

4. Diskussion

Das Zervixkarzinom ist nach dem Mammakarzinom der zweithäufigste Krebs der Frau. Er stellt 12% aller weiblichen Malignome dar. In Entwicklungsländern ist er aufgrund von fehlender Aufklärung, mangelhafter Vorsorge und schlechteren hygienischen Verhältnissen sogar der häufigste Krebs bei Frauen. Es wird geschätzt, daß zur Zeit weltweit 452 000 Frauen pro Jahr ein invasives Zervixkarzinom entwickeln. Mehr als 243 000 Frauen sterben jährlich aufgrund dieser malignen Erkrankung. Die Inzidenz des Zervixkarzinoms in Deutschland beträgt 15/100 000 Frauen. Eine Zahl, die sich seit Mitte der 70er Jahre halbiert hat. In der gleichen Zeit ist die Mortalität von 7,8 pro 100 000 auf 6,1 pro 100 000 Frauen über die letzten 13 Jahre gesunken. Diese Entwicklung ist eine einzigartige Verbesserung, die vor allem durch das Einführen von gynäkologischer Zytologie bei Vorsorgeuntersuchungen erreicht werden konnte.

Die Therapie des invasiven Zervixkarzinoms steht vorwiegend auf zwei Pfeilern, - Operation und Radiotherapie -, welche beide die gleiche therapeutische Effizienz in der Behandlung der Frühstadien dieser Erkrankung haben. Seit der Monographie von E. Wertheim von 1911 mit dem Titel „Die erweiterte abdominale Operation bei Carcinoma colli uteri (aufgrund von 500 Fällen)“ und eine der ersten therapeutischen Ansätze mit Radium von A. Doederlein im Jahre 1903, wurden beide Methoden ausgedehnt modifiziert und verbessert, wobei vor allem die Komplikationsrate dieser Behandlungsmethoden reduziert werden konnte.

Trotz weiterer Entwicklungen in der operativen Therapie (z.B. radikale pelvine Lymphonodektomie) und neueren radiotherapeutischen Methoden (z.B. Afterloadingverfahren), konnten während der letzten Jahrzehnte keine größeren Fortschritte bei therapeutischen Ergebnissen erzielt werden. In den USA z.B., wo seit 1976 ebenfalls eine signifikante Reduktion von Inzidenz und Mortalität des invasiven Zervixkarzinoms erreicht werden konnte, stagnierte die 1-Jahres- und 5-Jahres-Überlebensrate bei rund 88 und 70%. Verglichen mit der Monotherapie konnte die Kombination von Operation und Radiotherapie, besonders bei Hoch-Risiko-Fällen mit

Lymphknoten-Metastasen, befallenen Parametrien, großer Tumorausbreitung (>4cm), Lymph- oder Blutgefäßinvasion, keine signifikanten Verbesserung der Ergebnisse aufweisen. [KRAUSS, T. et al.; 2001]

Das Ziel dieser Studie ist, anhand der Komplikations-, Rezidiv- und Überlebensrate des vorliegenden Patientenkollektivs in Abhängigkeit verschiedener Faktoren, wie z.B. Alter, TNM-Stadium, Lymphknotenbefall, histologisches Grading, die therapeutischen Ergebnisse bei Zervixkarzinom-Patientinnen des Auguste-Viktoria-Klinikum darzustellen, zu interpretieren und mit der Literatur zu vergleichen.

Im Zeitraum von 1992 bis 2000 wurden 122 Patientinnen mit Zervixkarzinom im Auguste-Viktoria-Klinikum in Berlin einer radikalen abdominalen Hysterektomie nach Wertheim/Meigs mit Lymphonodektomie unterzogen.

In der Literatur wird angegeben, daß das Durchschnittsalter bei Diagnosestellung des Zervixkarzinoms zwischen dem 45. und 55. Lebensjahr liegt [ABRAO, F. S. et al.; 1997; BALTZER, J.; 1999].

