mutation transfiziert, danach wurde eine Langzeitbehandlung mit 2'-Deoxy-5-Fluorouridin (5-FdUrd) und Arabinosylcytosin (AraC) durchgeführt, um spezifische Chemoresistenzen herzustellen. Im Anschluss wurden diese Zelllinien mit 3, 4', 5-Trihydroxy-Trans-Stilben (Resveratrol) und einem methoxylierten gepaarten Stilbenderivat 3, 4', 5-Trimethoxystilben (M5) behandelt, um zu untersuchen, ob diese die Fähigkeit besitzen, genetische sowie pharmakologisch induzierte Chemoresistenzen zu überwinden. Weiters wurden potentielle Struktur-Aktivitäts-Korrelationen dieser Substanzen mit Hilfe von Hoechst 33258 und Propidiumjodid-Doppel-färbung sowie mit Proliferationsassays untersucht.

Ergebnisse: In allen getesteten Konditionen zeigte M5 eine stärkere Antitumoraktivität als Resvera-

tol, jedoch waren die zellzyklushemmenden Fähigkeiten beider Substanzen sowohl vom genetischen Hintergrund als auch vom Phänotyp der Chemoresistenz abhängig. Demgegenüber war die Apoptoseinduktion von M5 und Resveratrol weniger vom genetischen Hintergrund abhängig. Auf Grund dessen konnte festgestellt werden, dass die Apoptoseinduktion und die Zellzyklus-Checkpoints unabhängig voneinander und zudem unterschiedlich beeinflussbar sind.

Schlussfolgerung: Die Studie veranschaulicht die Wirksamkeit neuer potentieller Chemotherapiesubstanzen anhand von genotypisch und phänotypisch definierten MCF-7-Mammakarzinomzellklonen als Testmodell, welches zusätzlich ermöglicht, zwei unterschiedliche Chemoresistenzmechanismen miteinander zu vergleichen.

Faktoren, die die Identifikation des Sentinel-Nodes beim Mammakarzinom beeinflussen – Daten einer österreichischen Multicenter-Studie

D. Gschwantler-Kaulich, M. Riegler-Keil, A. Ramoni, K. Unterrieder, G. Schlagbauer, M. Jagoutz-Herzlinger, C. Singer, M. Seifert, E. Kubista

Brustgesundheitszentrum, Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Medizinische Universität Wien

Fragestellung: Die Sentinel-Lymphknoten-Biopsie ist eine minimal invasive Operationstechnik zum axillären Staging beim Mamma-Ca. Die österreichweite Multicenter-Studie hatte als primären Endpunkt die Identifikationsrate und Falsch-Negativ-Rate der subareolären im Vergleich zur peritumorale Injektionstechnik von Methylenblau mit oder ohne zusätzliche Radiokolloidverabreichung. Als sekundären Endpunkt haben wir untersucht, ob Faktoren wie BMI, Tumorgröße, Tumorklassifikation, Alter, befallene Restaxilla, frühere ipsilaterale Operation, vorherige Corebiopsie, Grading oder Erfahrung des Operateurs die Identifikationsrate des Wächterlymphknotens beeinflussen.

Methode: Zwischen Dezember 2001 und Dezember 2004 wurden 713 Patientinnen mit operablem Brustkrebs und klinisch negativer Axilla in eine prospektiv doppelblind randomisierte multizentrische österreichweite Studie eingeschlossen. Die Patientendaten wurden in eine multizentrische Access-Datenbank eingegeben. Um den Einfluss der verschiedenen Faktoren auf die Sentinelidentifikationsrate zu eruieren, wurden der Chi-Square-Test, univariate und multivariate Analysen verwendet. Für alle Analysen wurde ein p -Wert $< 0,05$ als statistisch signifikant definiert.

Ergebnisse: Wir fanden eine statistisch signifikante Korrelation zwischen der Tumorgröße und der

Sentinel-Identifikationsrate (multiple logistische Regression, $p = 0,002$). Pro mm Tumorgroße stieg die Chance, den Sentinel zu identifizieren, um 8,7 %. Weiters hatte das Alter der Patientin einen signifikanten Einfluss auf das Auffinden des Wächterlymphknotens (multiple logistische Regression, $p = 0,006$). Pro zusätzliches Lebensjahr wurde die Identifikationsrate um 4 % verringert. Interessanterweise hatten Operateure mit einer Erfahrung von 11–20 Sentinelbiopsien einen größeren Einfluss auf die Identifikationsrate als Operateure mit über 50 Sentinelbiopsien (multiple logistische Regression, $p = 0,004$ vs. $p = 0,038$). In der univariaten Analyse war weiters der Einfluss von BMI

und Grading statistisch signifikant ($p = 0,041$, $p = 0,025$).

Schlussfolgerung: Unsere Ergebnisse zeigen, dass die Sentinel-Identifikationsrate mit steigender Tumorgroße zunimmt und mit steigendem Alter der Patientin sinkt. Die SNB-Erfahrung hat ebenfalls einen positiven Einfluss auf das Auffinden des Sentinels, wobei in unserer Studie Operateure mit der meisten Erfahrung gegenüber jenen mit mittelgradiger Erfahrung geringeren Einfluss ausüben. Auch der BMI und das Grading dürften für die Identifikationsrate des Wächterlymphknotens von Bedeutung sein.

