

3. Diskussion

Das Zervixkarzinom ist der einzige gynäkologische Tumor, dessen Stadieneinteilung nach klinischen Kriterien erfolgt. Begründet wird dies mit der Häufigkeit des Tumors in Ländern mit niedrigem Entwicklungsstandard, wo die breite Verfügbarkeit bildgebender Verfahren nicht gewährleistet werden kann. Um die Therapiedaten jedoch international vergleichen zu können, wird an dem klinischen Staging auch im letzten FIGO-Report von 2003 festgehalten. Der wichtigste Prognosefaktor, die lymphogene Metastasierung findet in dem System keine Abbildung. Das klinische Staging führt stadienabhängig zu einer Unterschätzung der Tumorausdehnung, damit zu einer Untertherapie bei einem beträchtlichen Anteil der Patientinnen, aber auch potenziell zu Übertherapien und vermeidbaren adjuvanten Therapien.

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 Tumoraussaat 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. Wir konnten nachweisen, dass die systematische pelvine und paraaortale Lymphonodektomie zu einer Verbesserung der Prognose nodalpositiver Patientinnen führt. Sie verzögert den Beginn der Radiochemotherapie nicht und sollte Grundlage der interdisziplinären Therapieplanung bei allen Patientinnen mit Zervixkarzinomen werden. Die gewonnenen Daten sind die Grundlage einer randomisierten deutschen multizentrischen Therapieoptimierungsstudie, die den Wert des operativen Stagings mit systematischer Lymphonodektomie klären soll (**Originalarbeit 1**).

Das Vorhandensein von Lymphnotenmetastasen ist der wichtigste prognostische Faktor der Patientinnen mit Zervixkarzinom. 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 (**Originalarbeit 2**).

Eine weitere ungeklärte Frage ist die Verteilung der Lymphknotenmetastasen in Abhängigkeit von der Histologie und dem Tumorstadium. In der vorliegenden Arbeit wird eine Klassifikation zur Einteilung der SLN vorgeschlagen, die dem operativen Verlauf der laparoskopischen Lymphonodektomie nach Eröffnung der pararectalen und paravesicalen Fossa entspricht und 11 Areale umfasst: paraaortal, iliacal commun beidseits, iliakal extern beidseits, iliakal intern beidseits (inklusive präsakral), interiliakal beidseits und parametran beidseits. Inguinale SLN, wie bei Chung et al. und Van Dam et al. erstmals beschrieben, konnten in der vorliegenden Studie nicht identifiziert werden.

Unter Verwendung des entwickelten Schemas können über 70% der SLN interiliakal detektiert werden, unter Einbeziehung der externen Lymphknoten sogar mehr als 75%. Dieses Verteilungsmuster wird von der Mehrzahl der Autoren bestätigt. Dies impliziert einerseits, dass die Detektion der SLN primär iliakal extern und interiliakal erfolgen sollte, andererseits aber die parametranen, präsakralen, iliakal internen, iliakal kommunen und paraaortalen Lymphknoten mit bis zu 8% SLN Anteilen in jedem Fall inspiziert werden müssen. Auch können entsprechend dem gefundenen Verteilungsmuster keine Modifikationen der Zielvolumina für die Strahlentherapie empfohlen werden. Adenokarzinome zeigen keinen Unterschied im Verteilungsmuster der SLN im Vergleich zu Plattenepithelkarzinomen. Unabhängig von der Detektionssubstanz wurden die meisten ebenfalls interiliakal gefunden, wobei bei der kombinierten Verwendung von Technetium und Patentblau signifikant mehr SLN paraaortal detektiert werden. Damit wurde eine bereits vermutete Tatsache in der vorliegenden Arbeit erstmals quantitativ bewiesen.