Das Durchschnittsalter unseres Patienten-Kollektivs beträgt 50,67 Jahre, entspricht somit den Angaben der Literatur und bestätigt die Tatsache, daß sich der Zeitpunkt der Diagnosestellung in Richtung des postmenopausalen Alters verschoben hat. Zurückzuführen ist dies auf intensivierete Krebsvorsorge vor allem bei jüngeren Patientinnen, welche diese höherfrequentiert nutzen als postmenopausale Frauen.

Der Anteil der reinen Plattenepithelkarzinome beträgt 85%, 10% fällt auf die Adenokarzinome, und in 5% der Fälle, welche in dieser Studie als „sonstige Histologie „ bezeichnet wurden, handelt es sich um Karzinome vom subzylindrischen endozervikalen Ursprung, Mischkarzinome (adenosquamöse Tumore) und Kollisionstumore [BALTZER, J.; 1999; WINTER, R. et al; 2001].

Auch diesbezüglich sind die Daten der vorliegenden Studie mit der Literatur vergleichbar. Der Anteil der Patientinnen mit Plattenepithelkarzinomen beträgt 83,6%. Bei 9,8% lag ein Adenokarzinom vor. 6,6% fällt auf den Karzinom-Typ „sonstige Histologien“.

Die Indikation für die *erweiterte abdominale Hysterektomie nach Wertheim-Meigs* ist

gegeben, wenn ein klinisches Karzinom der Stadien Ib/Ila/IIb vorliegt [BALTZER, J.; 1999]. In dieser Studie befanden sich 52,5% der Patientinnen postoperativ diagnostiziert in den Stadien pT1b1/1b2 und 37,7% in den Stadien pT2a/b. Somit entspricht ein Großteil des Patienten-Kollektivs tatsächlich dem in der Literatur für diese Therapieempfehlung vorgesehenen Tumorstadium.

Die radikale abdominalen Hysterektomie nach Wertheim-Meigs trägt aufgrund ihrer großen Ausdehnung ein relativ hohes Komplikationspotential in sich. Das Auftreten von intra- bzw. postoperativen Komplikationen ist abhängig von mehreren Faktoren, wie Tumorstadium und Metastasierungsverhältnisse, Allgemeinzustand der Patientin, operativer Technik, Radikalität des operativen Vorgehens, Erfahrung des Operateurs und anderen.

Abzugrenzen von den Komplikationsformen bei Laparotomien anderer Indikation sind die, die mehr oder weniger typisch für ihren Zusammenhang mit der radikalen Hysterektomie auftreten. Diese sind Komplikationen an den ableitenden Harnwegen, Darmkomplikationen, Nervenläsionen und neurologische Störungen, intra- und postoperative Blutungen, Lymphozele nach pelviner und paraaortaler Lymphonodektomie. [BECK, L. et al.; 1996] Neben den oben genannten Komplikationsformen wurde in dieser Studie zusätzlich das retroperitoneale Hämatom und allgemeine postoperative Komplikationen wie Infektionen, Thrombose und Embolie berücksichtigt.

Verletzungen der Harnwege treten bei der radikalen Hysterektomie selten auf. Nach den vorliegenden Daten wird die intraoperative Blasenverletzung in 3-5% und die intraoperative Ureterverletzung in 1-2% angegeben. Bei dem Patienten-Kollektiv dieser Studie kam es intraoperativ in einem Fall zu einer Ureterverletzung (0,8%) und in vier Fällen zu Blasenverletzungen (3,3%). Nach L. BECK et al. ist eine Konzentration der Verletzungen auf die fortgeschrittenen Karzinomstadien festzustellen [BECK, L. et al.; 1996]. In der Tat befanden sich drei der vier Patientinnen mit Blasenverletzung im Stadium pT2b mit Lymphknotenbeteiligung, woraus man schlußfolgern kann, daß durch Ausbreitung des Tumors in die Parametrien eine Freipäparation der Blase größere Schwierigkeiten bereitet und die Gefahr der Verletzung birgt.