Zervixkarzinom

Prophylaktische Wirksamkeit des quadrivalenten HPV-Impfstoffes gegen HPV-6/11-assoziierte Dysplasien und Kondylome: 3 Jahre Follow-up

L. Six, L. A Hefler, S. Leodolter, E. Joura, im Namen der Quadrivalent HPV Vaccine Phase IIb/III Investigators
Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Medizinische Universität Wien

Fragstellung: Evaluation der Wirksamkeit des quadrivalenten HPV-Impfstoffes (Gardasil®) in der Prävention von HPV-6/11-assoziierten Läsionen über 3 Jahre.

Methode: 18174 Frauen im Alter von 16–26 Jahren wurden in 4 Kontinenten randomisiert. Von diesen erhielten 18150 entweder den quadrivalenten Impfstoff oder Placebo in drei Teilimpfungen. Die Probandinnen wurden regelmäßig mit gynäkologischen Untersuchungen und Abnahme von zervikovaginalen Abstrichen bis zu 48 Monate nachbeobachtet. Bei Abstrich-Auffälligkeiten wurden eine Kolposkopie und die Entnahme von Biopsien mit anschließender HPV-Typisierung durchgeführt.

Ergebnisse: Von allen randomisierten Probandinnen waren am Tag 1 8,2 % seropositiv und 4 % PCR-positiv für HPV 6; 2,1 % sero- und 0,7 % PCR-positiv für HPV 11. Die primäre Analyse erfasste alle Probandinnen, die alle 3 Teilimpfungen im vorgeschriebenen Intervall erhielten und die von Tag 1 bis Monat 7 HPV-6/11-sero- und PCR-negativ waren. Innerhalb von 3 Jahren entwickelten annähernd 3 % der Probandinnen der Placebogruppe eine Läsion der Zervix oder des äußeren

Genitales, in welcher HPV 6 und/oder HPV 11 nachgewiesen werden konnte. Die Wirksamkeit des Impfstoffes gegenüber HPV-6/11-assoziierten Läsionen war 100 % für CIN 1–3 (95 % CI, 89,4–100 %) und 98,8 % für Läsionen des äußeren Genitales (95 % CI, 95,8–99,9 %).

Schlussfolgerung: Der quadrivalente HPV-Impfstoff hat eine hohe prophylaktische Wirksamkeit gegen HPV-6/11-assoziierte Erkrankungen im Genitalbereich, welche in hoher Zahl in der Placebogruppe auftraten. Die Verabreichung der Impfung an junge, HPV-negative Frauen bietet einen hohen prophylaktischen Schutz vor häufigen HPV-6/11-assoziierten Erkrankungen.

Ist eine Zweitoperation nach Konisation in der Behandlung des Zervixkarzinoms FIGO IA1 erforderlich? Eine multizentrische Studie

S. Polterauer, C. Tempfer, H. Leipold, N. Concin, C. Marth, A. Reinthaller, L. Hefler
Klinische Abteilung für Allgemeine Gynäkologie und gynäkologische Onkologie, Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Medizinische Universität Wien

Fragstellung: Im Rahmen einer multizentrischen Studie untersuchten wir, ob eine Zweitoperation nach Konisation in der Behandlung des Zervixkarzinoms FIGO IA1 erforderlich ist.

Methode: In der Zeit von 1997 bis 2006 wurden 157 Patientinnen mit Zervixkarzinom FIGO IA1 an den Medizinischen Universitäten Wien und Innsbruck sowie am Landeskrankenhaus Klagenfurt primär mit Konisation behandelt. 102/157 Patientinnen hatten eine Zweitoperation (Hysterektomie [HE]: $n = 92$, Rekonisation: $n = 10$) und bildeten unsere Studiengruppe.

Ergebnisse: 22/62 Patientinnen mit Zervixkarzinom FIGI IA1 mit freien Resektionsrändern nach der primären Konisation wurden mit nachfolgender einfacher Hysterektomie (n = 21, 33,8 %) oder Rekonisation (n = 1, 1,6 %) behandelt. Es wurden in keinem der histologischen Präparate verbleibende Dysplasie oder Anteile eines Zervixkarzinoms gefunden. 95/157 (60,1 %) Patientinnen hatten involvierte Resektionsränder (RR), 80 Reoperationen wurden durchgeführt (CIN I am RR: n = 2 [1 Rekonisation, 1 HE], CIN II–III am RR: n = 62 [6 Rekonisation, 56 HE]), invasives Zervixkarzinom am RR: n = 16 [2 Rekonisation, 14 HE]). Bei den 64 Patientinnen mit CIN I–III am RR zeigte sich in der endgültigen Histologie bei 29 (45,3 %), 9 (14,1 %), 24 (37,5 %) bzw. bei 2 (3,1 %) Patientinnen keine verbleibende Dysplasie, eine CIN I, CIN II/III bzw. Reste eines multifokalen Zervixkarzinoms FIGO IA1. Risikofaktoren für eine verbleibende CIN II/III bzw. ein Zervixkarzinom im histologischen Präparat der Reoperation waren höheres Patientenalter (p = 0,04) und Vorhandensein von multi-

fokalem invasivem Karzinom (p = 0,02), nicht jedoch die Invasionstiefe (p = 0,7) oder eine positive endozervikale Kürettage (p = 0,7). Alle 16 Patientinnen mit einem invasivem Karzinom am RR wurden reoperiert. Bei 4 (25,0 %), 1 (6,3 %), 5 (31,3 %) bzw. 6 (37,5 %) Patientinnen zeigte sich jeweils keine verbleibende Dysplasie, CIN I, CIN III bzw. Reste eines Zervixkarzinoms.

