

2. Ergebnisse

2.1. Gibt es einen Vorteil für das prätherapeutische Staging beim Zervixkarzinom?

(Originalarbeit 1)

Das Zervixkarzinom ist der einzige gynäkologische Tumor, dessen Stadieneinteilung nicht chirurgisch erfolgt. Für die prognosewichtigen Lymphknotenmetastasen weisen das CT und das MRT enttäuschende Detektionsraten auf. Dies ist zum einen darauf zurückzuführen, dass die Beurteilung allein auf morphologischen Kriterien beruht, so dass tumorbefallene, nicht vergrößerte Lymphknoten als unauffällig befundet werden. Die PET/CT könnte hier durch die zusätzliche metabolische Darstellung eine Verbesserung der Detektabilität erreichen, findet aber bisher noch keine breite klinische Anwendung. Die Unsicherheiten der klinischen Untersuchung und der bildgebenden Verfahren bedingen in einer Vielzahl der Patienten eine Unterschätzung, seltener eine Überschätzung der Tumorausdehnung. Dies kann z.B. zu einer fehlenden Erfassung infiltrierter paraaortaler Lymphknotenmetastasen führen oder zur Notwendigkeit einer adjuvanten Therapie, die die Toxizität der Behandlung erhöht. Auf der anderen Seite kann bei Patientinnen mit intraabdomineller Tumorausbreitung oder histologisch gesicherten Fernmetastasen durch die Änderung des kurativen Konzeptes in ein palliatives unnötige Toxizität vermieden werden.

Kontrovers diskutiert wird weiterhin der Wert des Debulkings tumorbefallener paraaortaler bzw. pelviner Lymphknotenmetastasen. An einigen hundert Patientinnen konnte bisher nachgewiesen werden, dass sich die Prognose der Patientinnen mit makroskopisch befallenen, aber systematisch lymphonodektomierten Lymphknoten denjenigen Patientinnen mit mikroskopischem Lymphknotenbefall angleicht. Durch die Reduktion des Tumolvolumens vor Einleitung der Radiochemotherapie stellt dies aus radioonkologischer Sicht einen interessanten Ansatz dar. Zum einen erwartet man durch die Reduktion der Anzahl klonogener Tumorzellen eine verbesserte lokale Kontrolle, zum anderen kann für ausgewählte Indikationen die Gesamtdosis reduziert werden, was zur Reduktion der Akut- und Spättoxizität führt.

Ziel der Arbeit ist es darzustellen, inwieweit das laparoskopische Staging die Therapieentscheidung bei Zervixkarzinom beeinflusst. Die Überlebensdaten wurden

vor dem Hintergrund des Debulkings bzw. Samplings paraaortaler und/ oder pelviner Lymphknotenmetastasen untersucht. Patientinnen mit gesicherten pelvinen und/ oder paraaortalen Lymphknotenmetastasen bzw. einer TumorgroÙe von 4 oder mehr Zentimetern wurden einer primären Radio(chemo)therapie zugeführt.

Vor der Laparoskopie erhielten alle Patientinnen eine Narkoseuntersuchung. Danach erfolgte das laparoskopische Staging. Nach Einführen eines 10 mm Laparoscops durch den Nabel erfolgte die Inspektion des gesamten Bauchraumes. Suspekte Befunde im Peritoneum oder auf der Leberoberfläche wurden bioptiert. Nach Ausschluss einer intraabdominellen Tumorausbreitung wurde das kleine Becken inspiziert und die Septa vesicovaginale und rectovaginale im Falle suspekter Befunde bioptiert. Anschließend erfolgte eine Lavage des Douglas-Raumes. Bei makroskopisch eindeutigem Befall der Blase, des Rektums oder intraabdomineller Organe wurde zur Vermeidung der Tumorzellverschleppung auf eine Biopsie verzichtet. Lag keine makroskopische Organinfiltration vor, wurde die Blase mit 100-150 ml Natriumchloridlösung aufgefüllt und es erfolgte die Präparation des Septum vesicocervicale bzw. vesicovaginale. Blasenbiopsien wurden histologisch untersucht. Es erfolgten die rechtsseitige paraaortale Lymphonodektomie sowie die präsakrale und inframesenterische linksseitige Lymphonodektomie.

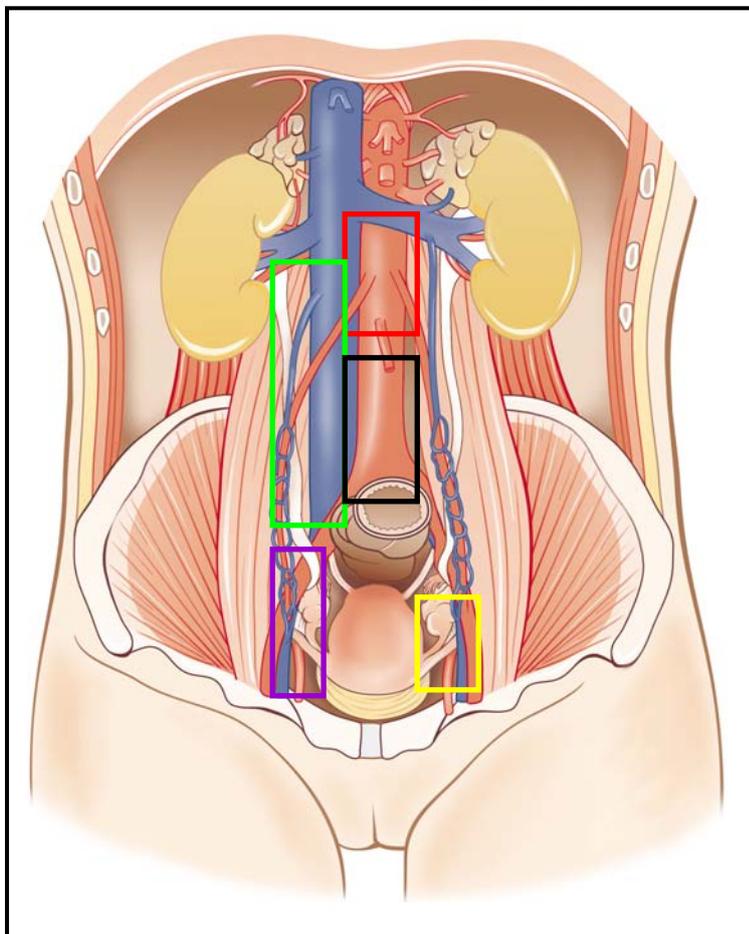


Abbildung 1.

Laparoskopische Lymphonodektomie der paraaortalen linksseitigen (rot), paraaortal rechtsseitigen (grün), parametranen (gelb) und iliakalen (violetten) und inframesenterischen (schwarz) Lymphknoten.

Im Falle histologisch gesicherter paraaortaler Lymphknoten wurde die paraaortale Lymphonodektomie bis unterhalb der Nierengefäße durchgeführt. Eine Biopsie der Lymphknoten in der Supraklavikulargrube wurde durchgeführt, wenn der am weitesten kranial gelegene Lymphknoten paraaortal befallen war. Pelvin erfolgte die Evaluation der Lymphknoten parametran und pelvin (Abbildung 1). Nach erfolgtem laparoskopischem Staging erhielten die Patientinnen eine platinbasierte Radiochemotherapie. Die Nachsorge erfolgte vierteljährlich in den ersten zwei Jahren, dann halbjährlich für drei weitere Jahre, im Anschluss einmal jährlich.

Die Daten wurden retrospektiv mittels SPSS 11.0 für Windows analysiert. Eine univariate Überlebensanalyse und der Vergleich der prognostischen Faktoren erfolgte mittels Kaplan-Meier-Kalkulation. Unterschiede im Überleben wurden mittels Log-Rank-Test analysiert. Eine multivariate Analyse der prognostischen Einflüsse auf das Überleben wurde mit der Cox-Regressions-Analyse durchgeführt. Signifikante Unterschiede wurden bei $p < 0,05$ angenommen.

Das mittlere Alter der Patientinnen betrug 54 Jahre (27-80 Jahre), der mittlere Body-Mass-Index 24,8 (17.9–42.4). Die klinischen Tumorstadien waren wie folgt verteilt: FIGO IB1 bei 13 (15.5%), IB2 bei 13 (15.5%), IIA bei 7 (8.3%), IIB bei 20 (23.8%), IIIA bei 7 (8.3%), IIIB bei 18 (21.4%), IVA bei 5 (6%) Patientinnen und IVB bei 1 Patientin (1.2%). Bei 74 Patientinnen lagen Plattenepithelkarzinome, bei 7 Patientinnen Adenokarzinome und bei 3 Patientinnen adenosquamöse Karzinome vor.

Vier Patientinnen hatten gut, 44 mäßig und 27 Patientinnen schlecht differenzierte Tumoren. Die mittlere Operationszeit betrug 172 Minuten (20-400). Intraoperative Komplikationen traten nicht auf, keine Transfusion musste gegeben werden. Die Radio(chemo)therapie konnte im Mittel nach 10 Tagen begonnen werden. 16% der Patientinnen entwickelten Lymphozelen, fünf blieben asymptomatisch, bei 8 Patientinnen musste wegen Größenprogredienz bzw. infizierten Lymphzysten eine Drainage erfolgen.

15 der 84 Patientinnen (18%) wiesen eine intraabdominelle Tumorausssaat auf (7 Patientinnen makroskopisch, 5 Patientinnen mit Peritonealbiopsie, 2 Patientinnen mit positiver Douglas-Zytologie). Eine Patientin wies histologisch gesicherte supraklavikuläre Lymphknoten auf. Eine makroskopische Tumorerkrankung der Blase

wurde bei 12 Patientinnen gesehen (Abbildung 2), 10 hatten eine biopotisch gesicherte Blaseninfiltration, bei 7 Patientinnen war das Rektum tumorinfiltriert, 5 davon hatten auch eine Blaseninfiltration.

Bei 8 Patientinnen zeigte sich beim laparoskopischen Staging weder ein Befall der Nachbarorgane (5 Mal histologisch negative Blasenbiopsie, 2 Mal unauffällige Operationsbilder, 1 Mal inkomplett lymphonodektomiert bei fraglich tiefer Rektuminfiltration ohne histologische Sicherung), noch eine Tumorstreuung in die Peritonealhöhle (2x Peritonealbiopsie negativ, 6x Douglasspülzytologie nicht suspekt), noch tumorbefallene Lymphknoten in der Histologie. Jedoch war die Größe des Primärtumors und/oder eine sonographisch gesicherte Harnstauung das Kriterium für die Beendigung der Operation als chirurgisches Staging und die Durchführung der primären Radiochemotherapie.



Abbildung 2: Tumorinfiltration der Harnblase.

Die pelvine Lymphonodektomie erfolgte bei 49 Patientinnen, bei 15 Patientinnen im Sinne eines Samplings und bei 34 Patientinnen als komplette Lymphonoektomie und

Debulking. Im Mittel wurden 14 Lymphknoten entfernt, wovon im Mittel 2 Lymphknoten bei 39 Patientinnen befallen waren. Bei zwei Patientinnen im FIGO-Stadium IB1, die keine pelvinen Metastasen aufwiesen, konnten infrarenale Skipmetastasen gesichert werden (Tabelle 1).

43 der 84 Patientinnen wiesen Lymphknotenmetastasen auf: 26 Patientinnen mit alleinigen pelvinen Lymphknotenmetastasen, 15 Patientinnen mit pelvinen und paraaortalen, 2 Patientinnen mit paraaortalen Skipmetastasen bei negativen pelvinen Lymphknoten. Acht Patientinnen waren nodal negativ. und 2 Patientinnen mit paraaortalen Skip-Metastasen. Lediglich 8 Patientinnen wiesen weder Lymphknotenmetastasen noch eine intraabdominelle Tumorausdehnung oder eine Infiltration von Nachbarorganen auf. Sie wurden wegen der Tumorgröße bzw. einer Harnstauungsniere einer Radiochemotherapie zugeführt.