Vesiko-vaginale Fisteln werden nach radikaler Hysterektomie in 0,5-3% der Fälle beobachtet. Ätiologische Faktoren sind intraoperative Blasenläsionen- insbesondere nach vorangehender Bestrahlung des Operationsgebietes -, Durchblutungsstörungen der Blasenwand durch stärkere präparatorische Ausdünnung und/oder durch Nähte, die zur fokalen Ischämie und Nekrose führen können. Auch eine postoperative Hämatombildung oder entzündliche Veränderung können beteiligt sein [BALTZER, J. et al.; 2000; BECK, L. et al.; 1996]. Bei vier von den in dieser Studie erfaßten Patientinnen entwickelte sich eine Blasen-Scheiden-Fistel. Lediglich eine Patientin hatte intraoperativ eine Blasenläsion erlitten, sodaß die anderen drei Fälle auf die anderen genannten Ursachen zurückzuführen sind.

Uretero-vaginale Fisteln liegen in der Literatur bei einer Häufigkeit von 1-13% (mittleres Häufigkeitsniveau etwa 3%). Man geht im allgemeinen davon aus, daß eine präparatorische Schädigung des Harnleiters der Fistelbildung zugrunde liegt. Durch Entfernung des umliegenden Gewebes kann es zur verminderten Gefäßversorgung, zur Nekrose und infolgedessen zur Fistelbildung kommen. Die Vermeidung von Läsionen, Traumata und eine Kompromittierung der Blutgefäßversorgung der Ureterwand sind somit wesentlich. Man geht auch hier davon aus, daß Ureterfisteln bei operativer Behandlung ausgedehnterer Tumoren und intensiverer Präparation zur Ureter-Freilegung wesentlich häufiger auftreten. [BECK, L. et al.; 1996]

Eine Ureter-Scheiden-Fistel trat in unserem Patienten-Kollektiv in 4 von 122 Fällen auf. Dieses Ergebnis liegt mit 3,3% im in der Literatur angegebenen Rahmen. Zwei der Patientinnen befanden sich in der Tat im Stadium pT2b, also mit Tumordinfiltration ins Parametrium.

Nach Angaben in der Literatur führt eine postoperative Strahlenbehandlung nicht zu einer höheren Fistelrate. Daß sich in dieser Studie von 52 nachbestrahlten Patientinnen lediglich bei zwei Frauen Ureter-Fisteln ausbildeten, kann diese Behauptung bestätigen.

Wie schon erwähnt umfassen prophylaktische Maßnahmen die direkte Schonung des Ureters bei Freilegung und Manipulation und auch die Drainage der Ureterumgebung zur Vermeidung von Hämatomen und Infektionen. Es wird empfohlen kleinere Defekte durch feine atraumatische Nähte zu versorgen, größere

Läsionen oder Quetschungen im unteren Segment jedoch durch Neuimplantation in die Harnblase zu behandeln, wobei eine einwandfrei Technik einen wesentlichen Aspekt der Fistelprävention bildet.

Eine häufiger beobachtete Komplikation nach radikaler Hysterektomie stellt eine Dilatation der Ureteren und der Nierenbecken dar. Als Ursachen kommen Ureterkompressionen durch Schwellungen, Hämatome, Lymphozelen, ureternah gelegte Nähte, nahtbedingte Verziehungen sowie präparationsbedingte Motilitätsstörungen in der postoperativen Frühphase in Betracht, während mit zunehmendem Abstand vom operativen Eingriff rezidivbedingte Stenosen in Erwägung gezogen werden müssen. Diagnostisch kommen die Sonographie und das intravenöse Pyelogramm zum Einsatz. Gelegentlich lassen sich auch Hinweise auf die Ursache der Harnstauung wie z.B. eine Lymphozele oder ein Hämatom gewinnen. Zum Schutz der Nierenfunktion kann bei länger anhaltendem Aufstau ein Ureterkatheter oder Splinteinlage oder eine perkutane Nephrostomieanlage erforderlich sein.