Schlussfolgerung: Das Risiko für eine verbleibende CIN/Zervixkarzinom nach Konisation bei einem Zervixkarzinom FIGO IA1 mit freien Resektionsrändern ist vernachlässigbar (0 %). Bei 40,6 % aller Patientinnen, bei denen zwar das Zervixkarzinom lokal reseziert wurde, aber am RR eine CIN II/III vorhanden war, zeigten sich bei der Reoperation CIN II/III und multifokale Zervixkarzinome. Basierend auf unseren Daten sollte eine Reoperation für diese Patientinnen empfohlen werden. Die Notwendigkeit einer Reoperation bei Patientinnen mit einem invasivem Zervixkarzinom am RR steht außer Frage.

Endometriumkarzinom

Die postmenopausale Blutung – ein Prognosefaktor des Endometriumkarzinoms?

V. Seebacher, M. Schmid, H. Leipold, N. Concin, C. Tempfer, A. Reinthaller, L. Hefler
Abteilung für Gynäkologie, Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Medizinische Universität Wien

Fragestellung: Welchen Einfluss hat das Auftreten einer postmenopausalen uterinen Blutung auf die Prognose von Endometriumkarzinom-Patientinnen im Vergleich zu asymptomatischen Patientinnen?

Methode: Im Rahmen einer Multicenter-Studie wurden retrospektiv die Daten von 601 an Endometriumkarzinom erkrankten Patientinnen erhoben und die Auswirkung der Postmenopausenblutung auf die Prognose untersucht.

Ergebnisse: 170 Patientinnen waren asymptomatisch, 431 Patientinnen zeigten eine postmenopausale Blutung vor Diagnosestellung. Das Vorhandensein bzw. das Fehlen einer postmenopausalen Blutung zeigte keinen Zusammenhang mit Tumorstadium (p = 0,8) oder Alter bei Diagnose (p = 0,5). Asymptomatische Patientinnen präsentierten eine signifikant höhere Rate an hoch- bis

mäßiggradig differenzierten Tumoren im Vergleich zu symptomatischen Patientinnen (p = 0,01).

In uni- und multivariater Analyse waren Tumorstadium, Differenzierungsgrad und Alter bei Diagnosestellung, jedoch nicht das Vorhandensein/Fehlen einer Postmenopausenblutung mit dem rezidivfreien und generellen Überleben assoziiert.

Schlussfolgerung: Asymptomatische Patientinnen mit Endometriumkarzinom zeigen eine höhere Rate an hoch- und mäßiggradig differenzierten Karzinomen im Vergleich zu Patientinnen mit postmenopausaler Blutung vor Diagnosestellung. Ein Unterschied bezüglich der Prognose beider Gruppen wurde nicht beobachtet.

Wie aussagekräftig ist der routinemäßig durchgeführte gynäkologische Untersuchungsbefund bei der Erkennung des Zervixbefalls durch ein primäres Endometriumkarzinom?

G. Pristauz, R. Winter, E. Fischerauer, J. Haas, V. Bjelic-Radusic, A. Bader, E. Petru
Klinische Abteilung für Gynäkologie, Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Graz

Hintergrund: Die präoperative Diagnose des Zervixbefalls ist schwierig und häufig nicht eindeutig feststellbar. Nur wenige Daten über die klinische Manifestation des Zervixbefalls beim primären

Endometriumkarzinom sind verfügbar. Dies trifft besonders auf Pap-Abstriche, die Kolposkopie, die vaginale Palpation und die klinische Beurteilung der Parametrien zu.

Method: Diese retrospektive Studie wurde durchgeführt, um mögliche klinische, routinemäßig bei der gynäkologischen Untersuchung erhobene, präoperative Parameter festzustellen, die mit einem Zervixbefall beim primären Endometriumkarzinom assoziiert sind. Die Krankengeschichten von 104 Patientinnen mit primärem Endometriumkarzinom im Stadium II, die zwischen 1985 und 2005 an der Grazer Frauenklinik einer einfachen Hysterektomie oder einer Radikaloperation unterzogen wurden, wurden hinsichtlich präoperativen pathologischen Veränderungen in der Zervixzytologie, Kolposkopie, vaginalen Palpation und rektalen Parametrienbeurteilung analysiert. Als Kontrollgruppe wurden 208 Patientinnen mit Endometriumkarzinom im Stadium I, die ebenfalls in dem oben genannten Zeitraum behandelt wurden, herangezogen. Weiter fortgeschrittene Endometriumkarzinome wurden von der Analyse ausgeschlossen.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 312 Krankengeschichten von Patientinnen analysiert. Von den 104 Patientinnen im Stadium II waren 27 % der Patientinnen im Stadium IIa und 73 % im Stadium IIb. Patientinnen im Stadium II wiesen weniger oft ein endometroides Adenokarzinom auf ($p = 0,0086$) und zeigten weniger häufig G3-Tumore ($p < 0,0001$). Ein pathologischer Pap-Abstrich und eine pathologische Kolposkopie konnten bei insgesamt 39 % der Patientinnen im Stadium II und bei nur 9 % und 10 % der Patientinnen in der Kontrollgruppe nachgewiesen werden ($p < 0,0001$). Die vaginale Palpation der Zervix war bei 42 % der Patientinnen im Stadium II und bei nur 4 % der Patientinnen im Stadium I auffällig ($p < 0,0001$). Die Parametrien waren klinisch bei 16 % im Stadium II und bei keiner Patientin im Stadium I verdächtig auf neoplastische Infiltration ($p = 0,0003$).