Bis auf 2 Patientinnen erhielten alle eine laparoskopische paraaortale Lymphonodektomie. Diese erfolgte bei 18 Patientinnen im Sinne eines Samplings mit ≤ 5 entfernten Lymphknoten und bei 64 Patientinnen als komplette Lymphonodektomie mit Debulking mit Entfernung von im Mittel 14 Lymphknoten. Bei 32 Patientinnen konnten paraaortale Metastasen histologisch gesichert werden, im Mittel waren 2 Lymphknoten pro Patientin tumorinfiltriert.

Pat. (n)	pN1 pelvin und pM1 (LYM)	pM1 (LYM)	pN1-pelvin und pM0 (LYM)	pN0 pelvin und pM0 (LYM)	pN0 pelvin und pM1 (LYM)	pM0 (LYM)	Gesamt
IB1	3	1	6	0	2	1	13
IB2	3	1	4	3	0	2	13
IIA	1	1	3	1	0	1	7
IIB	3	3	8	3	0	3	20
IIIA	0	4	1	0	0	2	7
IIIB	4	6	3	1	0	4	18
IVA	1	0	1	0	0	3	5
IVB	0	1	0	0	0	0	1
Gesamt	15	17	26	8	2	16	84

Tabelle 1: Lymphknotenstatus paraaortal und pelvin aller Patientinnen.

Die multivariate Analyse ergab für die Patientinnen mit positiven paraaortalen Lymphknoten einen signifikanten Überlebensvorteil, wenn die Lymphonodektomie im Sinne eines Debulking erfolgte im Vergleich zu den Patientinnen, bei denen lediglich ein Sampling erfolgt war (Abbildung 3).

Analog konnte auch bei den Patientinnen mit positiven pelvinen Lymphknoten ein signifikant längeres Überleben nachgewiesen werden, wenn fünf oder mehr Lymphknoten im Sinne eines Debulking entfernt wurden (Abbildung 4).

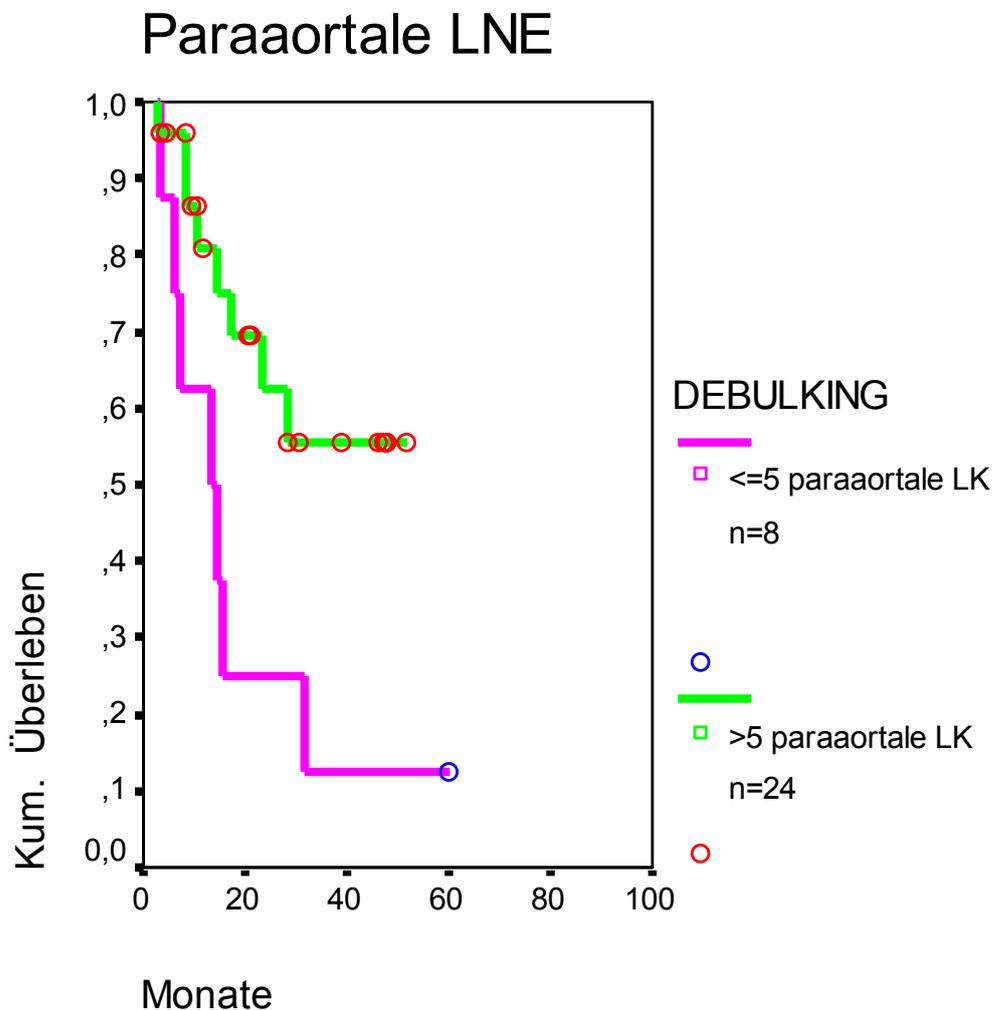


Abbildung 3. Überlebenskurven von Patientinnen mit positiven paraaortalen Lymphknoten nach prätherapeutischem Debulking verglichen mit Patientinnen mit primär tumorfreien Lymphknoten.

In der multivariaten Analyse aller untersuchten Patientinnen war das Vorhandensein paraaortaler und pelviner Lymphknotenmetastasen ein signifikanter Überlebensnachteil verglichen mit dem Vorhandensein paraaortaler oder pelviner Lymphknotenmetastasen. Eine Korrelation konnte für die Angioinvasion, die histologische Diagnose oder das Grading gezeigt werden.

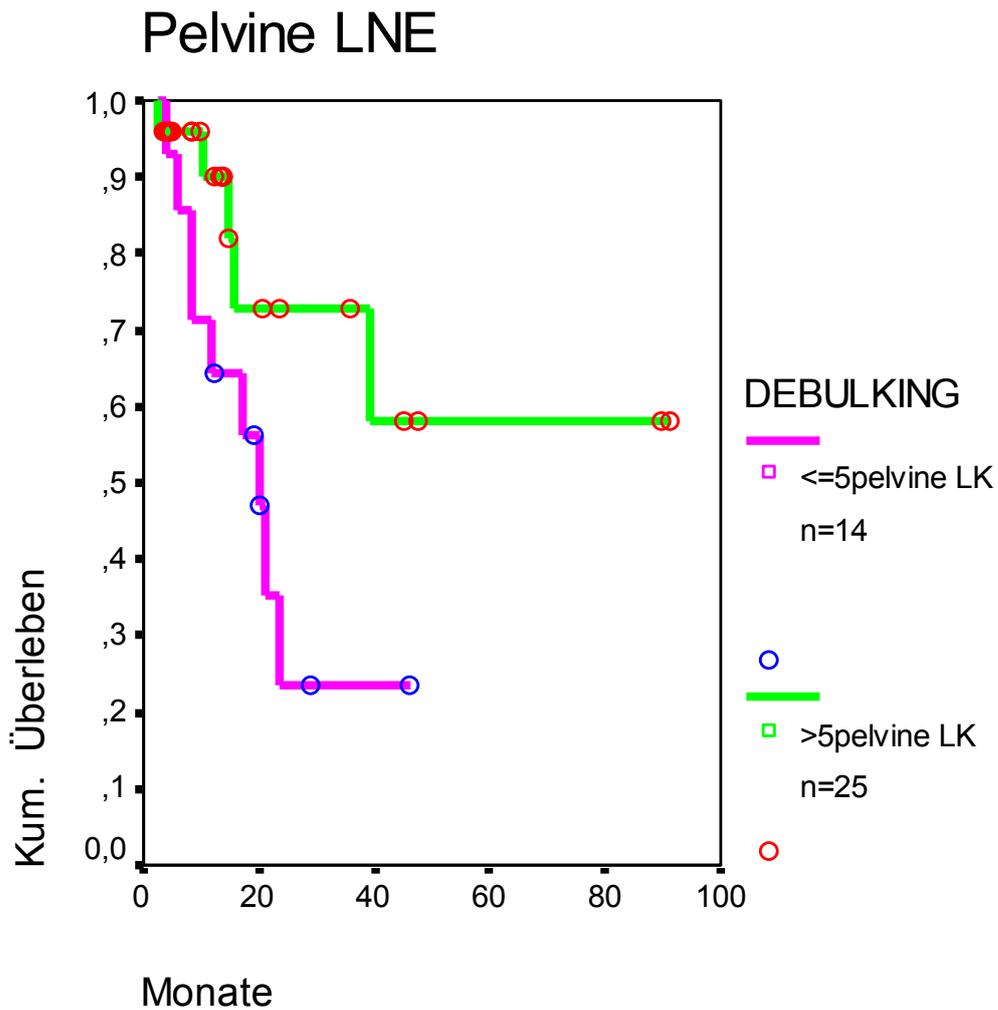


Abbildung 4. Überlebenskurven von Patientinnen nach laparoskopischer pelviner Lymphonodektomie bei positivem histologischem Befund mit mehr als 5 (Debulking) oder weniger als 5 (Sampling) entfernten Lymphknoten.

Das laparoskopische Staging konnte den Lokalbefund bei 48 der 84 Patientinnen bestätigen. Bei 36 der 84 Patientinnen (43%) lag ein lokal fortgeschrittenerer Befund vor, als bei der klinischen Untersuchung erfaßt wurde.

Würde man, in Analogie zum Endometrium- oder Ovarialkarzinom, den Befall der Lymphknoten als höheres Stadium werten, so hätten 87% der Patientinnen ein anderes Tumorstadium zugewiesen werden müssen. Erwähnenswert ist, dass bei keiner Patientin ein Downstaging erfolgte.

Betrachtet man alle 53 potentiell operablen Patientinnen mit FIGO-Stadium I-II B, so mußte das Therapiekonzept bei zehn dieser Patientinnen wegen des Vorliegens paraaortaler und pelviner und bei 21 dieser Patientinnen wegen histologisch gesicherter pelviner Lymphknotenmetastasen geändert werden (Tabelle 2):

FIGO postoperativ präoperativ	IA1	IA2	IB1	IB2	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVB	Pat. (n)
IA1											0
IA2											0
IB1			11						2		13
IB2				10					3		13
IIA					4				1	2	7
IIB						10			8	2	20
IIIA							3		1	3	7
IIIB								7	7	4	18
IVA									2	3	5
IVB										1	1
Gesamt	0	0	11	10	4	10	3	7	24	15	84

Tabelle 2. FIGO Verteilung klinisch und postoperativ der 84 Patientinnen mit Radiochemotherapie.

Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 25 Monaten (3-91 Monate) betrug das geschätzte 5-Jahres-Überleben 50% für die Patientinnen der FIGO-Stadien I-IVA und 37% für die Patientinnen mit initial bekannter Fernmetastasierung.

Das prätherapeutische Staging zur Beurteilung der Lymphknoten erscheint insbesondere wichtig, da der Lymphknotenstatus in vielen Studien als der wichtigste

Prognosefaktor identifiziert wurde, die Detektabilität metastatisch befallener und nicht vergrößerter Lymphknoten mittels bildgebender Verfahren aber unbefriedigend ist.

Seit über 30 Jahren wird das chirurgische Staging beim Zervixkarzinom kontrovers diskutiert. Bis heute sind zu dem Thema 42 Originalarbeiten erschienen, die über mehr als 4000 Patientinnen berichten. Die überwiegende Mehrheit der Autoren kommt zu dem Schluß, daß das operative Staging vor Einleitung der Therapie zu empfehlen sei. Lediglich 8 Publikationen bewerten das Staging indifferent bzw. negativ. Darunter findet sich auch die Arbeit von Lai et al. Es handelt sich dabei um die bisher einzige randomisierte Studie, die wegen methodischer Schwächen, unausgewogener Stadienverteilung und unakzeptabel hoher (radiogener)Toxizität in beiden Therapiearmen vorzeitig abgebrochen wurde.