In dieser Studie kam es in 28,7% der Fälle zu einem Ureterstau ohne Unterscheidung des Schweregrades. Hierbei sind jedoch zwei Gruppen zu unterscheiden: Patientinnen mit und ohne präoperativer Einlage von Double-J-Katheter. Von 90 Patientinnen ohne Katheter-Einlage haben 29 einen Ureterstau entwickelt, was einem Prozentsatz von 32,2 entspricht. Bei den 32 Patientinnen mit präoperativer Katheter-Einlage hat sich lediglich in sechs Fällen ein Ureterstau gebildet (18,8%). Es konnte also durch diese präventive Maßnahme ein Rückgang der Stauungskomplikation von ca. 13% verzeichnet werden. Im folgenden Absatz wird die Auswirkung dieser Methode auf die Gesamtheit der Ureter-Komplikationen einschließlich Ureterstau, Läsionen und Ureter-Scheiden-Fisteln beschrieben.

Um Verletzungen oder auch postoperative Komplikationen des Ureters, wie die Ureter-Scheiden-Fistel oder eine Dilatation der Ureteren und der Nierenbecken, zu vermeiden, ist die frühzeitige Identifikation des Verlaufes eine wesentliche Hilfe. Seit 1998 werden im Auguste-Viktoria-Klinikum zur leichteren Identifikation und Darstellung der Harnleiter während einer radikalen Hysterektomie präoperativ Ureteren-Katheter eingelegt. In dieser Studie wurde die Häufigkeit der intra- und postoperativen Ureter-Komplikationen mit bzw. ohne präoperatives Einlegen von

Ureteren-Katheter untersucht. Bei Patientinnen, die ohne Ureteren-Katheter operiert wurden trat in 36% der Fälle ein Komplikation des Ureters auf. Bei Patientinnen mit präoperativ versehenen Ureteren-Katheter lag die Komplikationsrate lediglich bei 19%. Es wird somit offensichtlich, daß eine wesentliche Reduzierung der Ureter-Komplikationen erzielt werden konnte. Daraus läßt sich schließen, daß durch optimalere Darstellung der Ureteren vorsichtiger operiert, das periureterale Gewebe besser geschont, damit dessen nutritive Funktion erhalten werden kann. Damit kann unter Umständen auch die funktionelle postoperative Weitstellung weitgehend vermieden werden.

Eine weitere Komplikation des Harntrakts ist in die Blasenentleerungsstörung. Sie ist bei Verletzung des Plexus pelvici mit 20-80% eine häufige Folge. Maßgeblichen Einfluß besitzt dabei die Ausdehnung der Parametrienresektion und die damit in Verbindung stehende Größe der resezierten Scheidenmanschette. Bei Resektion der Scheidenmanschette über 2 cm werden viel häufiger Störungen der Harnblasenentleerung angetroffen. Es kommt zum Ausfall der parasymphatischen Detrusorinnervation und der sympathischen Blasenhalshals- und Urethroversorgung. Die subjektiven Beschwerden infolge dessen sind verminderter Harndrang in bis zu 60% der Fälle und in bis zu 80% eine erschwerte Spontanmiktion. Aus der Konstellation von vermindertem Harndrang und erschwerter Spontanmiktion kann bei zunehmender Blasenfüllung eine Überlaufinkontinenz resultieren. In 3 bis 12% findet sich eine Dranginkontinenz.

Im Anschluß an die radikale Hysterektomie wird bis zum Eintreten einer restharnfreien Spontanmiktion bevorzugt ein suprapubischer Harnblasenkatheter eingelegt. Ist die Spontanmiktion nach zwei bis drei Wochen nicht wieder möglich, kann eine medikamentöse parasymphathomimetische Therapie durchgeführt werden [BALTZER, J. et al.; 2000; BECK, L. et al.; 1996].

Beim Patientenkollektiv dieser Studie kam es in 23,8% der Fälle zu einer Blasenentleerungsstörung. Verglichen mit den Angaben der Literatur liegt diese Zahl bei der unteren Grenze. Dies spricht für eine relativ schonende Resektion von Scheidenmanschette und Parametrien durch die Operateure.

Obwohl in der Literatur das Auftreten einer postoperativen Streßinkontinenz mit 10 bis 74% angegeben wird, trat sie in diesem Patientenkollektiv mit einer Häufigkeit

von lediglich 2,5% auf.