Schlussfolgerung: Patientinnen im Stadium II eines Endometriumkarzinoms wiesen retrospektiv häufiger pathologische Pap-Abstriche, auffällige Kolposkopien sowie vaginale bzw. pathologische rektale Untersuchungen auf als Patientinnen im Stadium I. Diese vier präoperativen klinischen Befunde scheinen hilfreich bei der Diagnose des Zervixbefalls zu sein. Besonders bei präoperativ festgestellten G3-Tumoren (z. B. in der Biopsie) sollte ein Augenmerk auf diese klinischen Befunde gesetzt werden.

Detektion und Analyse von tumorspezifischen microRNAs im Rahmen der Entstehung des Endometriumkarzinoms

M. Hubalek, D. Auer, J. Tiechl, I. Gaugg, G. Daxenbichler, D. Reimer, A. G. Zeimet, C. Marth
Universitätsklinik für Frauenheilkunde Innsbruck

Fragestellung: Nichtkodierende RNAs sind an Prozessen wie mRNA-Prozessierung oder Protein-Synthese beteiligt. Eine neue, erst kürzlich in vollem Umfang entdeckte Klasse nichtkodierender RNAs ist durch ihre ungewöhnliche Länge gekennzeichnet und wird daher als kleine nichtkodierende oder kleine regulatorische RNA bezeichnet. Kleine nichtkodierende RNAs wie microRNAs (miRNAs) beeinflussen sowohl die Stabilität von mRNAs als auch deren Translation und sind daher wichtige zelluläre Regulatoren der Genexpression. Da es im Rahmen der Karzinogenese zu Dysregulation ganz spezifischer microRNAs kommt, sollen bei diesem Forschungsprojekt bekannte dysregulierte microRNAs im gesunden Endometriumgewebe, im hyperplastischen Endometrium und im Endometriumkarzinomgewebe untersucht werden.

Method: Es wurde jeweils RNA aus Formalin-fixiertem Gewebe von 20 Patientinnen mit gesundem postmenopausalen, von 20 Patientinnen mit Endometriumhyperplasie und von 20 Patientinnen mit Endometriumkarzinom isoliert. Es wurde zusätzlich RNA aus jeweils korrespondierenden Myometriumanteilen isoliert. Die Gewebsgewinnung erfolgte mittels spezieller Stanztechnik des Geweblockes. Mit spezifischer microRNA-Taqman-PCR wurde in separaten Reaktionen der Gehalt der microRNA miR-21, miR-20a, miR-206, miR-181a, miR-26a, miR-145-5p und miR-10a im Endometrium als auch im korrespondierenden Myometrium untersucht.

Ergebnisse: Die Isolierung und Amplifikation von microRNAs aus Formalin-fixiertem Gewebe erwies sich im Gegensatz zur Analyse von mRNA aus Gewebelöcken als reproduzierbare und gut praktikable Methode. Die RT-PCR zeigte eine signifikante Downregulation insbesondere von miR-21, miR-20a, miR-206, miR-181a, miR-26a, miR-145-5p im hyperplastischen Gewebe und eine noch deutlichere Downregulation im Karzinomgewebe im Vergleich zum gesunden Endometriumgewebe. Interessanterweise war Ähnliches im benachbarten Myometrium zu beobachten.

Schlussfolgerung: In der Entwicklung des Endometriumkarzinoms scheinen Veränderungen in der Expression von spezifischen microRNAs eine wesentliche Rolle zu spielen. Besonders interessant ist die Dysregulation von microRNA im um-

gebenden Myometrium, was die Involvierung des Umgebungsgewebes (microenvironment) in die Karzinogene impliziert. Die Tatsache, dass microRNAs von hoher Qualität aus Formalin-fixiertem Gewebe isoliert und analysiert werden konnten, ermöglicht eine breite Basis zur weiteren Erforschung von microRNAs in der Karzinogenese des Endometriumkarzinoms.

Retrospektive Auswertung: Asymptomatische Patientinnen mit Endometriumhyperplasie

K. Elenskaia, V. Seebacher, A. Lemach, S. Polterauer, C. Tempfer, A. Reinthaller, L. Hefler
Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Medizinische Universität Wien

Fragstellung: Die vorliegende Studie untersuchte den Wert des transvaginalen Ultraschalls als Screening-Instrument für die Diagnose und Früherkennung des Endometriumkarzinoms.