Paraaortale SLN wurden in einer Häufigkeit von 0% bis 9% beschrieben. Erstmals erfolgte in der vorliegenden Studie die Analyse der SLN in Korrelation zum Tumorstadium, wobei ebenfalls unabhängig vom Stadium die Mehrheit der SLN interiliacal und iliacal extern detektiert wird. Erwähnenswert sind die bisher nicht beschriebenen Beobachtungen, dass paraaortale SLN im Stadium IA in 2,5% gefunden werden und im Stadium IIA mehr SLN iliakal kommun detektiert werden können. Dem Vorkommen von parametranen SLN, die in einer Häufigkeit von 0%-15% angegeben werden, kommt somit eine besondere Bedeutung zu, da diese den ersten Lymphknotenstationen entsprechen. In der vorliegenden Studie wurden erstmals die Verteilungsmuster der SLN beim Zervixkarzinom in Abhängigkeit vom histologischen Befund, von der Markierungssubstanz und vom Tumorstadium untersucht. Eine Modifikation der Bestrahlungsvolumina im Sinne einer Beschränkung auf bestimmte Risikoregionen kann auf der Basis der dargelegten Daten nicht empfohlen werden. Ein Konsens zur topographischen Kartierung entnommener SLN wäre hilfreich für den Vergleich weiterer Daten (**Originalarbeit 3**).

Die kombinierte Radiochemotherapie bei Frauen mit lokal fortgeschrittenen bzw. nodalpositiven Zervixkarzinomen ist mit akzeptabler Akut- und Spättoxizität durchführbar. Das Risiko für die Ausbildung urogenitaler Komplikationen wie Ureterstenosen und vesikovaginale Fisteln beträgt ca. 0,7% pro Jahr und zeigt nach 25 Jahren ein konstantes aktuarielles Risiko von 25%. Die gastrointestinale Morbidität korreliert mit dem Dünndarmvolumen, das mit 100% der verschriebenen Dosis belastet wird. Im Gegensatz zu den urogenitalen Komplikationen, ist das Risiko für die Ausbildung von Spätnebenwirkungen in den ersten zwei Jahren nach der Therapie am höchsten. Die Inzidenz für die Entwicklung einer Dünndarmobstruktion beträgt 5%, für die Ausbildung einer Fistel 3% nach 20 Jahren.

Die Dosisverteilung der Brachytherapie, die steilen Dosisgradienten und die großen intraindividuellen Schwankungen der Lage und Füllung der benachbarten Organe sowie der Applikatorlage implizieren ein hohes potentiell Risiko für Spätkomplikationen vor allem an Rektum und Blase. Bei einer Komplikationswahrscheinlichkeit für Spätnebenwirkungen von 5% beträgt die Rektumtoleranz 64 Gy (Brachytherapie und perkutane Strahlentherapie). Das Risiko steigt bei höheren nominellen Dosen, bei mehr als zwei transvaginalen Behandlungen und bei Erhöhung der Dosis pro Behandlung. Die Risikoabschätzung

auf der Grundlage der Referenzpunktdosen birgt sehr große Unsicherheiten. Modelle für die Abschätzung der Komplikationswahrscheinlichkeiten, wie das NTCP-Modell, existieren. Ihre Anwendung auf die Kombination aus perkutaner und intrakavitärer Therapie ist problematisch. Andere Modelle wie das von Dale et al. sind in den klinischen Alltag wegen des erheblichen Aufwandes kaum zu integrieren. Zudem bilden diese Modelle mögliche additive oder synergistische Effekte durch eine simultane Chemotherapie nicht ab. Die Schwankungsbreite der Angaben von gasintestinaler Toxizität Grad 3 und 4 für die simultane platinbasierte Chemotherapie ist mit 6-23% sehr groß. Sie verdoppelt sich im Vergleich zur alleinigen Radiotherapie bei Frauen mit Zervixkarzinom. In der randomisierten Studie von Keys et al. sind bei zwei Patientinnen nicht näher bezeichnete Nekrosen beschrieben worden. Über Uterusnekrosen findet sich in der vorliegenden Literatur kein Hinweis. Nach Analyse des klinischen Verlaufes der beiden Patientinnen, der Strahlentherapiepläne, Dosis-Volumen-Histogramme und Chemotherapieprotokolle fanden sich keine Hinweise auf Besonderheiten bzw. Abweichungen. Die radiogene Nekrose des Uterus stellt eine schwere Komplikation der primären Radiochemotherapie dar. Durch die Implementierung der MRT-basierten Brachytherapieplanung, die Konturierung der Risikoorgane und Generierung von Dosis-Volumen-Histogrammen ist eine validere Abschätzung der Komplikationswahrscheinlichkeiten zu erwarten als es durch die Verwendung der ICRU-Referenzpunkte möglich ist. In jedem Fall sollten die Patientinnen auch nach unauffälligem Behandlungsverlauf von einem interdisziplinären Team engmaschig nachgesorgt werden. Unklare abdominale Symptomatik, unklare bildgebende Befunde ggf. in Verbindung mit erhöhtem CRP sollten laparoskopisch abgeklärt werden (**Originalarbeit 4**).