Die transperitoneale laparoskopische Lymphonodektomie bis infrarenal ist heute ein standardisiertes Operationsverfahren. Es bietet die Möglichkeit, neben der Untersuchung und dem Debulking von Lymphknoten, eine intraabdominale Tumorausssaat eindeutig nachweisen und den möglichen Befall der Nachbarorgane Harnblase und Rektum evaluieren zu können. Die Methode ist mit einer niedrigen intra-, peri und postoperativen Morbidität behaftet. Sie verzögert den Beginn der Radiochemotherapie nicht und sollte Grundlage der interdisziplinären Therapieplanung bei allen Patientinnen mit Zervixkarzinomen werden.

2.2. Interindividuelle Variabilität der Lymphabflusswege beim Zervixkarzinom-Implikationen für die Bestrahlungsplanung? (Originalarbeit 2)

Der Nachweis von Lymphknotenmetastasen und deren Anzahl stellen wesentliche prognostische Faktoren bei Frauen mit Zervixkarzinom dar. Der klinisch wichtigste Lymphabfluss erfolgt nach lateral über die obturatorische, iliakal externe und iliakal interne Lymphbahn zu den iliakal kommunen Lymphknoten entlang der iliakalen Gefäße. Das Risiko für iliakal kommune Lymphknotenmetastasen ist hoch, wenn ein pelviner oder paraaortaler Lymphknotenbefall vorliegt. Der iliakal kommune Befall ist mit einer schlechteren Prognose assoziiert als der pelvine Lymphknotenbefall ohne Einschluß der iliakal kommunen Gruppe. Die Bestrahlungsfelder müssen die Lymphknotenregionen mit hoher Befallswahrscheinlichkeit einschließen. Die obere Feldgrenze der Standardfelder endet in Höhe des 4./5. Lendenwirbelkörpers und erfaßt den iliakal kommunen Lymphabfluss nicht ausreichend (Abbildung 10).

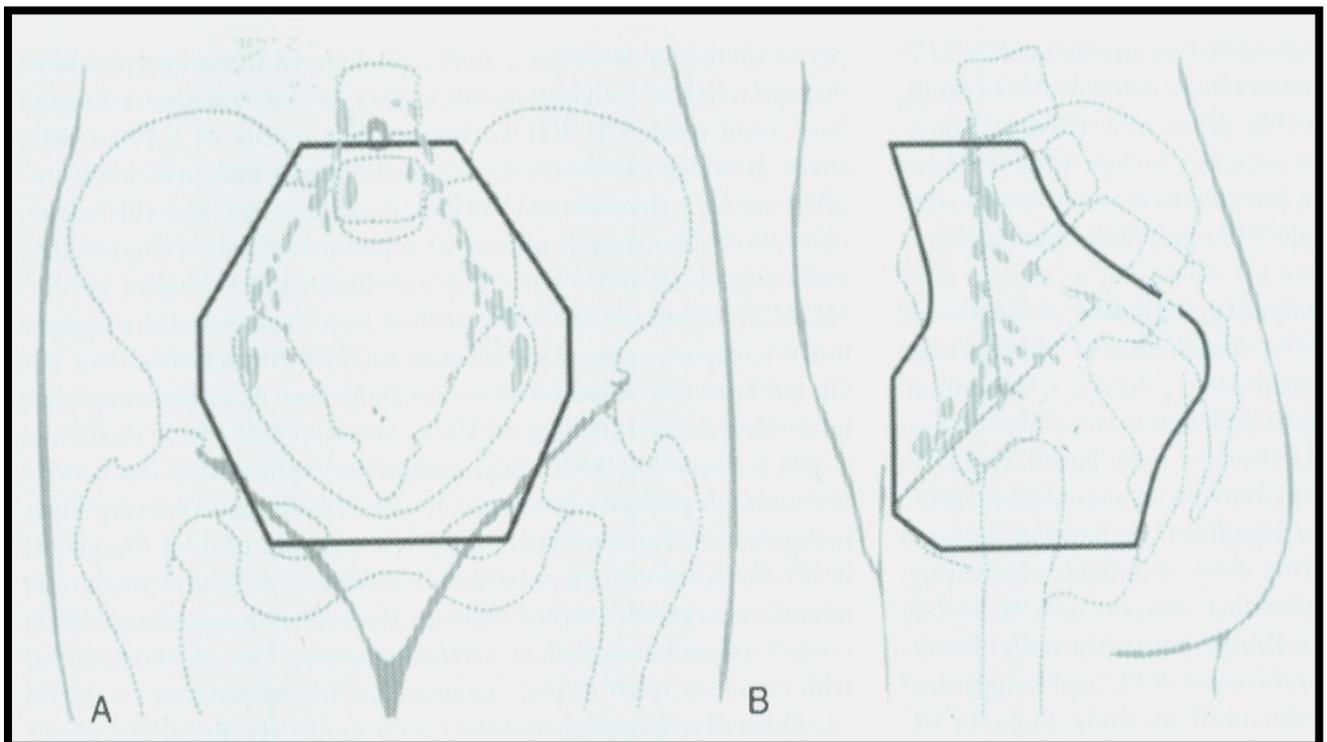


Abbildung 10. Standardfelder 0° und 90° für die Radiotherapie von Zervixkarzinomen unter Erfassung der iliakal externen, iliakal internen und iliakal kommunen Lymphabflusswege (Gunderson & Tepper, Clinical Radiation Oncology).

Durch bildgebende Verfahren wie Computertomographie und Magnetresonanztomographie) können tumorinfiltrierte Lymphknoten, die nicht vergrößert sind, nicht als tumorbefallen identifiziert werden. Die Sensitivität der Computertomographie in der Detektion von Lymphknotenmetastasen wird mit ca. 30-50% angegeben. Das MRT weist eine höhere Sensitivität von ca. 60% auf, bei einer Spezifität um 95%.

Tumorinfiltrierte Lymphknoten, welche nicht durch das Bestrahlungsfeld erfaßt werden, führen zu pelvinen bzw. paraaortalen Rezidiven. Patientinnen mit iliakal kommunen Lymphknotenmetastasen haben eine schlechtere Prognose als solche mit pelvinen Lymphknotenmetastasen anderer Lokalisationen. Die Inzidenz iliakal kommuner Lymphknotenmetastasen wird zwischen 4% und 24% für Patientinnen im Stadium I und II angegeben, im Falle vergrößerter pelviner Lymphknoten $\geq 1,5$ cm bei 36% der Patientinnen. Das Erreichen einer hohen Kontrollrate im Becken ist wichtig, auch, weil diese mit der Rate distanter Rezidive korreliert. Das unterstreicht die Notwendigkeit, durch eine Individualisierung der Bestrahlungsfelder eine optimale lokale Kontrolle zu erreichen.

Im Rahmen der Bestrahlungsplanung wurden von 42 Patientinnen mit Zervixkarzinomen Computertomographien des Abdomens/Beckens generiert. In diesen wurde der Gefäßverlauf ab Aortenbifurkation konturiert, deren Höhe in Projektion auf die Lendenwirbelkörper und die Erfassung des iliakal kommunen Lymphabflussweges durch die Standardfelder überprüft.

Bei 17/42 Patientinnen (40%) lag die Bifurkation außerhalb des Bestrahlungsfeldes, bei weiteren 9 Patientinnen (21%) in Höhe der oberen Feldgrenze. Durch die Standardfelder konnte der iliakal kommune Lymphabfluss in 26/42 Patientinnen (62%) nicht ausreichend erfasst werden.

Die Inzidenz von Lymphknotenmetastasen im Bereich der iliakal kommunen Gefäße beträgt ca. 50% für pelvin nodal positive Patientinnen. Unsere Ergebnisse demonstrieren die unzureichende Erfassung des iliakal kommunen Lymphabflusses beim Zervixkarzinom durch die Verwendung von Standardfeldern. Die Verbesserung der lokalen Kontrolle setzt eine vollständige Erfassung der Lymphabflusswege mit hohem Befallsrisiko voraus. Deshalb ist es notwendig, die Zielvolumina anhand der individuellen Patientenanatomie zu generieren, um die iliakal kommune Gruppe vollständig zu erfassen.

2.3. Topographie der Sentinel Lymphknoten (SLN) von Patientinnen mit Zervixkarzinomen (Originalarbeit 3)

Basierend auf den sehr guten Ergebnissen beim Vulva-, Penis- und Mammakarzinom sowie beim malignen Melanom wurde 1999 erstmals die Sentineltechnik bei Frauen mit Zervixkarzinom angewendet. Insbesondere beim frühen Zervixkarzinom (Stadium IA–IIB) mit seiner geringen Inidenz von Lymphknotenmetastasen erscheint die Anwendung vielversprechend, da einerseits die Kenntnis des Lymphknotenstatus als wichtiger prognostischer Faktor und Entscheidungskriterium für die adjuvante Therapie evaluiert wird, andererseits aber die mit der kompletten Lymphonodektomie assoziierte Morbidität mit möglichen Gefäß- und Nervenverletzungen, Lymphzysten, Adhäsionsbildung und chronischem Lymphödem vermieden werden kann.

Zunächst wurde für die Sentinelmarkierung nur die Farbstofftechnik verwendet, später erfolgte die Detektion auch mit radioaktiv markiertem Albumin bzw. die Kombination beider Verfahren. Seitdem wurde eine Vielzahl von Publikationen veröffentlicht, die die Durchführbarkeit, Detektabilität und insbesondere die Rate an falsch negativen Sentinel Lymphknoten untersucht haben. Im Gegensatz zu anderen Körperregionen hat die Zervix uteri durch ihre Mittelachsenlage im Becken uni- und bilaterale Lymphabflusswege. Die veröffentlichten Daten sind nur bedingt vergleichbar, da keine international verbindliche Nomenklatur der uterinen Lymphbahnen existiert, verschiedene Markierungssubstanzen und Injektionstechniken verwendet wurden. In der vorliegenden Arbeit wird anhand eigener Ergebnisse eine topographische Lokalisation der Sentinel Lymphknoten der Zervix uteri vorgeschlagen und mit Literaturangaben verglichen. Darüberhinaus erfolgt erstmals eine Analyse des Verteilungsmusters von Sentinellymphknoten beim Zervixkarzinom in Korrelation zur verwendeten Markierungssubstanz, zum Tumorstadium und zum histologischen Typ des Tumors.

Im Rahmen der Uterus-III-Studie der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) wurden die Daten von 151 Patientinnen für die vorliegende retrospektive Analyse ausgewählt. Voraussetzung dafür war, dass eine exakte, seitengetrennte intraoperative Lageskizze aller Sentinellymphknoten, eine Foto- oder Videodokumentation und ein histologischer Befund aller Sentinellymphknoten mit eindeutiger Zuordnung vorlag. Die Detektion der Sentinellymphknoten erfolgte nach

präoperativer Applikation von Technetiumkolloiden (Albu-Res[®]/Nanocoll[®]) und/oder Blau (Patent Blue[®]).