Methode: 360 Frauen, die sich im Studienzeitraum einer Kürettage unterzogen, hatten eine asymptomatische Endometriumhyperplasie, eine unauffällige Karzinom-Anamnese und haben noch nie das Brustkrebstherapeutikum Tamoxifen eingenommen. Das durchschnittliche Alter der Patientinnen betrug 64,8 (9,1) Jahre. Insgesamt wurden folgende histologische Ergebnisse beobachtet: gutartige Histologien: n = 318, adenomatöse Endometriumhyperplasie mit Atypien: n = 4, invasives Adenokarzinom des Endometriums: n = 30, andere Malignome: n = 8. Die adenomatöse Endometriumhyperplasie mit Atypien und das invasive Adenokarzinom des Endometriums werden als Zielerkrankung definiert. Daten bezüglich der mittels transvaginalen Ultraschalls gemessenen Endometriumbreite lagen bei 188 Patientinnen vor.

Ergebnisse: Die durchschnittliche Endometriumbreite betrug 11,3 (7,1) mm. Für die vorliegende Analyse wird der in der Literatur beschriebene Grenzwert für die Endometriumbreite von ≥ 11 mm verwendet. Die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Zielerkrankung bei asymptomatischen Patientinnen mit Endometriumbreite < 11 mm bzw. ≥ 11 mm beträgt 2,2 % bzw. 17,5 %. Eine Kreuztabelle ergab folgende Ergebnisse: Spezifität: 52,4 %, Sensitivität: 89,5 %, negativer Vorhersagewert: 97,8 %, positiver Vorhersagewert: 17,5 %. Die „number needed to treat“ für die Entdeckung einer Zielerkrankung („event“) beträgt 5,71, d. h. es müssen durchschnittlich 5,71 Kürettagen bei Patientinnen mit einer Endometriumbreite von ≥ 11 mm durchgeführt werden, um ein Endometriumkarzinom bzw. eine adenomatöse Hyperplasie mit Atypien zu entdecken. Die statistische Signifikanz ist mit einem $p < 0,001$ bzw. mit einer Odds Ratio von 9,35 (2,1–41,7) gegeben.

Schlussfolgerung: Die Daten unserer Untersuchung sind besser als die in der Literatur berichteten. Die „number needed to treat“ für die Entdeckung einer Zielerkrankung bei postmenopausalen asymptomatischen Frauen mit Endometrium ≥ 11 mm liegt bei 5,71. Die Ergebnisse der FAME-ENDO-Studie müssen abgewartet werden.

Ist ein Screening nach dem Lynch-Syndrom sinnvoll unter jungen Patientinnen mit Endometriumkarzinom?

C. Beneder¹, S. A. Vorburger², M. Balli³, M. D. Mueller⁴

¹Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Medizinische Universität Innsbruck, ²Frauenklinik, ³Klinik für Viszeral- und Transplantationschirurgie, ⁴Pathologie, Universität Bern

Fragstellung: Das Endometriumkarzinom macht ca. 13 % aller gynäkologischen Karzinome aus, mit einem Altersgipfel zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr. Meist tritt es sporadisch auf und wird durch eine Dysbalance im Östrogen-Progesteron-Haushalt hervorgerufen. Allerdings kann es auch familiär gehäuft auftreten, wobei das Lynch-Syndrom oder auch familiäre kolorektale Karzinom (HNPCC) die bestdokumentierte Form darstellt.

Das Lynch-Syndrom ist durch einen Defekt der Basenmismatch-Reparatur gekennzeichnet. Alle Gene, die für Reparaturproteine kodieren, können mutiert sein, vor allem sind dies MSH2, MLH1, MSH6 und PMS2. Das zweithäufigste Karzinom des HNPCC stellt das Endometriumkarzinom dar, welches besonders bei jungen Frauen auch die Erstmanifestation sein kann.

Methoden: Alle Patientinnen, die zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eines Endometriumkarzinoms in der Frauenklinik des Inselspitals Bern jünger als 60 Jahre alt waren, wurden im Zeitraum von 1988 bis 2006 eingeschlossen. Das Tumorgewebe wurde immunhistochemisch in Formalin-fixierten Paraffinschnitten mittels den monoklonalen Antikörpern MSH2, MLH1, MSH6 und PMS2 aufbereitet und auf einen Verlust dieser Marker hin untersucht.

Ergebnisse: 123 Patientinnen unter 60 Jahren qualifizierten sich von den insgesamt 418 erstdiagnostizierten Frauen mit Endometriumkarzinom im Zeitraum von 1988–2006. Die Patientinnen wurden in Untergruppen unter 60 (29,4 %), unter 55 (18,2 %) und unter 50 Jahre (8,6 %) unterteilt. Das Tumorgewebe aller Patientinnen wurde immunhistochemisch auf den Verlust von mindestens einem der 4 erwähnten Marker hin untersucht.

Schlussfolgerung: Nach der neuesten Datenlage leiden 1,8–2,1 % aller Patientinnen mit Endometriumkarzinom an einem HNPCC. Ein Screening mittels Immunhistochemie ist sinnvoll und leicht durchzuführen. Besonders junge Frauen mit einem Endometriumkarzinom können von dieser Screening-Methode profitieren.

L1 (CD 171) als ein wichtiger prognostischer Biomarker für das frühe Endometriumkarzinom

*S. Abdel-Azim, S. Jerabek-Klestil, E. Müller-Holzner, C. Marth, M. Fogel, A. G. Zeimet
Universitätsklinik für Frauenheilkunde Innsbruck*

Fragestellung: Jährlich sterben 42 000 Frauen weltweit an den Folgen eines Endometriumkarzinoms, obwohl mehr als 75 % der Erkrankungen schon in frühen Stadien diagnostiziert werden. Es wäre somit erstrebenswert, einen neuen Marker zu finden, der eine frühzeitige Identifikation jenes Patientenkollektives erlaubt, welches einen ungünstigeren Verlauf erwarten lässt.