Zu der optimalen Therapie des Zervixkarzinoms im Stadium IV lassen sich aus der vorliegenden Literatur keine Empfehlungen ableiten. Zur Verfügung stehen die Exenteration und die kombinierte Radiochemotherapie bzw. die palliative Chemotherapie (Tabelle 4, 5).

Autor	FIGO-Stadium	n	Therapieschema	Ansprechen
Özsaran et al., 2003	IB-IVA (5.1% IB, 71.8% II, 20.5% III, 2.6% IVA)	39	CDDP 40mg/m ² + Radiatio	76.9% CR 20.5% PR 2.6% SD
Berclaz et al., 2002	IIB-IVA (40.9% IIB, 45.5% III, 13.6% IVA)	22	CDDP+FU+Mitomycin C+ Radiatio	59% CR, 23% PR, 9% SD, 9%PD 10-JÜR 45%
Morris et al., 1999	IIB-IVA (3% IVA)	403	CDDP+FU+ Radiatio	73% 5-JÜR
Souhami et al., 1993	IIA-IVA (40% II, 54% III, 6% IVA)	50	CDDP 30 mg/m ² + Radiatio	88% CR, 65% ÜLR (44 Monate)
Heaton et al., 1990	II-IV, Rezidive (13.8% II, 34.5% III, 20.7% IV, 31% Rezidive)	29	CDDP 60 mg/m ² + Radiatio 5-FU 600 mg/m ² + hyperfraktionierte Radiatio	66% CR, 34% PR 5-JÜR 38%

CR= complete response/ PR= partial response/ SD= stable disease/ PD= progressive disease, CDDP=Cisplatin, FU-5-Fluouracil), ÜLR Überlebensrate, 5-JÜR- 5-Jahres-Überlebensrate.

Tabelle 4. Ergebnisse der primären Radiochemotherapie im Stadium IV.

Exenterationen sind ausgedehnte Operationen, die mit Operationszeiten zwischen 5 und 14 Stunden, einem durchschnittlichen Blutverlust von 2300 bis 4000 ml und einem Krankenhausaufenthalt von 19 bis 37 Tagen verbunden sind. Trotz moderner Operationstechniken und verbessertem perioperativem Monitoring beträgt die Mortalität diese Eingriffes in Zentren 2 – 14% und die perioperative Morbidität zwischen 33% bis 75%. Die in dieser retrospektiven Studie vorgestellten operativen Daten entsprechen dahingehend den Angaben in der Literatur.

Auch im Stadium IB- IIA bzw. II und III entwickeln 10-15% der Patientinnen nach radikaler Hysterektomie und 20-50% der Patientinnen nach primärer Radiatio im Stadium II und III Rezidive, die bis zu 60% im kleinen Becken lokalisiert ist. Konsens besteht international darüber, dass eine Exenteration als Salvage-Therapie beim zentralen pelvinen Rezidiv und beim persistierenden Karzinom nach primärer Radio(chemo)therapie indiziert ist. Überlebensraten von 16% 60% werden berichtet. Die Vorbedingungen für eine exenterative Chirurgie werden unterschiedlich definiert. Das Alter der Patientinnen stellt in der vorliegenden Analyse ebenso wie in der

Literatur keine Kontraindikation dar. Auch der histologische Typ des Primärtumors, des primäre Tumorstadium und dessen Grading beeinflussen das Überleben nicht. Das Zeitintervall zwischen Primärtherapie und Auftreten des Rezidivs wird prognostisch unterschiedlich bewertet. Die vorliegende Studie kann diesen prognostischen Faktor bestätigen. Auch die Größe eines Rezidivs wird in ihrer Wertigkeit unterschiedlich beurteilt. Während Shingelton et al. und Höckel et al. darin einen wichtigen Prognosefaktor sehen, messen Morley et al. und Symmonds et al. dem keine prognostische Bedeutung bei.