Präoperativ handelte es sich um ein Tumorstadium FIGO IA bei 21 Patientinnen (13,9%), IB bei 95 Patientinnen (62,9%), IIA bei 14 Patientinnen (9,3%), IIB bei 18 Patientinnen (11,9%), III bei 2 Patientinnen (1,3%) und IVA bei einer Patientin (0,7%). 75% der Patientinnen wiesen Plattenepithelkarzinome, 25% Adenokarzinome auf. 91 Patientinnen (60%) wurden per Laparotomie und 60 Patientinnen (40%) laparoskopisch operiert. Alle blau markierten, mehranreicherungsnennenden sowie die blauen und mehranreichernden Sentinellymphknoten wurden gesondert exstirpiert. Im Anschluß daran erhielten 111 Patientinnen (74%) eine radikale Hysterektomie, bei 23 Patientinnen eine radikale Trachelektomie (15%), bei 16 Patientinnen (10%) eine Staging – Laparoskopie eine Patientin eine totale Exenteration. Bei jeder Patientin erfolgte eine systematische pelvine und paraaortale Lymphonodektomie, außer im Rahmen der Trachelektomie, wo nur eine pelvine Lymphonodektomie bis zur Arteria iliaca communis beidseits erfolgte, wenn paraaortal kein Sentinel-Lymphknoten detektiert werden konnte. Auf die Techniken der pelvinen und paraaortalen laparoskopischen Lymphonodektomie wurde bereits unter 2.1. eingegangen.

Die SLN wurden in sechs Regionen eingeteilt: Zu den paraaortalen Lymphknoten zählen alle Lymphknoten präkaval und präaortal bis zur Aortenbifurkation, die iliakal kommunen Lymphknoten reichen von der Aortenbifurkation bis zur Teilung der Arteria iliaca communis. Zu den iliakal externen werden die Lymphknoten auf der Arteria iliaca externa und lateral davon gerechnet. Zu den iliakal internen werden alle medial der Arteria iliaca interna gelegenen Lymphknoten bis zum Abgang der Arteria uterina einschließlich der präsaacralen gezählt. Die interilicalen Lymphknoten umfassen die Lymphknoten medial der A. iliaca externa, auf der Vorderseite der V. iliaca externa, in der Teilungsstelle der A. iliaca communis und die obturatoren Lymphknoten. Als parametranen Lymphknoten werden die Lymphknoten im Abgangsbereich der Arteria uterina bezeichnet. Die Ergebnisse wurden mit den histologischen Befunden korreliert. Die statistische Auswertung erfolgte mit SSPS Version 11.5 für Windows. Es wurden der χ^2 -Test und der Test nach Fischer verwendet. Signifikante Werte lagen bei $p < 0,05$ vor.

Es wurden 3585 Sentinel-Lymphknoten (SLN) exstirpiert, im Durchschnitt 23,7 (2-55) pro Patientin. Bei 34 Patientinnen erfolgte zusätzlich eine paraaortale Lymphonodektomie, bei der 513 Lymphknoten gewonnen wurden, im Mittel 15,1 (3-

37) pro Patientin. Insgesamt wurden 406 SLN nachgewiesen. Die durchschnittliche Anzahl der entnommenen SLN betrug 2,7 (1-7) pro Patientin. Die SLN waren bei 70/151 (46%) der Patientinnen unilateral und bei 81/151 (54%) bilateral nachweisbar. Lymphknotenmetastasen wurden bei 34/151 der Patientinnen histologisch bewiesen (23%) mit einer Rate von falsch negativen SLN von 4% (6/151 Patientinnen). Von den 406 detektierten SLN waren 17 paraaortal (4% Areal 1), 20 iliakal commun (5% Areal 2), 20 iliakal extern (5% Areal 3), 288 interiliakal (71% Areal 4), 33 ilikal intern (8% Areal 5) und 29 parametran (7% Areal 6) lokalisiert.

Die Markierung mit Patentblau als alleiniger Substanz erfolgte bei 77/151 Patientinnen (51%), wodurch 177 (durchschnittlich 2,3 SLN/Patientin), blaue Sentinellymphknoten gefunden werden konnten. Von 177 blauen SLN waren 2 paraaortal (1% Areal 1), 8 iliakal kommun (5% Areal 2), 14 iliakal extern (8% Areal 3), 125 interiliakal (71% Areal 4), 20 ilikal intern (11% Areal 5) und 8 parametran (4% Areal 6) lokalisiert. Technetium-markiertes Albumin (Albu-Res[®] oder Nanocoll[®]) wurde als alleinige Detektionssubstanz bei 11/151 Patientinnen verwandt (7,3%), womit 21 SLN (1,9 SLN/Patient) nachgewiesen wurden. Von 21 mehranreichernden SLN war keiner paraaortal (0% Areal 1), einer iliakal kommun (5% Areal 2), 1 iliakal extern (5% Areal 3), 14 interiliakal (66 % Areal 4), 2 iliakal intern (10% Areal 5) und 3 parametran (14% Areal 6) lokalisiert.

Die kombinierte Sentinelmarkierung mit Patentblau[®] und Technetium-99^m wurde bei 63/151 Patientinnen (42%) durchgeführt, wobei insgesamt 208 SLN nachgewiesen wurden, also 3,3 SLN/Patientin. Von 208 SLN waren 15 paraaortal (7% Areal 1), 11 iliakal kommun (5% Areal 2), 5 iliakal extern (2 % Areal 3), 149 interiliakal (72% Areal 4), 10 ilikal intern (5% Areal 5) und 18 parametran (9% Areal 6) lokalisiert.

Unabhängig von der Markierungssubstanz kommen die SLN am häufigsten interiliakal vor (Patentblau 70,6%, Tc 66,7%, Tc und Patentblau 71,6%). Alle anderen Lokalisationen kommen bei allen Markierungsmethoden mit einer Häufigkeit von unter 10% deutlich seltener vor. Mit der kombinierten Tc- und Patentblau- Markierung werden signifikant mehr paraaortale SLN detektiert ($p=0,006$).

Bei den 114 Patientinnen mit histologisch gesichertem Plattenepithelkarzinom der Zervix wurden 308 SLN identifiziert, im Mittel 2,7 pro Patientin. Von diesen 308 SLN waren 12 paraaortal (4% Areal 1), 15 iliakal kommun (5% Areal 2), 14 iliakal extern (4% Areal 3), 218 interiliakal (71% Areal 4), 22 ilikal intern (7% Areal 5) und 27 parametran (9% Areal 6) lokalisiert. 37 Patientinnen wiesen histologisch ein

Adenokarzinom auf. In dieser Gruppe wurden 98 SLN detektiert (2,6 SLN/Patient). Von diesen 98 SLN waren 5 paraaortal (5,1% Areal 1), 5 iliakal kommun (5 % Areal 2), 6 iliakal extern (6% Areal 3), 70 interiliakal (71% Areal 4), 10 iliakal intern (10% Areal 5) und 2 parametran (2% Areal 6) lokalisiert. Die Sentinellymphknoten waren unabhängig vom histologischen Typ vorwiegend interiliakal lokalisiert (70% Plattenepithelkarzinom, 71,4% Adenokarzinom). Alle weiteren Areale sind mit unter 5% deutlich seltener. Weder die Anzahl noch die Verteilung der SLN unterscheidet sich zwischen den histologischen Typen.

Eine vergleichbare Verteilung der SLN findet man in Korrelation zum Tumorstadium. 21 Patientinnen hatten ein Tumorstadium IA. Insgesamt wurden 80 SLN detektiert. Von diesen 80 SLN waren 2 paraaortal (2% Areal 1), 7 iliakal kommun (9% Areal 2), 1 iliakal extern (1% Areal 3), 61 interiliakal (76% Areal 4), 2 iliakal intern (2% Areal 5) und 7 parametran (9% Areal 6) lokalisiert.

Bei 95 Patientinnen im Stadium IB wurden 237 SLN identifiziert. Von diesen 237 SLN waren 14 paraaortal (6% Areal 1), 7 iliakal kommun (3% Areal 2), 16 iliakal extern (7% Areal 3), 160 interiliakal (68% Areal 4), 21 iliakal intern (9% Areal 5) und 19 parametran (8% Areal 6) lokalisiert. Die Gruppe im FIGO Stadium IIA umfasste 14 Patientinnen, bei denen insgesamt 34 SLN gefunden wurden. Von diesen 34 SLN war 1 paraaortal (3% Areal 1), 6 iliakal kommun (18% Areal 2), 1 iliakal extern (3% Areal 3), 21 interiliakal (62% Areal 4), 2 iliakal intern (6% Areal 5) und 3 parametran (9% Areal 6) lokalisiert. 18 Patientinnen wurden als FIGO IIB eingestuft. Bei diesen Patientinnen wurden 47 SLN detektiert. Diese 47 SLN waren nur pelvin lokalisiert: 2 iliakal extern (4% Areal 3), 39 interiliakal (83% Areal 4), 6 iliakal intern (13% Areal 5). Es wurden keine parametranen SLN gefunden. Die Tumorstadien III und IV (n=3) wurden wegen der geringen Fallzahl zusammen ausgewertet. Bei diesen Patientinnen wurden 8 SLN detektiert, von denen einer an der A. iliaca interna links (12%), und die verbleibenden interiliakal beidseits (87%) lokalisiert waren. Analysiert man die SLN Verteilung in Beziehung zum Tumorstadium, so findet sich ebenfalls die Mehrzahl der SLN in der interiliakalen Region (FIGO IA 76%, IB 67%, IIA 62%, IIB 83% und III/IV 87%). Andere Lokalisationen kommen mit maximal 18% deutlich seltener vor. Bemerkenswert ist die Tatsache von 2,5% SLN paraaortal im Stadium IA.

Patientinnen mit histologisch gesichertem Zervixkarzinom in den Stadien IA, IB, IIA und IIB haben in 0-8%, 0-17%, 12-27% bzw. 25-39% Lymphknotenmetastasen.

Versuche, die Lymphbahnen der Zervix uteri darzustellen, gehen bis in das 19. Jahrhundert zurück. Mit der Einführung des Sentinelkonzeptes in die operative Onkologie und der Möglichkeit der sicheren laparoskopischen Exstirpation der pelvinen und paraaortalen Lymphknoten eröffnete sich auch die Möglichkeit, beim Zervixkarzinom sowohl offen chirurgisch als auch laparoskopisch die Sentineldetektion anzuwenden. Nach Überwindung technischer und applikationsbedingter Probleme werden für die Sentineltechnik beim frühen Zervixkarzinom Detektionsraten von 80-100% und Raten von falsch negativen Befunden von 0-16% berichtet. Dabei kommen sowohl Farbstoffe (Lymphazurin, Patentblau) als auch Technetium-markierte Trägersubstanzen oder die Kombination zur Anwendung. In der vorliegenden Arbeit wurden sowohl die Markierung mit Blaufarbstoffen (51%), mit Technetium (7,3%) als auch die Kombination beider Verfahren (41,7%) angewendet. Die von anderen Autoren geäußerte Meinung, dass mit der Kombination von Tc und Farbstoff mehr SLN pro Patient gegenüber der alleinigen Anwendung von Patentblau oder Technetium detektiert werden, kann durch die vorliegende Arbeit bestätigt werden. Die Ursache dieses Phänomens ist unklar.

In unserem Patientenkollektiv wurden SLN unilateral in 46% und bilateral in 54% detektiert. Die Literaturangaben hierzu zeigen eine breite Streuung von vorwiegend unilateraler Ausbreitung bis zu überwiegend bilateralen Auftreten von SLN. Deshalb sollte die Empfehlung gelten, auch diejenige pelvine Seite komplett zu lymphonodektomieren, die keinen SLN aufweist.