Das Molekül L1, das zur Gruppe der Zelladhäsionsmoleküle gehört, wird in bestimmten menschlichen Tumorzellen exprimiert. Auch im Endometriumkarzinom wurde dieses Glykoprotein nachgewiesen.

Methode: Es wurden 143 Patientinnen mit endometroidem Endometriumkarzinom in den FIGO-Stadien I und II in die Studie eingeschlossen. Mittels Immunhistochemie wurden Gewebeschnitte auf die Expression von L1 im Tumor nachgewiesen und auf einen Zusammenhang mit der Rezidivwahrscheinlichkeit sowie dem Gesamtüberleben und dem rezidivfreien Überleben hin untersucht.

Ergebnisse: Von den 143 untersuchten Tumoren waren 39 (27,3 %) L1-positiv. L1-positive Patientinnen hatten ein signifikant schlechteres rezidivfreies Überleben sowie Gesamtüberleben ($p < 0,0001$ / $p < 0,0002$). Das relative Sterberisiko der L1-positiven Patientinnen betrug 3,6.

Bei 91,3 % der Patientinnen, die L1-positiv waren, entwickelte sich ein Rezidiv ($p < 0,001$). Unter den L1-positiven Tumoren war das relative Rezidivrisiko um das 35-Fache erhöht.

Es zeigte sich, dass die L1-Expression weder mit den bekannten Risikofaktoren für das Endometriumkarzinom wie Hypertension, Diabetes, Nulliparität und Adipositas noch mit klassischen prognostischen Faktoren dieser Erkrankung signifikant korrelierte.

Bei genauer histologischer Begutachtung der L1-positiven Tumore fand sich in nur 33,3 % eine rein endometroide Differenzierung, während der Rest der Tumore kleine Bereiche anderer Differenzierungen (serös-papilläre bzw. Plattenepithel-Areale) aufwies. Genau jene Bereiche sowie auch das unmittelbar umgebende endometroide Tumorgewebe waren immer positiv für L1. Dies könnte bedeuten, dass auch sehr kleine, anders differenzierte Areale in endometroiden Karzinomen die Prognose signifikant beeinflussen können.

Schlussfolgerung: Die Expression von L1 in endometroiden Endometriumkarzinomen kann, auch schon in frühen Stadien der Erkrankung, als äußerst wichtiger unabhängiger prognostischer Faktor herangezogen werden, der auf einen ungünstigeren Verlauf und eine hohe Rezidivwahrscheinlichkeit hinweist.

Expression des PDGF-Rezeptors in niedrigmalignen endometrialen Stromasarkomen des Uterus

*O. Reich, B. Liegl, C. Güllly, F. Nogales, A. Beham, S. Regauer
Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Graz*

Hintergrund: Das Verständnis der molekularen Grundlagen onkologischer Erkrankungen ermöglicht die Entwicklung gezielter Therapiemaßnahmen in der Onkologie. Tyrosinkinase-Inhibitoren stellen wichtige Elemente dieser Therapieansätze dar. Wir untersuchten die Expression der Rezeptoren von PDGF α und PDGF β in niedrigmalignen endometrialen Stromasarkomen des Uterus (ESS) und führten eine Mutationsanalyse durch: PDGFR α (Exon 11, 12, 17, 18) und PDGFR β (Exon 12).

Methoden und Ergebnisse: Die Rezeptoren für PDGF α and PDGF β wurden immunhistochemisch an 37 ESS semiquantitativ bestimmt (negativ: 0–10 % positive Tumorzellen; schwach positiv: 11–50 % positive Tumorzellen; stark positiv: > 50 % positive Tumorzellen). Der Rezeptor für PDGF α wurde in 24 (65 %) der 37 ESS nachgewiesen (stark positiv 19/37 und schwach positiv 5/37). Alle ESS waren negativ für den PDGF-Rezeptor β bei positivem Färbeverhalten von endothelialen Zellen. Die Mutationsanalyse wurde an kryokonservierten Tumorzellen von 3 ESS durchgeführt. Dabei konnten keine Mutationen festgestellt werden.

Schlussfolgerungen: ESS-Patientinnen mit positivem Nachweis des Rezeptors für PDGF α könnten von einer Therapie mit Tyrosinkinase-Inhibitoren profitieren.

Vulvakarzinom

Wie verlässlich ist der Gefrierschnitt beim Sentinel-Node-Konzept des Vulvakarzinoms?

A. Brunner, S. Polterauer, C. Tempfer, P. Speiser, E. Joura, A. Reinthaller, L. Hefler
 Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Medizinische Universität Wien

Fragstellung: Ist der Befund des intraoperativ durchgeführten Gefrierschnittes bei der Behandlung von Patientinnen mit Vulvakarzinom pT 1 und pT 2 ausreichend verlässlich?