Der Nachweis paraaortal positiver Lymphknoten und einer intraabdominalen bzw. peritonealen Aussaat wird übereinstimmend als Kontraindikation zur Durchführung einer Exenteration angesehen. Dies wurde in der vorliegenden Studie durch eine explorative Laparoskopie vor Exenteration ausgeschlossen. Die drei prognostisch wichtigsten Faktoren im Rahmen einer Exenteration sind tumorbefallene pelvine Lymphknoten, eine Tumorfixierung bis zur seitlichen Beckenwand und die tumorfreien Resektionsränder des Operationspräparates. Im berichteten Patientenkollektiv hatte der Lymphknotenbefall in der Subgruppe (n=19) keinen prognostischen Nachteil. In anderen Zentren wird der Lymphknotenbefall als Marker für ein höheres Rezidivrisiko angesehen und als Kontraindikation gegen eine Exenteration definiert. Die Tumorausbreitung bis zur Beckenwand, stellt wegen der dann häufigen positiven Resektionsränder, den wichtigsten prognostischen Faktor für das Langzeitüberleben dar: Numa et al. berichten ein 5-Jahres-Überlebensraten von 51,3%, wenn eine R0 Resektion erreicht wurde und von 0% bei R1 Resektion Dies wird von Berek et al. und Lawhead et al. bestätigt. Auch in dem dargestellten Patientenkollektiv hatte das Erreichen negativer Resektionsränder einen signifikanten Einfluss auf das Überleben. Die Zwei-Jahres-Überlebensrate betrug 55,2 % (R0) versus 10,2% (R+) ($p < 0.006$). Deshalb wird von den meisten Autoren eine sekundäre Exenteration bei Erreichen der Beckenwand abgelehnt. Inwieweit eine neoadjuvante Chemotherapie vor geplanter Exenteration oder eine intraoperative Strahlentherapie (IORT) die Ergebnisse zu verbessern vermag, kann noch nicht beurteilt werden.

Diese genannten Kontraindikationen zur sekundären Exenteration werfen aber die Frage auf, wie eine palliative Exenteration definiert wird und wann sie indiziert ist. Das Vorhandensein von pelvinen Lymphknotenmetastasen, einer Tumorausdehnung bis zur Beckenwand, von tumorbedingten Fisteln, eine therapieresistente

hämorrhagische Zystitis und/oder Proktitis oder tumorspezifische Symptomatik, verbunden mit einer für die Patientin eine nicht akzeptablen Lebensqualität gelten als Indikation für eine palliative Exenteration. Fünf-Jahres-Überlebensraten von 17%-27% werden berichtet. Die vorliegenden Ergebnisse spiegeln diese Unterscheidung wider. Während das Zwei-Jahres-Überleben für die in kurativer Intention exenterierten Patientinnen 60% betrug, so war es 0% für die palliativ intendiert exenterierten Patientinnen ($p < 0,000$). Dies korreliert eng mit dem onkologischen Ergebnis in Korrelation zu tumorfreien Resektionsrändern, weshalb dies zukünftig als Differenzierungskriterium palliativ versus kurativ definiert werden sollte.

Bei erfolgter Vorbestrahlung stellt die alleinige Chemotherapie eine Alternative zur palliativen Exenteration dar. Das mediane Überleben der chemotherapierten Patientinnen wird zwischen 8 – 11 Monaten angegeben. In der Rezidivsituation ist die sekundäre Exenteration (5-Jahres-Überlebensrate 26,8%) der alleinigen, immer palliativen Chemotherapie überlegen (Tabelle 5).