Harnwegsinfekte treten trotz perioperativer Antibiotikaprophylaxe durch die Anwendung von transurethralen oder suprapubischen Kathetern in 5 bis 10% postoperativ auf. Sie können das Ingangkommen der Blasenfunktion stören und müssen behandelt werden [WINTER, R. et al.; 2002]. Mit einer Häufigkeit von 17,2% bei den Frauen in dieser Studie, liegt das Auftreten des Harnwegsinfekts über den Angaben in der Literatur.

Zu den postoperativen Komplikationen des Lymphdrainagesystems gehören die Lymphzyste sowie das Lymphödem der unteren Extremitäten oder der Vulva. Lymphzysten treten oft erst drei bis vier Wochen nach dem operativen Eingriff mit einer Häufigkeit von 15-48% auf. Als Symptome einer Lymphzyste sind Schmerzen in der betroffenen Region, Fieber, venöse Thrombose und Ureterobstruktion mit Ausbildung einer Hydronephrose zu beobachten. Das Lymphödem tritt meist nach vorheriger oder nachfolgender Strahlentherapie oder als Komplikation einer Lymphzyste auf [BALTZER, J. et al.; 2000].

Lymphzysten wurden bei den in dieser Studie beobachteten Patientinnen in 15,6% der Fälle beschrieben. Dieser Wert liegt an der unteren Grenze der in der Literatur angegebenen Häufigkeit. Seltener, nämlich in 13,1% der Fälle, konnte das Lymphödem beobachtet werden. Betrachtet man das Auftreten der Lymphödeme in Zusammenhang mit postoperativer Strahlentherapie, konnte beobachtet werden, daß bei neun der Patientinnen, bei denen ein Lymphödem auftrat, postoperativ bestrahlt worden war. Bei vier Patientinnen trat ein Lymphödem im Zusammenhang mit einer Lymphozele auf.

Im Sinne einer Prophylaxe wird diskutiert, ob Koagulation der afferenten und efferenten Lymphbahnen, die Vermeidung von Heparinapplikationen distal der Lymphonodektomie und der Verzicht auf die Reperitonealisierung im Becken zu einer Abnahme der Lymphzystenhäufigkeit führen kann. Therapeutisch kommen, in Abhängigkeit von Größe der Zyste und klinischer Symptomatik, die Punktion, transkutane Drainage und operative Revision mit Fensterung der Lymphzyste zur Abdominalhöhle hin in Frage. [BECK, L et al.; 1996]

Eine weitere relativ häufige postoperative Komplikation bei den hier untersuchten Patientinnen ist in 9 Fällen (7,4%) das retroperitoneale Hämatom, welches jedoch in

der Literatur nicht diskutiert wird.

In der Literatur wird das Auftreten von Thrombosen und Lungenembolien mit 1-2% angegeben [WAGGONER, S.; 2003]. Hier kam es in einem Fall zu einer Lungenembolie (0,8%).

Mit 71,3% liegt die Rate der postoperativen Komplikationen nach der klassischen radikalen Hysterektomie mit Lymphonodektomie nach Wertheim/Meigs bei dem Patientenkollektiv dieser Studie relativ hoch. Einzelne Maßnahmen zur Reduktion der verschiedenen Komplikationsformen während der herkömmlichen Operation wurden in den jeweiligen Abschnitten bereits beschrieben. Es wird nun die Komplikationsrate mit neueren Methoden zur Therapie des Zervixkarzinom verglichen und diskutiert. Zu erwähnen wäre diesbezüglich die laparoskopische Lymphadenektomie in Kombination mit der vaginalen radikalen Hysterektomie. Erfahrungen mehrerer Operateure zeigen, daß die endoskopische Technik durch die Vergrößerung und das blutarme Operieren die Erkennung feinsten anatomischer Leitstrukturen ermöglicht. Dadurch kann die vegetative Nervenversorgung der Beckenorgane identifiziert und wichtige parasymphatische Nerven erhalten werden. Dies führt zu einer signifikanten Reduktion der postoperativen Morbidität von Seiten der Harnblase und des Rektums. Der geringere Blutverlust, gute kosmetische Ergebnisse und raschere postoperative Erholung stellen weitere Vorteile dar [SCHNEIDER, A. et al.; 2001; HERTEL, H. et al.; 2003]. Es bleibt jedoch abzuwarten, ob die laparoskopische Lymphadenektomie und die radikale Schauta-Operation langfristig tatsächlich bessere Ergebnisse bringen.