Methode: In einer retrospektiven Untersuchung an der Abteilung für Gynäkologie und Onkologie, Universitätsklinik Wien wurden 44 Patientinnen mit Vulvakarzinom, bei denen das Sentinel-Konzept in den letzten sechs Jahren angewendet wurde, untersucht. Bei 10 Patientinnen wurde eine bilaterale Sentinel-Lymphnodektomie durchgeführt, sodass insgesamt 54 Leistenbeugen beurteilt wurden. Die Sentinellymphknoten wurden mittels Radio-Nukleid-Markierung sowie fallweise zusätzlich mittels Blaufärbung aufgesucht. Die Gefrierschnitt-Beurteilung erfolgte nach H&E (Hematoxylin und Eosin)-Färbung. Ultrastaging und anschließende Zytokeratin-Immunhistochemie wurden bei der definitiven histologischen Aufarbeitung angewendet, um zusätzliche Mikrometastasen zu entdecken.

Ergebnisse: Bei drei Patientinnen kam es zu einem falsch negativen Befund im intraoperativ durchgeführten Gefrierschnitt. Insgesamt wurden 120 Lymphknoten beurteilt. 26 Lymphknoten waren tumorpositiv, 94 Lymphknoten waren negativ. Der endgültige histologische Befund ergab, dass bei drei Patientinnen der Sentinel-Lymphknoten falsch negativ beurteilt wurde. Die drei betroffenen Patientinnen wurden in einer Zweitoperation neuerlich gestaged, wobei sich keinerlei weitere metastatische Lymphknoten zeigten. Tumorstage, Tumorgrad und Alter der Patientinnen hatten keinen Einfluss auf die Verlässlichkeit des Gefrierschnittes.

Schlussfolgerung: Die Methode des Sentinel-Konzeptes beim Vulvakarzinom hat zu einer deutlichen Reduktion der Morbidität des Eingriffes geführt. Aufgrund der hohen Sensitivität (85 %) und Spezifität (100 %) bei der Gefrierschnittbeurteilung wird sich diese Vorgangsweise zu einer weiteren adäquaten Behandlungsmethode entwickeln.

Erfordert die Diagnostik und Behandlung von Condylomata acuminata der Vulva eine gleichzeitige Kolposkopie und Pap-Testung der Zervix?

S. Schneuber, O. Reich, R. Winter, U. Lang
 Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Graz

Fragstellung: Obwohl Condylomata acuminata der Vulva durch die nicht onkogenen humanen Papillom-Viren (HPV) 6 und 11 verursacht werden, bestehen oft gleichzeitig Mischinfektionen mit onkogenen HPVs, die synchron zu auffälligen Pap-Testungen der Zervix führen können. Entsprechend der aktuellen Leitlinie der OEGGG für die Diagnose und Therapie von zervikalen intraepithelialen Neoplasien soll beim Pap IIID nach spätestens 6 Monaten eine Kolposkopie, eventuell auch eine Biopsie, durchgeführt werden. Wir analysierten das simultane Auftreten von Condylomata acuminata der Vulva und Pap IIID der Zervix zum Zeitpunkt der Indikationsstellung zur tagesklinischen Laserdestruktion der Feigwarzen.

Methode: Diese retrospektive Studie inkludierte insgesamt 161 Patientinnen, welche zwischen 2006 und 2007 aufgrund von vulvären Condylomata acuminata der Abteilung für Gynäkologie der Universitätsfrauenklinik Graz zur Laserdestruktion zugewiesen wurden. Wir analysierten die Pap-Testungen zum Zeitpunkt der Indikationsstellung und verglichen diese mit den Zytologien von 63.695 Frauen eines normalen Screeningkollektives.

Ergebnisse: Bei 21 (13,04 %) Patientinnen mit Condylomata acuminata der Vulva fand sich zytologisch ein Pap IIID. Dies war statistisch signifikant häufiger als im Normalkollektiv, wo sich ein Pap IIID bei 655 (1,02 %) Frauen zeigte ($p > 0,01$).

Schlussfolgerung: Frauen mit vulvären Condylomata acuminata haben ein Risiko für gleichzeitig bestehende kontrollbedürftige oder abklärungswürdige Veränderungen der Zervix. Eine Diagnostik und Behandlung vulvärer Condylomata acuminata sollte stets in Verbindung mit einer Kolposkopie und Pap-Testung der Zervix vorgenommen werden.

Andere

Konstrukt Lebensqualität – als subjektiver Parameter in onkologischen Studien

S. Kickmaier

Klinische Abteilung für Allgemeine Gynäkologie und gynäkologische Onkologie, Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Medizinische Universität Wien

Fragstellung: Seit 1991 besteht Konsens darüber, dass keine Studien durchgeführt werden dürfen, die gegen die Würde des Menschen verstoßen bzw. die aus ethischen Gesichtspunkten nicht zu verantworten sind. Die Lebensqualität ist ja ganz generell ein wichtiger Baustein für den Weg zurück in den Alltag, wobei insbesondere die Einschätzung durch die Patientin selbst ein sehr wichtiger Faktor ist. Wir haben uns daher die Frage gestellt, welches Belastungsempfinden Patientinnen hinsichtlich ihrer Krankheit tatsächlich haben und welche Maßnahmen aus ihrer Sicht genesungsunterstützend sind.