Autor	Jahr	Chemotherapie-Schema	CR (%)	PR (%)	Ansprechraten (%)
Look et al.	1996	Leukovorin, 5-FU	4	4	9
Al Saleh et al.	1997	CDDP, Etoposid			39
Lhomme et al.	2000	Vinorelbine	0	17	17
Chitapanarux et al.	2003	CDDP, Irinotecan	2	18	20
Tinker et al.	2005	CDDP, Paclitaxel	20	20	40
Nagao et al.	2005	Docetaxel, Carboplatin	12	65	77

CR= complete response/ PR= partial response/ CDDP-Cisplatin

Tabelle 5. Ansprechraten auf die alleinige Chemotherapie bei Patientinnen mit Zervixkarzinomen im Stadium IV.

Vor dem Hintergrund, daß 70-90% der Patientinnen nach palliativer Exenteration über eine Symptombesserung und verbesserte Lebensqualität berichten, sollte diese Option mit den Patientinnen diskutiert und unter Berücksichtigung aller Risikofaktoren interdisziplinär getroffen werden. Auf der Basis der zur Verfügung stehenden Daten stellt die primäre Exenteration für Patientinnen mit histologisch (Zystoskopie,

Rektoskopie, operatives Staging) nachgewiesenem Befall der Harnblase und/oder des Rektums bzw. Tumordurchbruch eine Alternative zur primären Radiochemotherapie dar, insbesondere bei ausgebildeter bzw. drohender Fistelbildung. Bei persistierendem oder rezidivierendem Tumor sollte, nach Ausschluss einer intraabdominellen Tumoraussaat und Fernmetastasierung, den betroffenen Frauen eine sekundäre Exenteration angeboten werden. Auch wenn bei der palliativen Exenteration nur in 10% eine längerfristige Remission erzielt werden kann, ist die Lebensqualität häufig gebessert.

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass der systematische Einsatz der Laparoskopie in der gynäkologischen Onkologie Anwendung finden sollte, um Patientinnen im Stadium IVA für die primäre Exenteration mit kurativem Therapieziel zu selektieren. Die vorliegenden Daten zeigen, dass die primäre Exenteration bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenen Tumoren eine realistische Chance auf Langzeitüberleben der Patientinnen bei akzeptabler Lebensqualität bietet. Die unbefriedigende Datenlage zur primären kombinierten Radiochemotherapie im Stadium IVA erlaubt keine Empfehlungen zum alternativen Einsatz dieser Therapiemodalität. Zudem sprechen die Infiltration der Nachbarorgane wegen der drohenden Fistelbildung unter Radiochemotherapie für den Einsatz der Operation. Über adjuvante Therapieoptionen nach Exenteration ist im Einzelfall zu entscheiden.

Die Kenntnis dieser Fakten verlangt eine klare Indikationsstellung zu einem exenterativen Eingriff und die vollständige Aufklärung der Patientinnen über alle damit verbundenen Komplikationen. Die Voraussetzungen für eine sekundäre Exenteration und die entsprechende Patientenselektion werden international jedoch uneinheitlich gehandhabt. Die Überlebensdaten der veröffentlichten retrospektiven Studien umfassen sehr inhomogene Patientinnenkollektive mit Zervixkarzinomen, aber auch anderen gynäkologischen Tumoren. Die Publikationen der Autoren Hatch et al., Inguilla et al., Ketcham et al. und Shingelton et al. beziehen sich zwar auf die alleinige Entität Zervixkarzinom, umfassen aber primäre wie sekundäre, vordere, hintere und totale Exenterationen.

Für Patientinnen mit Zervixkarzinomen im FIGO Stadium IVA kann die Therapie entweder radikal-operativ mit oder ohne adjuvante Radio(chemo)therapie oder kombiniert radiochemotherapeutisch sein. Im FIGO Annual Report 2003, der sich auf die Jahre 1996-1998 bezieht, wird eine 5-Jahresüberlebensrate von 19,5% im FIGO-