2.4. Uterusnekrose nach Radiochemotherapie lokal fortgeschrittener Zervixkarzinome. (Originalarbeit 4)

Die platinbasierte Radiochemotherapie stellt die Standardtherapie für Patientinnen mit lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinomen dar. Fünf randomisierte Studien konnten für die simultane cisplatinbasierte Radiochemotherapie einen 10-15%igen Vorteil bezüglich der lokalen Kontrolle, des erkrankungsfreien bzw. Gesamtüberlebens verglichen mit der alleinigen Radiatio nachweisen. Die kombinierte Radiochemotherapie kann mit akzeptabler Toxizität durchgeführt werden. Gastrointestinale und urogenitale Akut- und Spätnebenwirkungen sind gut dokumentiert und korrelieren mit der Gesamtdosis, Fraktionierung und der Dosisbelastung kritischer Volumina bzw. Subvolumina. Verglichen mit der 2D-Strahlentherapie kann durch die Anwendung von 3D-Techniken die Dünndarmlastung deutlich reduziert werden. Die zunehmende Anwendung moderner Strahlentherapietechniken wie der intensitätsmodulierten Strahlentherapie (IMRT) trägt zu einer weiteren Reduzierung der Belastung von Darm und Blase bei. Davon wird eine Verringerung der Rate gravierender Spätkomplikationen erwartet. Die intrakavitäre Brachytherapie stellt einen integralen Bestandteil der Therapie des Zervixkarzinoms dar. Dadurch können lokal hohe biologische Dosen appliziert werden, die für die Tumoreradikation notwendig sind. Die Vaginalnekrose ist die häufigste vaginale Komplikation der Brachytherapie, Uterusnekrosen sind nach Radiochemotherapie bisher nicht beschrieben worden.

In der vorliegenden Arbeit wird über zwei Patientinnen berichtet, die 2004 und 2005 aufgrund eines Zervixkarzinoms nach laparoskopischem paraaortalen und pelvinen Staging kombiniert radiochemotherapiert wurden.

Patient No. 1:

Bei der 52jährigen Patientin wurde ein Plattenepithelkarzinom der Cervix uteri histologisch gesichert. Klinisch handelte es sich um einen FIGO IIB- Befund. Der Tumormarker SCC war mit 13.5 ng/ml erhöht. Die Rektoskopie war unauffällig. Zystoskopisch wurde eine Blaseninfiltration vermutet, die histologisch nicht bestätigt werden konnte. Das laparoskopische Staging erfolgte im Sinne einer bilateralen infrarenalen paraaortalen und pelvinen Lymphadenektomie inklusive Debulking,

Dissektion und Biopsie des Septum vesicocervicale und Douglaslavage und Sampling der skalenen Lymphknoten.

In 3 von 10 pelvinen und in einem von 24 paraaortalen Lymphknoten konnte ein Tumorbefall nachgewiesen werden. Die Skalenuslymphknoten wiesen keinen Befall auf. Eine intraabdominale Tumorausbreitung konnte ausgeschlossen werden. Es erfolgte eine platinbasierte simultane Radiochemotherapie unter Einschluß der Primärtumorregion und der pelvinen Lymphabflußwege konventionell fraktioniert bis 45 Gy. Nach Verkleinerung des Zielvolumens wurde ein perkutaner Boost unter Einschluß der Primärtumorregion bis 59,4 Gy appliziert. Im Anschluß daran erfolgte die Strahlentherapie der paraaortalen Lymphabflußwege mit fünf wöchentlichen Einzeldosen von je 1,5 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 45 Gy. Wegen einer vaginalen Blutung erfolgte vor Einleitung der perkutanen Strahlentherapie eine einmalige Afterladingtherapie, bei der 10 Gy Oberflächendosis auf eine Länge von 1,2 cm zur Blutstillung appliziert wurden.

Bis auf eine milde Übelkeit bzw. Erbrechen und Diarrhoe wurden keine Akutnebenwirkungen geschildert. Sechs Tage nach Abschluß der Therapie wurde die Patientin bei abdominaler Schmerzsymptomatik und Flüssigkeitsabgang aus der Vagina wieder aufgenommen. Sonographisch wurde eine beidseitige Harnstauungsniere gesehen. Uterus und Blase ließen sich nicht abgrenzen.

Das Serum-Kreatinin und die Leukozyten bewegten sich in der Norm, das C-reaktive Protein (CRP) war deutlich erhöht. Wegen der Bakteriurie wurde eine Antibiotikatherapie begonnen. Die Sigmoidoskopie und Zystoskopie zeigten keinen pathologischen Befund, der SCC-Wert war 3,7 ng/ml. Weitere 15 Tage später stellte sich die Patientin mit Urin- und Stuhlabgang aus der Vagina sowie vaginalen Blutungen vor. Es erfolgte eine Substitution mit Erythrozytenkonzentraten und eine bilaterale Nephrostomie.

Die Patientin wurde supralevatorisch exentriert, es erfolgte eine Ileozökalresektion, eine Ileoascendostomie, eine Cholezystektomie bei Porzellangallenblase, die Ligatur beider Ureteren, die Resektion der linken iliakal internen Gefäße und eine Deszendostomie. Intraoperativ ließ sich intraabdominal kein Tumorwachstum nachweisen. Im kleinen Becken zeigte sich eine an der Hinterwand des Uterus fixierte Ileumschlinge, die eine Tumordinfiltration aufwies und die Ursache für die intestinovaginale Fistel war. Nach Mobilisierung der Blase zeigte sich eine Kloake, die die Blase, aber nicht das Rektum einbezog. Die Blase wurde entfernt. Das

Exenterationspräparat und die Ureteren waren tumorfrei. Die Patientin erhielt eine palliative Therapie mit Inteferon (Roferon®) und konnte am 25. postoperativen Tag mit funktionstüchtigem Nephrostoma und Deszendostoma entlassen werden. Zehn Wochen später kam es zu einem raschen Tumorprogreß mit multiplen pulmonalen Metastasen, an denen die Patientin vier Monate nach Exenteration verstarb.

Patientin No.2

Die zweite Patientin, ebenfalls mit histologisch gesichertem Plattenepithelkarzinom der Zervix mit Ausdehnung in das untere Vaginaldrittel und das linke Parametrium, war zum Zeitpunkt der Diagnose 44 Jahre alt (BMI 23,6). Irreguläre und Kontakt-Blutungen und eine abdominelle Schmerzsymptomatik führten zur Diagnose.

Die Tumormarker SCC und CA 125 waren nicht erhöht. Das präoperative Staging (Röntgen-Thorax, Sonographie des Abdomen Zystoskopie und Rektoskopie waren unauffällig. In der MRT wurde ein ca. 5x5 cm großer Tumor der Zervix mit Infiltration des linken Parametrium und der Vagina beschrieben. Rechts iliakal wurde ein pathologisch vergrößerter Lymphknoten beschrieben. Das laparoskopische Staging und Debulking wurde in üblicher Technik komplikationslos durchgeführt. Die paraaortalen Lymphknoten waren tumorfrei, pelvin waren zwei Lymphknoten tumorbefallen. Eine Infiltration von Nachbarorganen bzw. intraperitoneale Tumorausbreitung konnte nicht nachgewiesen werden.

Die Radiotherapie erfolgte als perkutane Strahlentherapie, 3D geplant, in Mehrfeldertechnik unter Einschluß der Primärtumorregion und der pelvinen Lymphabflußwege konventionell fraktioniert mit 1,8 Gy bis 36 Gy, dann als AP-PA-Technik mit einem Mittenblock bis 45 Gy für das gesamte Becken bzw. 54 Gy auf das linke Parametrium. Simultan erfolgte die Applikation von 20mg/m² Körperoberfläche Cisplatin am Tag 1-5 der ersten und fünften Therapiewoche.

Die Therapie wurde kombiniert mit 5 Applikationen einer HDR-Ir-192 Brachytherapie unter Erfassung des Tumors und der Ausbreitung in die Vagina mit Einzeldosen von je 5 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 25 Gy. Die maximale Rektumdosis betrug 3,39 Gy, 3,72 Gy und 3,82 Gy für die ersten drei Applikationen und nach Ausblockung der dorsalen Vaginalwand, die nicht tumorinfiltriert war, 2,31 Gy and 2,19 Gy für die vierte und fünfte Applikation. Die kumulative nominelle Belastung des Rektums betrug 60,5 Gy. Die Gesamtbehandlungszeit betrug 52 Tage.

Die Therapie wurde ohne wesentliche Akutreaktionen toleriert. Das Kontroll-MRT sechs Wochen nach Beendigung der Therapie zeigte eine komplette Rückbildung des Tumors. Fünf Monate nach Beendigung der Therapie wurde das MRT wegen anhaltender pelviner Schmerzen wiederholt und als rezidivverdächtig eingestuft. Röntgen Thorax, Sonographie, CT Abdomen und Knochenszintigraphie, Narkoseuntersuchung und die Abrasio enthielten keine Hinweise auf einen Progreß der Erkrankung. Bei unauffälligen Leukozyten war das CRP mit 239 mg/ml erhöht.

Auch bei der laparoskopischen Inspektion zeigte sich kein tumorverdächtiger Befund. Zwischen Blase und Uterusvorderwand war eine große Nekrosehöhle mit direktem Kontakt zur Vagina zu sehen. Es erfolgte eine vaginale Hysterektomie mit beiden Adnexen. Histologisch konnte eine Peritonitis, Nekrose und Abszess des Myometrium, aber kein Rezidiv nachgewiesen werden. Postoperativ entwickelte die Patientin einen Dünndarmileus und erhielt eine Kolostomie des Colon transversum und eine Enterostomie des Ileums und konnte zwei Wochen postoperativ entlassen werden.

2.5. Indkationen für die primäre und sekundäre Exenteration bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenen bzw. persistierenden oder rezidivierenden Zervixkarzinomen (Originalarbeit 5)

Brunschwig publizierte 1948 die erste Fallserie von Exenterationen bei 22 Patientinnen mit einer perioperativen Mortalität von 23%. In den vergangenen 50 Jahren wurden für die operativen Hauptprobleme der Exenteration – das leere Becken sowie die Stuhl – und Harnableitung –Lösungen entwickelt, die den Patientinnen eine akzeptable Lebensqualität ermöglichen. In Kombination mit einer konsequenten Antibiose, einem intensivmedizinischen Monitoring und einer Thrombembolieprophylaxe konnte die perioperative Morbidität in onkologischen Zentren auf 2–10% gesenkt und ein 5-Jahres-Überleben für 20%-60% erreicht werden.

Hinsichtlich der Indikation hat sich ein grundlegender Wandel zur kurativen Exenteration bei Tumorrezidiv oder persistierendem Tumor vollzogen.

Die primäre Exenteration wird heute nur bei tumor – oder therapiebedingten urogenitalen oder intestinogenitalen Fisteln akzeptiert, obwohl diese restriktive Anwendung kaum durch Daten belegt ist. Dies ist umso bemerkenswerter, da die Daten zur primären Radiochemotherapie im Stadium IVA ebenfalls nur rund 50 Patientinnen (3-20% der Patientinnen in den mehrfach erwähnten randomisierten und nichtrandomisierten Studien) umfassen (Tabelle 4). Die onkologischen Ergebnisse dieser Patientinnen sind häufig nicht separat erfaßt worden. Auch die Indikationsstellung zur sekundären Exenteration erfolgt international uneinheitlich. Während einige Autoren nur eine intraperitoneale Tumoraussaat und Fernmetastasen beim Zervixkarzinom als Ausschlusskriterium ansehen, stellen andere die Indikation restriktiv unter Einbeziehung anderer Faktoren wie des Nodalstatus, der Tumorgröße, einer Tumordinfiltration der seitlichen Beckenwand und klinischer Symptome (Beinschwellung, obstruktive Uropathie, neurologische Symptomatik. Auch der Begriff der palliativen Exenteration ist bisher ebenso wenig definiert wie die Indikationen dazu.

Die Mehrzahl der retrospektiven Studien zu Morbidität, Komplikationsraten und onkologischen Ergebnissen nach Exenterationen umfassen inhomogene Patientenkollektive mit verschiedenen gynäkologischen und anderen pelvinen

Malignomen. Lediglich fünf Publikationen fokussieren ausschließlich auf Patientinnen mit Zervixkarzinomen.

In der vorliegenden Arbeit soll, basierend auf den retrospektiven Ergebnissen der primären und sekundären Exenterationen bei Patientinnen mit Zervixkarzinomen und vor dem Hintergrund der Ergebnisse der Radiochemotherapie im Stadium IVA, die Indikationsstellung zur primären und sekundären kurativen bzw. palliativen Exenteration neu erörtert werden.