Nach der Primärbehandlung eines Zervixkarzinoms muß etwa jede dritte Patientin mit einem Rezidiv rechnen. In Abhängigkeit der Zusammensetzung des Patientengutes werden Rezidivraten zwischen 22% und 40% angegeben [SCHMIDT-MATTHIESEN, H. et al.; 2002]. Das Risiko, ein Rezidiv zu entwickeln, ist unter anderem abhängig von der Ausdehnung des Primärtumors (Stadium), vom histologischen Typ, vom Grading, vom Lymphknotenstatus und vom primären Therapiemodus. Die Rezidivrate des Patientenkollektivs dieser Studie liegt bei 19,8% und somit unter den Angaben in der vergleichenden Literatur.

Hochsignifikante Zusammenhänge konnten zwischen Rezidivrate und Stadium und

zwischen Rezidivrate und Lymphknotenstatus festgestellt werden.

Laut Angaben in der Literatur ist beim Stadium pT1a1/1a2, je nach Invasionstiefe, in 0,7-6% mit einem Rezidiv zu rechnen. Das Patienten-Kollektiv dieser Studie hat in diesen Stadien keine Rezidive zu verzeichnen.

Das Auftreten eines Rezidivs bei den in den Stadien pT1b1/1b2 befindlichen Patientinnen ist in 12% der Fälle erfolgt, in den Stadien pT2a/b sind in 39% der Fälle Rezidive aufgetreten. Bezogen auf die Rezidivrate des gesamten Patienten-Kollektivs, entfallen 6,6% der Rezidive auf die Stadien pT1b1/1b2 und 13,2% auf die Stadien pT2a/b. Das Risiko, an einem Rezidiv zu erkranken ist in den Stadien pT2a/b also doppelt so hoch als in den Stadien pT1b1/1b2. Die Aussage, daß sich das Tumorstadium zum Zeitpunkt der Ersttherapie als Risikoindikator für das Auftreten eines Tumorrezidivs darstellt [HASENBURG, A. et al.; 2002; SCHMIDT-MATTHIESEN, H. et al.; 2002], ist hiermit bestätigt.

Der Befall pelviner und paraaortaler Lymphknoten ist ein wichtiger Parameter für die Therapieentscheidung und Prognose eines Zervixkarzinoms. Es ist bekannt, daß mit zunehmender Tumorgöße die Häufigkeit von Lymphknotenmetastasen steigt. Somit tritt in höheren Stadien häufiger eine Lymphknotenbeteiligung auf, als in den niedrigeren [BALTZER, J.; 1999; NAKANISHI, T. et al.; 2000; SAMLAL, R.A. et al.; 1998]. Tatsächlich konnte in dem hier untersuchten Patienten-Kollektiv ein hochsignifikanter Unterschied zwischen den Stadien bezüglich der Lymphknotenbeteiligung beobachtet werden. In den Stadien pT1a1/1a2 traten keine, in den Stadien pT1b1/1b2 in 14,1% der Fälle und in den Stadien pT2a/b zu 54,3% Lymphknotenmetastasen auf.

Bei der Untersuchung der Rezidivrate bezüglich des Lymphknotenbefalls zum Zeitpunkt der Diagnose des Primärtumors fällt auf, daß Patientinnen mit Lymphknotenbefall signifikant häufiger, nämlich zu 42%, an einem Rezidiv erkrankt sind als Patientinnen ohne Beteiligung der Lymphknoten (11%). Das Risiko, bei tumorösen Lymphknoten ein Rezidiv zu entwickeln, ist somit etwa viermal höher als ohne Lymphknotenbefall. Lymphknotenmetastasen gelten somit, wie in der Literatur beschrieben, als prognostisch ungünstiger Faktor [BALTZER, J.; 1999; ITO, H. et al.; 1997; RENAUD, M. C. et al.; 2000].