Stadium IVA des Zervixkarzinoms angegeben. Dabei ist zu berücksichtigen, daß die Daten in der Ära der alleinigen Radiatio erhoben worden sind und durch die Anwendung einer kombinierten Radiochemotherapie verbessert werden könnten. Die Subkollektive im Stadium IVA in den bekannten randomisierten Studien sind sehr klein. Morris et al. geben für die Gruppe der Patientinnen in den FIGO-Stadien III und IVA eine erwartete 5-Jahres-Überlebensrate von 63% für die platinhaltige kombinierte Radiochemotherapie an, wobei nur 3% des Patientinnen des Studienkollektivs initial im Stadium IVA waren. Berclaz et al. berichten eine 10-Jahres-Überlebensrate von 45%, auch hier befanden sich nur 13,6% der Patientinnen initial im Stadium IVA (Tabelle 4). Heaton et al., die 20,7% primär in Stadium IVA eingestuft hatten, geben eine 5-Jahres-Überlebensrate von 38% an (Tabelle 4). Randomisierte Daten zur Exenteration versus kombinierte Radiochemotherapie existieren nicht.

Die in der vorliegenden Studie erreichte 5-Jahres-Überlebensrate für primär exentrierte Patientinnen von 52,5% bestätigt die Ergebnisse von Ketcham et al. und Numa et al. Damit ist die unkritische Indikationsstellung einer Radiochemotherapie für Patientinnen im Stadium IVA nicht gerechtfertigt. Für diese Patientinnen muß interdisziplinär die geeignete Therapiemodalität ausgewählt werden. Dabei sollten die Erwartungen der Patientin an eine Therapie, der körperliche Zustand, die zu erwartende Morbidität der Exenteration bzw. Radiochemotherapie und die Folgen für die Lebensqualität thematisiert und gegeneinander abgewogen werden **(Originalarbeit 5)**.

Patientinnen mit Vulvakarzinomen sind häufig fortgeschrittenen Alters und durch Komorbiditäten belastet. Die operative Therapie des Vulvakarzinoms hat bis heute Weiterentwicklungen erfahren, von denen die Patientinnen bezüglich der Behandlungsmorbidität profitieren. Ungeklärt ist die Frage der optimalen adjuvanten Therapie im Falle befallener Lymphknoten. Die Bestrahlung des Beckens ist mit einer erheblichen Toxizität in diesem Patientenkollektiv assoziiert. Bis heute existieren nur Fallberichte mit kleinen Patientenzahlen zum laparoskopischen Staging bei Patientinnen mit Vulvakarzinomen und positiven Leistenlymphknoten. Die im Vordergrund stehende und die Patientinnen erheblich belastende Nebenwirkung nach inguinaler und /oder pelviner Lymphonodektomie ist das Lymphödem. Die Prävalenz dafür wird zwischen 13-100% angegeben. Dieses Problem kann verstärkt werden durch Wundheilungsstörungen und Infektion. Die Inzidenz des Lymphödems

ist nach radikaler Operation und Strahlentherapie erhöht. Untersuchungen bei Patientinnen mit Zervixkarzinomen haben gezeigt, dass die Verkleinerung der Zielvolumina nicht zu einer Absenkung des Lymphödemrisikos führt. Nur der Verzicht auf die adjuvante Therapie bei Patientinnen, die davon nicht profitieren, kann zu einer Absenkung der therapiebedingten Toxizität beitragen. Die Lymphödemrate von 42% in der vorliegenden Arbeit deckt sich mit der entsprechenden Literatur.

Diese Serie an einem kleinen Patientenkollektiv demonstriert, dass das laparoskopische Staging dazu beitragen kann, bei Patientinnen ohne pelvine Lymphknotenmetastasen auf die adjuvante Strahlentherapie verzichten zu können und ihnen so unnötige Toxizität zu ersparen. Diese vorläufige Aussage muss prospektiv an einem größeren Patientenkollektiv evaluiert werden (**Originalarbeit 6**).