Zwischen 1998 und 2004 wurden an der Friedrich-Schiller-Universität Jena 55 Patientinnen mit histologisch gesicherten Karzinomen der Cervix uteri exentert. Präoperativ wurden bildgebend Fernmetastasen ausgeschlossen. Alle Patientinnen erhielten ein MRT des Beckens und ein CT des Abdomens zur Einschätzung der lokalen Operabilität. Im interdisziplinären Tumorboard erfolgte die Vorstellung aller Patientinnen vor dem exenterativen Eingriff bzw. nach der Staging-Laparoskopie bei primären Karzinomen. Die möglichen Therapieoptionen einschließlich der zu erwartenden Nebenwirkungen wurden ausführlich mit der Patientin diskutiert. Das Ergebnis der explorativen Laparoskopie bei Patientinnen mit Rezidiv – Zervixkarzinom entschied letztendlich über die Fortsetzung der Operation im Sinne einer Exenteration.

Bei 3/20 der Patientinnen mit primär lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom bestand eine Rektum- und/oder Blasen-Scheiden Fistel. Alle anderen Patientinnen (17/20) hatten im Ergebnis des laparoskopischen Stagings ein Tumorstadium IVA ohne Befall paraaortaler Lymphknoten und ohne intraabdominale Tumorausssaat. Die Patientinnen mit einer sekundären Exenteration waren voroperiert und/oder radiotherapiert (Operation n=4, Radiotherapie n=3, Operation und Radiotherapie n=14) oder hatten eine primäre Radiochemotherapie erhalten (n=8). Jeweils eine Patientin wurde präoperativ radiochemotherapiert, operiert und adjuvant chemotherapiert, erhielt eine Radiatio gefolgt von sequenzieller Chemotherapie, bzw. Radiochemotherapie plus Chemotherapie, Operation plus Radiochemotherapie plus Chemotherapie und Radiatio gefolgt von Operation und Chemotherapie. Damit bestand bei 30 der 35 Patientinnen (86%) keine andere kurative Therapieoption als die Exenteration.

Palliative Exenterationen (n=18) wurden durchgeführt bei Patientinnen, die keine andere Therapieoption mehr hatten und in der Bildgebung (CT, MRT) ein bis an die Beckenwand reichende Tumorf infiltration zeigten, so dass eine R0-Resektion

unwahrscheinlich war. Bei 37 Frauen erfolgte die Exenteration in kurativer Absicht. Die intra- und postoperativen sowie Nachsorgedaten wurden erhoben.

Die univariate Überlebensanalyse und der Vergleich der Prognosefaktoren erfolgte mit der Kaplan-Meier-Analyse. Unterschiede zwischen Überlebenskurven wurden mit dem Log-Rank-Test bewertet. Die Signifikanzschwelle wurde auf den Wert $p=0,05$ festgesetzt. Die multivariate Überlebensanalyse wurde hinsichtlich der Bedeutung der prognostischen Faktoren für die Überlebenszeit mittels Cox-Regression durchgeführt, bei der die jeweils mittels des Log-Rank-Tests als signifikant ausgewiesenen Parameter in die Analyse einbezogen wurden. Frühe (innerhalb von sieben Tagen nach der Operation) und späte postoperative Komplikationen (später als sieben Tage nach der Exenteration), Hospitalisierungsdauer, Bluttransfusionen und Operationsdauer wurden erfaßt.

Das mediane Alter der Patientinnen betrug 49,8 Jahre (28-74 Jahre). 35 Patientinnen wurden wegen rezidivierender bzw. persistierender Erkrankung, 20 primär exentert. Bei 18 Patientinnen erfolgte die Exenteration in palliativer, bei 37 Patientinnen in kurativer Absicht. Histologisch wurden 51 Plattenepithelkarzinome und 4 Adenokarzinome gesichert. Bei 42 Patientinnen wurden negative Resektionränder im Operationspräparat nachgewiesen, bei 13 erfolgte eine R1-Resektion. 19 Patientinnen wiesen befallene Lymphknoten auf, 13 von ihnen mehr als einen tumorinfiltrierten Lymphknoten. Negative Lymphknoten wurden bei 23 Patientinnen beschrieben, bei 13 Patientinnen waren die Lymphknoten im Rahmen der Exenteration nicht entfernt worden. 51 Patientinnen erhielten eine totale, drei eine posteriore und eine Patientin eine anteriore Exenteration (Abbildungen 11-13).

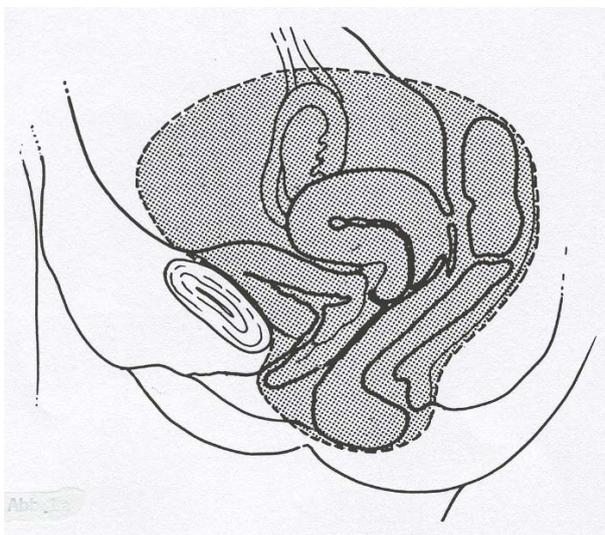


Abbildung 11: Totale Exenteration (Friedberg, 1989)

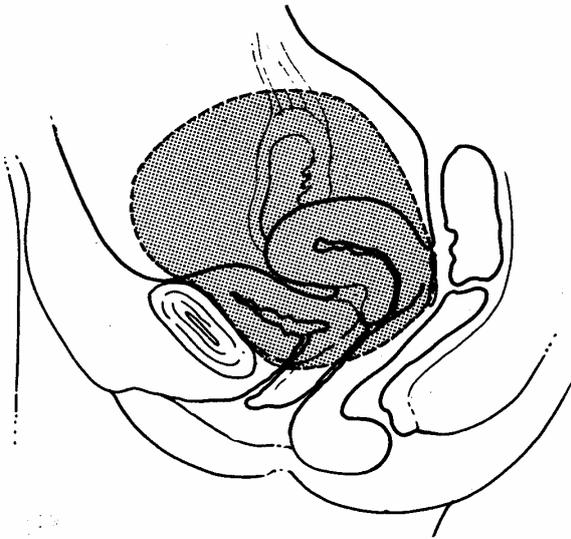


Abbildung 12: Vordere Exenteration (Friedberg, 1989)

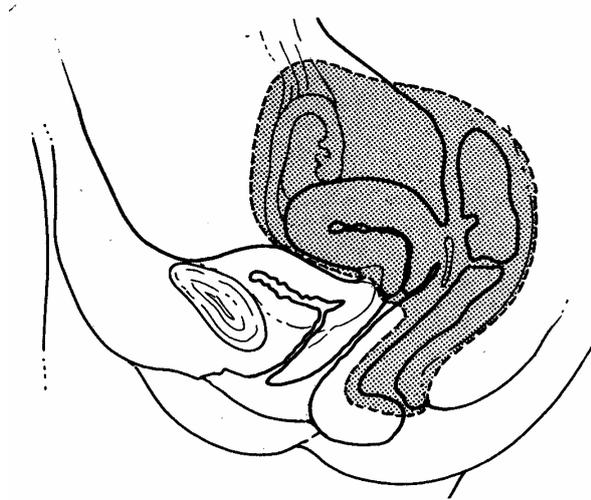


Abbildung 13: Hintere Exenteration (Friedberg, 1989)

Ein ileozökaler Pouch wurde bei 36 Patientinnen, ein Ileum-oder Transversumconduit bei 12 und eine Neoblase bei sechs Patientinnen angelegt (Abbildungen 14 und 15). Vier Patientinnen erhielten keine Rekonstruktion (3x posteriore Exenteration, 1x perkutane Nephrostomie beidseits). Eine kolorektale Anastomose erfolgte bei 46 Patientinnen, 8 Patientinnen erhielten eine Kolostomie, bei einer Patientin erfolgte eine anteriore Exenteration. Die Möglichkeit der Rekonstruktion der Vagina wurde allen Patientinnen angeboten und bei sieben Patientinnen als 180° Kolon-Neovagina durchgeführt.

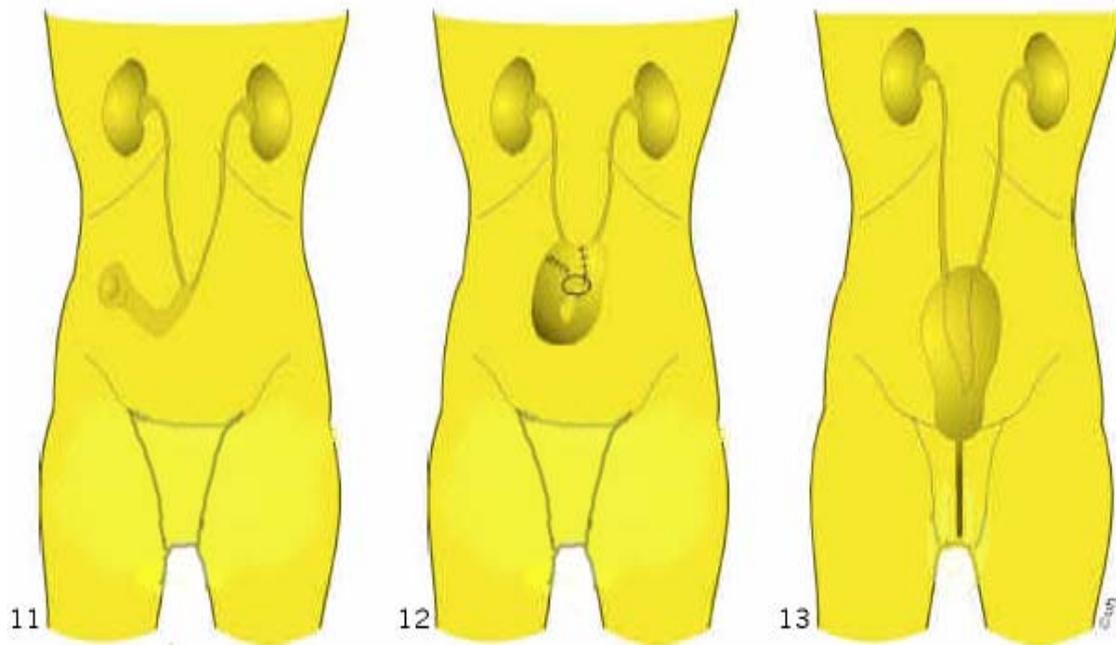


Abbildung 14. Schematische Darstellung der Harnableitung über ein Darmkonduit (links), der Harnableitung über einen kontinenten Darpouch (Mitte), der Harnableitung durch orthotopen Blasenersatz (Hakenberg und Wirth, 1997)