Desweiteren bestehen tendenziell signifikante Zusammenhänge zwischen

Rezidivrate und Histologie, Rezidivrate und Grading und Rezidivrate und postoperative Therapie. Patientinnen mit einem Plattenepithelkarzinom (19%) erkrankten unwesentlich häufiger an einem Rezidiv als Patientinnen mit einem Adenokarzinom (17%). Tumoren, die hier unter „sonstige Histologie“ verzeichnet wurden und hauptsächlich als adenosquamöses Karzinom vorkamen, rezidierten in 38% der Fälle. Das Risiko ist hierbei also um den Faktor 2 erhöht.

Der histologische Differenzierungsgrad des Zervixkarzinom ist von prognostischer Bedeutung. Patientinnen mit einem Grading 1 haben in der hier untersuchten Patientengruppe kein Rezidiv entwickelt. Tumore mit einem Grading 2 rezidierten in 17% und mit Grading 3 in 31% der Fälle. Es besteht also ein 1,8-fach erhöhtes Risiko für eine Rezidivierung bei Grading 3 im Vergleich zum Grading 2.

Die Entscheidung eine postoperative Therapie durchzuführen ist abhängig vom Stadium, Histologie, Lymphknotenstatus, Grading und Resektionsrändern [WINTER, R. et al.; 2001]. Über 90% der Patientinnen mit Lymphknotenbefall erhielten eine postoperative Behandlung, hauptsächlich eine adjuvante Strahlentherapie. 38% ohne Lymphknotenmetastasen, wovon sich etwa die Hälfte in den Stadien pT2a/b befanden, erhielten ebenfalls postoperative Therapiemaßnahmen. Laut Tabelle 20 entwickelten 29% der Patientinnen trotz adjuvanter Therapie ein Rezidiv. Nicht behandelte Patientinnen erkrankten nur zu etwa 10% an einem Rezidiv. Die Überlegung daraufhin war folgende: da der Einsatz einer postoperativen Therapie abhängig von oben genannten Faktoren ist, also meistens bei Patientinnen mit Lymphknotenmetastasen und in fortgeschritteneren Stadien in Frage kommt, wurde die Rezidivrate in Abhängigkeit von Stadium, Lymphknotenbefall und postoperativer Therapie untersucht. Interessanterweise stellte sich auch hierbei heraus, daß in den Stadien pT1b1/1b2 auch die postoperativ unbehandelten Patientinnen eine geringere Rezidivrate aufwiesen als Patientinnen mit postoperativer Behandlung (siehe Tab. 21). Für die Stadien pT2a/b konnten diesbezüglich keine signifikanten Zusammenhänge erstellt werden.

Es stellt sich somit der Verdacht, daß aufgrund der unterschiedlichen Voraussetzungen, die auch zwischen den Tumoren innerhalb eines Stadiums herrschen, und welche zu den verschiedenen Therapieentscheidungen führen, ein Vergleich zwischen den Rezidivraten behandelter und unbehandelter Patientinnen

nicht möglich ist. Ein Differenzieren zwischen Tumorgrößen und Grading innerhalb eines Stadiums wäre zusätzlich notwendig, um die Vergleichbarkeit zu gewährleisten.

Betrachtet man nun die Rezidivrate abhängig vom Lymphknotenstatus und nach postoperativer Therapie, wird deutlich, daß postoperativ unbehandelte Patientinnen mit Lymphknotenmetastasen eine höhere Rezidivrate erzielen als nachbehandelte Patientinnen mit Lymphknotenbefall. Die statistische Analyse hat diesbezüglich jedoch keinen signifikanten Zusammenhang feststellen können.