Der Stellenwert der Lymphonodektomie für die Therapie von Frauen mit Endometriumkarzinom ist nicht endgültig definiert. Das Corpus uteri hat mehrere Lymphabflussbahnen: Vom Fundus uteri über das Ligamentum infundibulopelvicum zu paraaortalen, vom unteren Corpus zu obturatoren und pelvinen und über das Ligamentum rotundum zu inguinalen Lymphknoten. Strittig ist, ob bei der Operation eine Palpation, die Exstirpation vergrößerter Lymphknoten im Sinne eines Samplings oder eine komplette Lymphonodektomie notwendig sind und welche Höhe der Lymphonodektomie paraaortal anzustreben ist (iliakal kommun, inframesenterisch oder infrarenal). Nach Angaben des Annual Report 2001 finden sich im Stadium pT1c G3 bereits in 31% pelvine und in 12 % paraaortale Lymphknotenmetastasen. Insbesondere bei nachgewiesenen pelvinen Lymphknotenmetastasen, zervikaler Infiltration des Tumors und schlechtem Grading treten vermehrt paraaortale Lymphknotenmetastasen und Rezidive auf. Der lymphangische Befall stellt einen wichtigen Prognosefaktor beim Endometriumkarzinom dar.

In Kombination mit der laparoskopischen Hysterektomie stellt sich die Frage, inwieweit die laparoskopische Lymphonodektomie den Standard der offenen Chirurgie erfüllt. An den Universitätsfrauenkliniken Jena und Berlin wurden insgesamt mehr als 850 pelvine und /oder paraaortale Lymphonodektomien transperitoneal laparoskopisch durchgeführt, von denen 650 retrospektiv analysiert wurden. Die Komplikationsrate innerhalb der Studie lag bei lediglich 8,7%. Davon waren 2,9% intraoperative Komplikationen und 5,8% postoperative Komplikationen. Untersucht man nur die 111 Patientinnen mit Endometriumkarzinom, die im Rahmen dieser

Studie laparoskopisch lymphonodektomiert wurden, so lag das mittlere Alter der Patientinnen bei 63 Jahren (36–85 Jahre), der BMI bei 29,2 (17,2–49,7). Die mittlere Gesamtzahl der entfernten Lymphknoten lag bei 20,6 (2- 55), die der paraaortalen Lymphknoten bei 9,6 (1-32), die der pelvinen Lymphknoten bei 15,3 (3 – 37). Die mittlere OP-Zeit für die paraaortale Lymphonodektomie betrug 63 Minuten (16-130 Minuten), für die pelvinen Lymphknoten 54 Minuten (17-129 Minuten). Die Daten sind vergleichbar mit der Literatur.

In drei großen prospektiv randomisierten Studien und mehreren retrospektiven Analysen wurde der Stellenwert der adjuvanten Radiatio bei Patientinnen mit Endometriumkarzinom untersucht. In allen Arbeiten konnte gezeigt werden, dass das Gesamtüberleben nach adjuvanter perkutaner Strahlentherapie nicht signifikant verbessert war, jedoch die lokale Kontrolle. Die Komplikationsrate war im Strahlentherapiearm signifikant höher. Unterschiedlich wurde in allen Studien die Lymphonodektomie gehandhabt: Während bei Aalders et al. und in der PORTEC-Studie keine Lymphonodektomie durchgeführt wurde, erfolgte in der GOG 99 Studie die pelvine/paraaortale Lymphonodektomie, auf deren Bedeutung in der Auswertung der Studie aber weiter nicht eingegangen wird. In den Untersuchungen von Straughn et al. und Fanning et al. erfolgten eine pelvine und paraaortale Lymphonodektomie, in der COSA-NZ-UK-Studie nur eine pelvine Lymphonodektomie und bei Larson et al. die pelvine und paraaortale Lymphonodektomie bei Hochrisiko-Patientinnen. Eine Aussage über den Einfluss der Lymphonodektomie kann anhand dieser Studien jedoch nicht getroffen werden.

Die Aussagen der drei randomisierten Studien ist weiterhin dadurch limitiert, dass die PORTEC-Studie explizit Patientinnen mit G3-Tumoren und mehr als 50% Myometriuminfiltration ausschloss. Auch die GOG-99 Studie enthielt sehr viele Patientinnen mit niedrigem Risiko. Das 4-Jahres-Überleben betrug 86% für Patientinnen ohne und 92% für die Patientinnen nach adjuvanter Radiatio ($p > 0.5$).