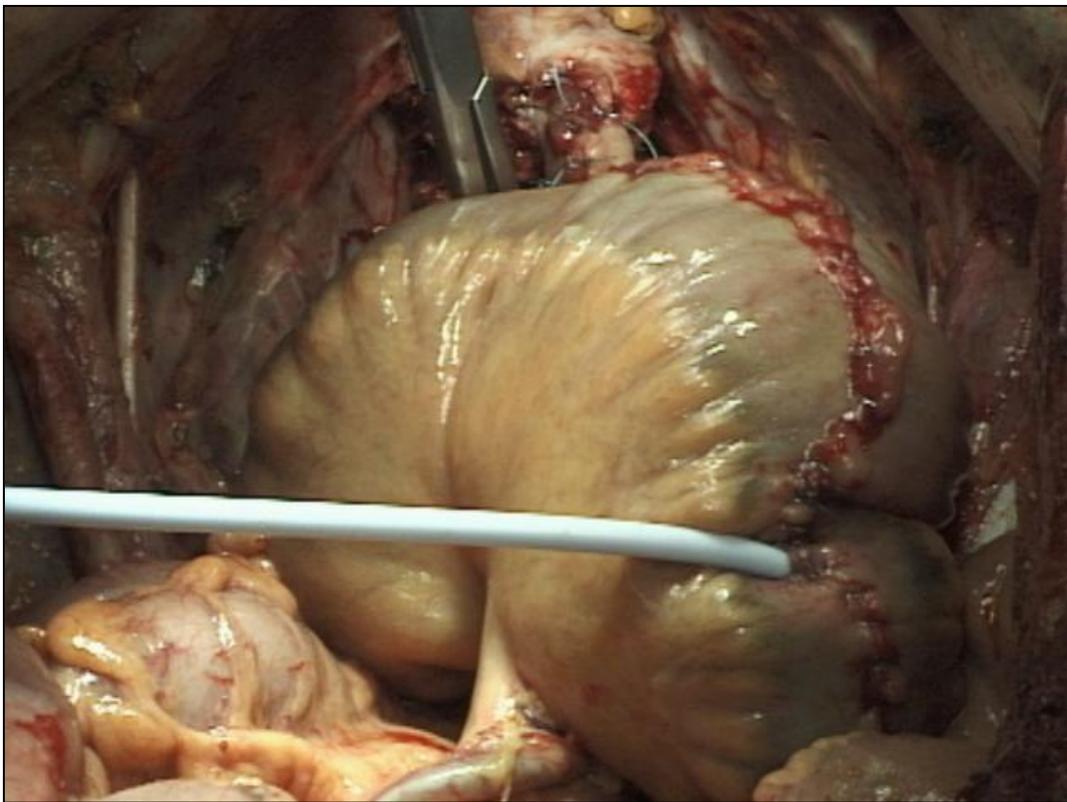


Abbildung 15. Orthotope Neoblase verschlossen und gefüllt.

Die Operationszeit betrug 204 to 635 Minuten (Mittel 451 Minuten). Intraoperativ wurden im Durchschnitt 4,7 Erythrozytenkonzentrate verabreicht. Die mittlere Hospitalisierungszeit betrug 38 Tage. Eine Patientin hatte während der Operation einen massiven Blutverlust, sechs Patientinnen entwickelten frühe postoperative Komplikationen (jeweils eine Blutung, Lungenembolie, tiefe Beinvenenthrombose, Ureterstentdislokation, 2x Anastomosenleckage). Bei den Spätkomplikationen überwogen gastrointestinale Komplikationen (3x Ileus, 7x Anastomosenleckage), gefolgt von vaskulären Komplikationen (4x Blutungen, 2x Durchblutungsstörungen) und Infektionen (je 1x Abszeß, Peritonitis, Sepsis) und neurologischen Komplikationen (Nervus-peroneus-Schwäche, Sensibilitätsstörungen). 22 Patientinnen wurden aufgrund von Komplikationen reoperiert. Drei Patientinnen verstarben innerhalb von 30 Tagen nach Exenteration (Sepsis, Multiorganversagen, Lungenembolie). Damit beträgt die postoperative Mortalitätsrate 5,5%. Die kumulative Ein- und Fünf-Jahres-Überlebensrate beträgt 61,6% und 38,6%. Für Patientinnen nach Exenteration in der Primärtherapie betrug das 5-Jahres-Überleben 52,5, verglichen mit 26,7% für die Patientinnen mit rezidivierender Erkrankung ($p=0.0472$). Frührezidive innerhalb eines Jahres waren mit einem signifikant schlechterem Überleben assoziiert verglichen mit Patientinnen, die ihr Rezidiv zwei Jahre oder später nach Primärtherapie entwickelten (16% versus 28%, $p=0.0105$). Auf das Überleben hatte der Resektionsstatus einen signifikanten Effekt. Das Zwei-Jahres-Überleben betrug nach R0-Resektion 55,2% verglichen mit 10,2% mit positiven Resektionsrändern ($p=0.0057$). Die Patientinnen nach kurativ intendierter Exenteration wiesen verglichen mit den palliativ exentierten Patientinnen eine signifikant bessere Zwei-Jahres-Überlebensrate auf (60% versus 10,5%, $p<0,000$). Alle anderen Faktoren wie Alter, Exenterationstyp, Histologie, Lymphknotentatus, adjuvante Therapie, Darm- oder Blaseninfiltration bzw. eine parametranne Infiltration hatten kein signifikanten Einfluss auf die Prognose.

2.6. Klinische Implikationen der laparoskopischen pelvinen Lymphonodektomie für die adjuvante Strahlentherapie von Patientinnen mit Leistenlymphknoten-Metastasen eines Vulvakarzinoms. (Originalarbeit 6)

Die operative Therapie des Vulvakarzinoms hat in den letzten 25 Jahren zwei bedeutende Änderungen erfahren. Mit der Einführung der Drei-Inzisions-Technik konnte die postoperative Morbidität deutlich gesenkt werden. Durch die Anwendung der Sentineltechnik konnte die Anzahl kompletter inguinaler Lymphonodektomien weiter reduziert werden.

Es existieren jedoch keine einheitlichen Empfehlungen zur adjuvanten Therapie bei histologisch nachgewiesenen inguinalen Lymphknotenmetastasen. Bei mehr als zwei befallenen Leistenlymphknoten konnte durch die adjuvante Radiatio der Beckenregion ein Überlebensvorteil an einem kleinen Patientenkollektiv nachgewiesen. Die Strahlentherapie des Beckens ist jedoch auch mit einer nicht unerheblichen Toxizität bei dem älteren und komorbiden Patientenkollektiv verbunden. Eine klare Definition des Patientenkollektivs, das von der adjuvanten Therapie profitiert, ist deshalb zu fordern.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Indikation zur pelvinen Radiatio anhand der Ergebnisse der laparoskopischen pelvinen Lymphonodektomie bei Patientinnen mit Vulvakarzinom und positiven inguinalen Lymphknoten exakter zu definieren.

Zwischen 1997 und 2004 wurden 12 Patientinnen mit lokal fortgeschrittenen Vulvakarzinomen (n=8) und 4 Patientinnen mit Rezidive (n=4) in den Kliniken für Gynäkologie und Strahlentherapie der Universität Jena und an der Charité in Berlin behandelt. Die Indikationen für die pelvine Lymphonodektomie ergaben sich aus den Tumorstadien: pT2 N1 G2 R0 (n=4); pT2 N1 G3 R0 (n=3) und pT2 N1 G3 R1 (n=1) in der primären Situation und rpT1a rNx G2 R0, rpT1b rNx G1 R0, rpT1b G2 rNx R0 and rpT1b rN1 G2 R0 für die rezidierten Patientinnen. Die Untersuchung der Lymphknoten pelvin und inguinal erfolgte durch die klinische Untersuchung, Sonographie und /oder Computertomographie. Eine Fernmetastasierung wurde vor dem operativen Eingriff mittels Röntgen-Thorax, Abdomensonographie oder Computertomographie bzw. Ganzkörperskelettszintigraphie ausgeschlossen.

Die Festlegung der Ausdehnung des operativen Eingriffs erfolgte nach dem Sentinel-Prinzip. Im Falle positiver Sentinel-Lymphknoten erfolgte eine komplette

oberflächliche und tiefe inguinale Lymphonodektomie. Anschließend erfolgte die laparoskopische pelvine (und paraaortale) Lymphonodektomie. Um einen sicheren Anschluss an die inguinale Lymphonodektomie zu gewährleisten, erfolgte die pelvine Lymphonodektomie entlang der externen iliakalen Gefäße bis unterhalb des Leistenbandes. Zum Abschluss der pelvinen Lymphonodektomie wurde eine Robinsondrainage in die Fossa obturatoria unter laparoskopischer Kontrolle eingelegt. Die Empfehlung zur adjuvanten Radiatio erfolgte nach Vorstellung der Befunde im interdisziplinären Tumorboard. Die Durchführung der Radiatio erfolgte an der für die Patientin nächstliegenden strahlentherapeutischen Einrichtung, wo das Zielvolumen und die Gesamtdosis festgelegt wurden.

Das mittlere Alter der Patientinnen betrug 61,3 (26-83) Jahre, der mittlere Body-Mass-Index 27,1 (20,8–36,6). Die Sonographie der Leistenregion beidseits ergab bei acht Patientinnen einen unauffälligen und bei vier Patientinnen einen suspekten Befund. Im CT der Beckenregion wurde 2x der Verdacht auf positive iliakale und 1x auf befallene inguinale Lymphknoten geäußert. Der Wert des Tumormarkers SCC war bei 6 Patientinnen normal und bei sechs Patientinnen erhöht. Bei allen acht Patientinnen mit primärem Vulvakarzinom erfolgte eine Vulvektomie mit beidseitiger inguinaler Lymphonodektomie. Zusätzlich wurde 4 x eine laparoskopisch pelvine Lymphonodektomie links, 2x eine pelvine Lymphonodektomie rechts und 2x eine beidseitige pelvine Lymphonodektomie durchgeführt. Die Indikation zur beidseitigen iliakalen und obturatoren Lymphonodektomie stellten laparoskopisch verdächtige Lymphknoten kontralateral zur positiven Leistenregion dar. Bei 4 Patientinnen mit Verdacht auf ein Rezidiv im Sinne von Leisten- und/oder Beckenlymphknotenmetastasen des Vulvakarzinoms wurde 3x eine inguinale und pelvine Lymphonodektomie beidseits und 1x eine pelvine und paraaortale Lymphonodektomie durchgeführt.

Positive Leistenlymphknoten fanden sich bei je fünf Patientinnen rechts bzw. links, bei einer Patientin beidseits. Positive pelvine Lymphknoten wurden bei 2 Patientinnen nachgewiesen. Dabei waren bei einer dieser Patientinnen 6/18 Lymphknoten der linken Leiste tumorbefallen, bei der zweiten fanden sich Konglomeratlymphknoten mit Kapseldurchbruch in der rechten Leiste. Im Mittel wurden 11,5 (6-18) inguinale Lymphknoten links und 10,6 (5-23) rechts entfernt. Postoperativ erhielten elf Patientinnen eine adjuvante Strahlentherapie- bei 8 Patientinnen ohne Nachweis von pelvinen Lymphknotenmetastasen als Radiatio des

Tumorbettes und der Leisten. Die Gesamtdosis betrug 50 Gy (n=6), 45 Gy (n=1) und 60 Gy (n=1). Beide Patientinnen mit positiven Beckenlymphknoten erhielten zusätzlich eine Radiatio der pelvinen Lymphabflusswege bis zu einer Gesamtdosis von 50 Gy. Eine Patientin ohne positive pelvine Lymphknoten, aber mit 6/8 positiven rechts inguinalen Lymphknoten erhielt auch eine Radiatio unter Miterfassung des pelvinen Lymphabflusses bis 45 Gy. Bei einer Patientin konnte der CT-morphologische Verdacht auf eine iliakale Lymphknotenmetastasierung im CT histologisch durch die pelvine und paraaortale Lymphonodektomie ausgeschlossen werden. Nach Operation und Radiatio entwickelte sich bei 5 Patientinnen ein persistierendes Lymphödem. Nach einer medianen Nachbeobachtung von 15 (2-29) Monaten sind 10 Patientinnen rezidivfrei. Eine Patientin verstarb am progredienten Tumorleiden (Lungenmetastasen), bei einer anderen Patientin trat ein vulvares Rezidiv auf, dass durch nochmalige Exstirpation komplett reseziert werden konnte.