Methode: Patientinnen mit Ovarialkarzinom wurden ersucht, posttherapeutisch (nach Operation und abgeschlossener Chemotherapie) ihr subjektives Empfinden bezüglich des Einflusses von Faktoren wie Stress, Arbeitsbedingungen und verschiedener Umweltfaktoren – wie Ernährung und Rauchen –, aber auch von Umständen wie Hormonen und familiärer Disposition, auf ihre Erkrankung mit „sehr mäßig“ bzw. „wenig“ und „gar nicht“ zu kategorisieren und auch genesungsunterstützende Maßnahmen wie Stressvermeidung, gesundes Leben, Diäten, Sport, Anbindung an die Nachsorge u. Ä. subjektiv zu bewerten.

Ergebnisse: Bislang wurden die Daten von 45 Patientinnen ausgewertet. Die Auswertung hat gezeigt, dass Umwelt und persönlicher Arbeitsbereich dabei als hauptverantwortlich für die Krebserkrankung genannt wurden. Ernährung, Stress und Hormone wurden nur zum Teil als Ursachen angeführt, Rauchen und der Einfluss von Infektionen spielten nur eine untergeordnete Rolle.

Bei den genesungsunterstützenden Maßnahmen wurde die Anbindung an die Nachsorge als wichtigster Faktor angegeben, ebenso hatten eine positive Lebenseinstellung, ein gesundes Leben und Stressvermeidung große Bedeutung für die Patientinnen. Weiters wurde die familiäre Unterstützung als wichtig bezeichnet. Sport wurde als eher nicht unterstützend gewertet.

Schlussfolgerung: Die Evaluierung der Lebensqualität ist in der medizinischen Routineversorgung eine Möglichkeit, Behandlungs- und

Betreuungsbedürfnisse der Patientinnen besser zu identifizieren und realisieren zu können. Bestimmte Teilaspekte scheinen im Rahmen der Betreuung besonders wichtig zu sein und müssen aufmerksam bedacht werden.

Fallbericht: Dottersacktumor bei einer postmenopausalen Patientin mit Virilisierung

B. Görgl

Gynäkologisch-Geburtshilfliche Abteilung, LKH Wolfsberg

Fragstellung: Eine 61-jährige Patientin kommt nach 25 Jahren wegen starker Unterbauchschmerzen und zunehmendem Hirsutismus mit Tieferwerden der Stimme erstmalig wieder zur gynäkologischen Untersuchung. Im Labor findet sich eine Hyperandrogenämie (Gesamttestosteron: 9,18, freies Testosteron: 137,0, bioverfügbares Testosteron: 3,44), CA 125: 41,8.

Im extramural durchgeführten CT wurde bereits der Verdacht auf ein Ovarialkarzinom gestellt, welcher sich durch die Vaginalsonographie und die weitere präoperative Bildgebung erhärtet. Zudem können 2 mm große Milzherde unklarer Dignität dargestellt werden.

Methode: Durchführung einer Laparotomie mit Uterus- und Adnexektomie. Nachdem der intraoperative Gefrierschnitt ein invasives Karzinom beider Ovarien mit Kapseldurchbruch zeigt, Komplettierung der Operation durch pelvine und paraaortale Lymphadenektomie, Netzresektion und Splenektomie aufgrund der Milzherde.

Ergebnisse: Die histologischen Befunde beschreiben einen lymphangiinvasiven Dottersacktumor (glandulärer Subtyp) des li. Ovars mit Kapseldurchbruch, außerdem einen 6 mm messenden Dottersacktumor des re. Ovars. pT1c N1 (2/43) pM0. Die Milzherde entsprechen epitheloid-riesenzelligen, nicht nekrotisierenden Granulomen, ähnliche Veränderungen auch in einigen Lymphknoten. AFP postoperativ: 12,9.

Ausgehend von den Milzherden wird bei der Patientin eine Sarkoidose diagnostiziert und aufgrund dessen bei der adjuvanten Chemotherapie auf die Bleomycin-Gabe entsprechend dem PEB-Schema zugunsten von Cisplatin und Etoposid verzichtet.

Schlussfolgerung: Nach abgeschlossener Chemotherapie befindet sich die Patientin in gutem AZ und EZ, ist subjektiv beschwerdefrei. Die Hyperandrogenämie ist im postoperativen Labor nicht mehr nachweisbar: gesamtes Testosteron (0,24), freies Testosteron (1,8), bioverfügbares Testosteron (0,04), SBG im Normbereich. Onkologische Nachsorgekontrollen im Abstand von 3 Monaten zeigen bislang keinen Hinweis auf ein Rezidiv.

AUTORENINDEX (nur Erstautoren)

A			H			S		
Abdel-Azim S.	18		Hofstetter G.	6		Schneuber S.	19	
Auer D.	9		Hubalek M.	16		Seebacher V.	15	
			Hudelist G.	11		Six L.	14	
B			K			T		
Bader Y.	13		Kickmaier S.	20		Tempfer C.	7	
Beneder C.	17		Klotz R.	5				
Brunner A.	19							
E			P			W		
Elenskaia K.	17		Pfeiler G.	10		Weigert M.	8	
			Polterauer S.	14		Weissenböck E.	7	
F			R			Z		
Fink-Retter A.	8		Pristauz G.	15		Zegermacher G.	10	
G			R					
Görgl B.	20		Reich O.	18				
Grimm C.	12		Reimer D.	6				
Gschwantler-Kaulich D.	13		Ritz U.	5				

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](#)