In der GOG-99 Studie wurden für Patientinnen mit FIGO IB-II Endometriumkarzinomen zusätzliche Risikofaktoren definiert:

- lymphovaskuläre Invasion;
- Tumorinvasion in das äußere Myometriumdrittel;
- Grading 3.

Liegen ein oder mehrere Risikofaktoren vor, so wird auch ab Stadium IB eine perkutane Strahlentherapie empfohlen.

Eine Änderung dieser Empfehlungen könnte auf der Basis der Lymphonodektomie erfolgen. Die Daten nach Lymphonodektomie zeigen, dass im Stadium I,II mit histologisch gesicherten negativen pelvinen Lymphknoten auch bei Vorliegen von zusätzlichen negativen Prognosekriterien (G3, >50% Myometriuminfiltration) die „Vaginalprophylaxe“ mittels Afterloading eine suffiziente adjuvante Therapie darstellen könnte. Der Verzicht auf die perkutane Strahlentherapie bei sorgfältig selektierten Patientinnen nach Lymphonodektomie könnte die Morbidität der Therapie erheblich minimieren. Die notwendige Anzahl der zu entfernenden Lymphknoten muss definiert werden.

In den letzten Jahren wurde auch die Anwendbarkeit des Sentinelkonzepts bei Frauen mit Endometriumkarzinom diskutiert. Zwischen 1996 und 2005 erschienen 11 Studien, die ca. 250 Patientinnen umfassen. Die Detektionsraten werden zwischen 0% - 100% angegeben. Unklar sind der optimale Injektionsort, die Injektionsmenge und -substanz sowie die Zeitspanne zwischen Applikation und Detektion. Insgesamt ist das Sentinelkonzept beim Endometriumkarzinom jedoch noch als experimentell anzusehen.

Die Kenntnis der Häufigkeit von pelvinen und paraaortalen Lymphknotenmetastasen stellt, in Analogie zum Zervixkarzinom, die Frage nach einem möglichen therapeutischen Effekt (neben dem Upstaging) der Lymphonodektomie. Kilgore et al., Mariani et al. und Mc Meeken et al. konnten signifikante Verbesserungen des Gesamtüberlebens sowohl in Low-Risk-, als auch in High-Risk Situationen nach kompletter pelviner und /oder paraaortaler Lymphonodektomie nachweisen. Die optimale Anzahl zu entfernender Lymphknoten lässt sich aus der aktuellen Therapie nicht ableiten. Argumente gegen eine komplette pelvine und paraaortale Lymphonodektomie ist die eingeschränkte Durchführbarkeit bei Patientinnen mit einem Body-Mass-Index >40 und die Tatsache, dass die Komplikationsrate nach längerer Operationszeit und bei Durchführung der paraaortalen Lymphonodektomie signifikant ansteigt.

Mit der laparoskopisch assistierten oder total laparoskopischen Hysterektomie kann das Endometriumkarzinom im Stadium I onkologisch sicher therapiert werden. Vor allem polymorbide Patientinnen profitieren signifikant vom laparoskopischen Vorgehen. Da die laparoskopische Lymphonodektomie ebenfalls den onkologischen Standard der offenen Chirurgie erfüllt, stellt die laparoskopisch assistierte radikale

vaginale Hysterektomie in Kombination mit der transperitonealen Lymphonodektomie im Stadium II eine valide Alternative zur radikalen abdominalen Hysterektomie dar. Die laparoskopische Lymphonodektomie ist nicht nur im Rahmen des Stagings von Patientinnen mit Endometriumkarzinom relevant, sondern stellt potentiell auch einen therapeutischen Gewinn für die Patientinnen dar. Damit sollte die Indikation zur (laparoskopischen) Lymphonodektomie großzügig gestellt werden. Die laparoskopische Darstellung der Lymphabflusswege kann in Zukunft dazu dienen, Patientinnen ohne nachgewiesene Lymphknotenmetastasen und ohne weitere Risikofaktoren auch im Stadium Ic/II die Indikation zur perkutanen adjuvanten Radiatio zurückhaltend zu stellen und Patientinnen mit entsprechende Risikofaktoren (Adipositas, Diabetes) unnötige Toxizität zu ersparen **(Originalarbeit 7)**.