Die Inzidenz inguinaler Lymphknotenmetastasen beträgt bei Patientinnen mit Vulvakarzinomen 9% - 40%. Tumoren unter 2 cm Durchmesser haben signifikant seltener inguinale Lymphknotenmetastasen (5-9%) im Vergleich zu größeren Tumoren über 2 cm (bis 40%). Das Risiko inguinal positiver Lymphknoten wird beeinflusst durch die Tumordicke, das Grading, Gefäßeinbrüche, Lymphknoteninfiltration von mehr als 50% sowie die Tumorlokalisierung. 15% der Patientinnen mit ipsilateral positiven inguinalen Lymphknoten haben ebenfalls tumorinfiltrierte kontralaterale Lymphknoten, abhängig von der Größe und Lokalisation des Primärtumors. Der Lymphknotenstatus ist ein wichtiger Prognoseparameter. Das Gesamtüberleben fällt von 87% bei negativen Lymphknoten auf 38% bei mehr als 2 positiven Leistenlymphknoten ab. Um eine relevante Aussage über den inguinalen Lymphknotenstatus erheben zu können, sollten 7–10 Lymphknoten exstirpiert werden, wobei nur die Entnahme der oberflächlichen Lymphknoten nicht ausreichend ist. Die in der vorliegenden Arbeit entfernten 10-11 inguinalen Lymphknoten entsprechen daher dem onkologischen Standard. Verschiedene bildgebende Verfahren werden eingesetzt, um den Lymphknotenstatus zu evaluieren.

Die Genauigkeit der Sonographie beträgt zwischen 67% and 89%, die Sensitivität des MRT wird mit 89% und die Genauigkeit um 90% angegeben. Die Sensitivität der Positronenemissionstomographie (PET) beträgt 80%. Die präoperative Sonographie ergab unauffällige Befunde bei 8 der 12 Patientinnen mit histologisch gesicherten

Leistenlymphknotenmetastasen. Drei Patientinnen erhielten zusätzlich eine CT mit einem falsch positiven Befund iliakal, einem falsch positiven Befund pelvin und paraaortal und einem richtig positiven Befund inguinal.

Für Patientinnen mit histologisch gesichertem Leistenlymphknotenmetastasen wird die adjuvante Strahlentherapie der Leistenregion empfohlen. Da mit zunehmender Anzahl an Leistenlymphknotenmetastasen auch die Wahrscheinlichkeit für eine lokoregionäre pelvine Metastasierung steigt, wird bei mehreren Leistenlymphknoten, einer kritischen Tumorgröße >2 cm, einem niedrigem Differenzierungsgrad auch die adjuvante Radiatio der pelvinen Lymphflusswege empfohlen. Die kritische Anzahl befallener Leistenlymphknoten, die eine Indikation zur Radiatio des Beckens darstellen, wird weiterhin kontrovers diskutiert. Hacker und Kollegen berichten über ein erhöhtes Risiko für den Befall der pelvinen Lymphknoten, wenn mindestens drei Leistenlymphknoten tumorinfiltriert waren. In der erwähnten Arbeit betrug die Prävalenz für Beckenlymphknotenmetastasen 3%, wenn weniger als drei und 33%, wenn mehr als drei Leistenlymphknotenmetastasen vorhanden waren. Dieses Unterscheidungsmerkmal korrelierte mit dem Auftreten von Fernmetastasen bei 4% bzw. 66% der Patientinnen.

Eine randomisierte Studie kam im Vergleich der primären Radiatio versus operativer inguinaler Lymphonodektomie zu besseren onkologischen Ergebnissen für die operative Therapie. Die Studie ist kritisiert worden, da das Zielvolumen durch die gewählte Technik und Strahlenenergie suboptimal erfasst wurde. Bei Verwendung adäquater Techniken erzielt die Strahlentherapie bezüglich der lokalen Kontrolle und des Überlebens vergleichbare Ergebnisse mit der Operation. Homesley et al. konnten einen Überlebensvorteil nachweisen, wenn sich bei zwei oder mehr befallenen bzw. exulzerierten Leistenlymphknoten eine adjuvante Radiatio auch der pelvinen Lymphabflusswege anschloss. Andere Autoren empfehlen die pelvine Radiatio für alle Patientinnen mit makroskopischen Lymphknotenmetastasen in der Leiste bzw. Mikrometastasen in mehreren Leistenlymphknoten. Auch für die Rezidivsituation existieren keine klaren Empfehlungen für die klinische Praxis. Der Analyse der vorgestellten Daten ist zu entnehmen, dass Patientinnen mit Vulvakarzinomen von einer laparoskopischen Evaluation und histologischen Untersuchung der pelvinen Lymphknoten profitieren. Bei lediglich zwei der zwölf vorgestellten Patientinnen lagen pelvine Lymphknotenmetastasen vor. Beide Patientinnen wiesen inguinale Lymphknotenmetastasen auf. Bei vier weiteren

Patientinnen konnten trotz zwei oder mehr positiven inguinalen Lymphknoten keine pelvinen Metastasen nachgewiesen werden. Bei zehn Patientinnen konnte auf die adjuvante Radiatio verzichtet und unnötige Toxizität vermieden werden.

2.7. Die Rolle der Laparoskopie in der stadiengerechten Behandlung des Endometriumkarzinoms.

(Originalarbeit 7)

Das Endometriumkarzinom ist die häufigste maligne Erkrankung des inneren Genitale der Frau. Allgemein gilt das Endometriumkarzinom operativ als gut zu therapieren mit einer hohen Heilungsrate. Die Zahlen des Annual Reports 2001 ergeben jedoch für das Stadium Ia-c (chirurgisch) nur eine 5-Jahresüberlebensrate von 81-90% an. Bezieht man alle Stadien ein, so liegt das 5-Jahres-Überleben nur bei 76,5% und damit im Bereich des Mammakarzinoms.

Seit 1988 wird das Endometriumkarzinom entsprechend dem chirurgischen Befund eingeteilt. Auch in Stadium I können schon in 10% pelvine Lymphknotenmetastasen (sogar in 5% der G1 T1a Tumoren) und paraaortale Skip-Metastasen in 2% gefunden werden. Hauptproblem ist bei Patientinnen mit Endometriumkarzinom die internistische Komorbidität (Adipositas, Hypertonie, Diabetes mellitus, koronare Herzkrankheit) der Patientinnen, die sowohl die Operationsfähigkeit als auch den Umfang der Operationen limitieren können. Die Einführung der laparoskopischen pelvinen und paraaortalen Lymphonodektomie in die gynäkologische Onkologie 1989 und 1992 durch Querleu und Netzhat eröffnete auch beim Endometriumkarzinom die Möglichkeit der laparoskopischen Therapie. Inzwischen liegen die Ergebnisse von insgesamt ca. 1500 laparoskopischen Operationen beim Endometriumkarzinom vor. Gemäß den Leitlinien der AGO (Februar 2002, letzte Überarbeitung März 2004) stellt die Standardtherapie des Endometriumkarzinoms im Stadium I die abdominale Hysterektomie mit beiden Adnexen, ggf. mit pelviner Lymphonodektomie, dar. Im Stadium II sollte die erweiterte radikale abdominale Hysterektomie mit Adnktomie beidseits und pelviner, und gegebenenfalls paraaortaler Lymphonodektomie erfolgen. Entsprechend dem histologischen Befund, dem Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen und der Radikalität der Lymphonodektomie wird die Indikation zur adjuvanten Radiatio gestellt.

Die vaginale Hysterektomie mit beidseitiger Adnektomie soll bei Patientinnen mit relevanten internistischen Begleiterkrankungen das Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko durch die Verkürzung der Operationszeit und des Blutverlustes sowie der schnelleren Rekonvaleszenz vermindern. In der jüngsten und größten Untersuchung zur Wertigkeit der vaginalen Hysterektomie beim Endometriumkarzinom wurden 171

Patientinnen, die älter als 70 Jahre waren, im Tumorstadium I – III randomisiert: 128 Patientinnen erhielten eine vaginale Hysterektomie mit beidseitiger Adnektomie, wohingegen 43 Patientinnen nach dem standardisierten abdominalen Verfahren operiert wurden. Bei identischen 10-Jahresüberlebensraten (80% versus 78%) betrug die perioperative Mortalität 0% beim vaginalen Vorgehen, wohingegen sie beim abdominalen Vorgehen 2,3% betrug. Die OP-Zeit beim vaginalen Vorgehen war signifikant kürzer und der Blutverlust geringer im Vergleich zur abdominalen Hysterektomie. Der größte Nachteil der vaginalen Hysterektomie gegenüber der abdominalen besteht in der Unmöglichkeit, eine Lymphonodektomie durchzuführen. Andere Alternativen zur abdominalen Hysterektomie beim Endometriumkarzinom stellen die Minilaparotomie, die Pfannenstiel-Inzision oder die extraperitoneale Lymphonodektomie in Kombination mit der vaginalen Hysterektomie dar. Um den Stellenwert der LAVH in der operativen Therapie des Endometriumkarzinoms im Vergleich zur abdominalen Hysterektomie zu evaluieren, wurde an der Universitätsfrauenklinik Jena von 7/1995 bis 12/2002 eine prospektiv randomisierte Studie durchgeführt.

Die Operation erfolgte in standardisierter Weise. Im Studienzeitraum wurden 277 Patientinnen behandelt. 127 Patientinnen lehnten die Randomisation ab; 28 Patientinnen wurden wegen einer Uterusgröße von mehr als 8 cm ausgeschlossen. Von den verbleibenden 122 Patientinnen wurden 63 Patientinnen per Laparoskopie und 59 Patientinnen via Laparotomie therapiert. Beide Gruppen waren vergleichbar in bezug auf die Patientencharakteristika, die durchgeführten Operationen sowie die adjuvante Therapie. Dagegen fanden sich signifikante Unterschiede bezüglich des Blutverlustes, der Transfusionsrate, der Infusionsdauer und der Rate an Wunddehizensen zu Ungunsten der Laparotomiegruppe.

Nach 44 Monaten Nachbeobachtung zeigt sich für das krankheitsfreie Überleben kein signifikanter Unterschied zwischen der Laparotomie- und Laparoskopiegruppe.

Nachteile des laparoskopischen Zugangs sind die notwendige Lernkurve der Operateure sowie die längere Operationszeit, wenn eine Lymphonodektomie notwendig war. Die laparoskopisch-assistierte Hysterektomie stellt nach eigenen Ergebnissen eine valide Alternative zum abdominalen Zugang dar, vor allem für adipöse Patientinnen mit internistischen Komorbiditäten.

Gerade bei dieser Hochrisikogruppe sind die intra – und postoperativen Komplikationen in der Laparoskopiegruppe signifikant seltener. Insgesamt wurden

bis heute über 20 retro – und prospektive Studien zur laparoskopischen Therapie des frühen Endometriumkarzinoms veröffentlicht, die ca. 1500 Patientinnen umfassen. Übereinstimmend weist die laparoskopische Hysterektomie eine Vielzahl von Vorteilen (geringerer Blutverlust, kürzerer Krankenhausaufenthalt, schnellere Rückkehr zu normaler Aktivität, geringerer Blutverlust, weniger Schmerzmittel, mehr gewonnene Lymphknoten, geringere Komplikationsrate bei gleichem onkologischem Ergebnis) gegenüber dem abdominalen Vorgehen bei identischem onkologischem Ergebnis auf. Die Frage der Häufigkeit von Scheidenstumpfrezidiven nach LAVH, möglicherweise verursacht durch den Einsatz eines Uterusmanipulators, ist noch nicht abschließend geklärt. Dem muß bei der Planung der adjuvanten Strahlentherapie Rechnung getragen werden.

Um die Wertigkeit der laparoskopischen Therapie des Endometriumkarzinoms gegenüber der abdominalen Hysterektomie besser einschätzen zu können, sind die Daten der GOG LAP 2 Studie von großer Bedeutung, die aber noch nicht vorliegen. Was die Indikation zur Operation im Stadium II angeht, so existiert international kein genereller Konsens für die radikale Hysterektomie. Auch die onkologischen Ergebnisse der radikalen Hysterektomie im Stadium II sind nicht einheitlich.