Ein tendenziell signifikanter Zusammenhang konnte jedoch zwischen der Rezidivrate und dem Einsatz einer postoperativen Therapie bei lymphknotennegativen Frauen berechnet werden. Es zeigt sich eine höhere Rezidivrate bei Patientinnen ohne Lymphknotenbefall mit postoperativer Behandlung (19%) als ohne postoperative Behandlung (6%). Dabei ist jedoch, wie schon oben erwähnt, zu beachten, daß die Tumorgröße, Gefäßeinbrüche und das Grading als prognostische Faktoren hier nicht berücksichtigt werden konnten und in die statistische Auswertung somit nicht eingeflossen sind. Zu erklären wäre dieses unerwartete Ergebnis also mit dem Einfluß nicht untersuchter Faktoren. Man bestrahlte Patientinnen ohne Lymphknotenbefall möglicherweise aufgrund der ungünstigen Tumorgröße, sodaß das Risiko, ein Rezidiv zu entwickeln, schon im Vorhinein erhöht war, was das Ergebnis zu bestätigen scheint.

Über 90% der postoperativ behandelten Patientinnen erhielten eine adjuvante Strahlentherapie, die nach wie vor kontrovers diskutiert wird [WAGGONER, S.; 2003]. Nach WULF & FLENTJE [1999] sollte diese möglichst vermieden werden, da sie im Vergleich zu einer suffizienten Radikaloperation oder primären Radiatio keine besseren Ergebnisse, sondern eine gesteigerte Nebenwirkungsrate bringt. Der Einsatz der adjuvanten Strahlentherapie bei Lymphgefäßbefall oder Lymphknotenbeteiligung ist abhängig von der Zahl der befallenen Lymphknoten. Bei Befall von mehr als drei positiven Lymphknoten wird beispielsweise die adjuvante Radiatio empfohlen.

Andere Studien bestätigen, daß bei negativen oder nur einem befallenen Lymphknoten die postoperative Strahlentherapie nicht eingesetzt werden sollte. Abhängig von den pathologischen Prognose-Parametern wie Tumorgröße,

Lymphknotenmetastasen, Parametrienbefall, Lymphgefäßinvasion sollte individuell das weitere therapeutische Procedere abgewogen und entschieden werden [HASENBURG, A. et al.; 2002; SCHNEIDER, A. et al.; 1999; SCHORGE, J. O. et al; 1997; STRYKER, J. A. et al.; 2000].

Laut Angaben in der Literatur haben Patientinnen mit nachgewiesener Lymphgefäßkarzinose eine deutlich erhöhte Rezidivrate als Patientinnen ohne Lymphangiosis carcinomatosa [BALTZER, J.; 1999; SCHNEIDER, A. et al.; 1999].

Tabelle 16 zeigt eine Rezidivrate von 23% mit und 16% ohne Lymphgefäßeinbruch. Obwohl mit der Literatur eindeutig vergleichbare Ergebnisse dargestellt werden, konnte die statistische Analyse keine signifikanten Zusammenhänge aufweisen.

Bei der Mehrzahl, nämlich 75-80%, der Patientinnen tritt das Rezidiv innerhalb der ersten zwei bis drei Jahre auf und sind in 50-70% auf das Becken beschränkt. [BALTZER, J.; 1999; RENAUD, M. C. et al.; 2000; STAUBER, M. et al.; 2001; WINTER, R. et al; 2001]. In dieser Studie wurde bei 85% der Rezidiv-Patientinnen innerhalb des ersten zwei Jahre ein Wiederauftreten des Tumors diagnostiziert. Der durchschnittliche Zeitraum bis zum Eintritt der Rezidivkrankung beträgt 12,15 Monate. Unter der Bezeichnung Beckenrezidiv werden alle Rezidivlokalisationen im kleinen Becken subsummiert. Dazu gehören Rezidive am Scheidenstumpf (14-28%), zwischen Blasen hinterwand und Rektumvorderwand (zentrales Rezidiv), sowie an der Beckenwand. Unter den Beckenrezidiven werden hinsichtlich unterschiedlicher Prognose und therapeutischer Maßnahmen die zentralen Rezidive von den Beckenwandrezidiven abgegrenzt [SCHMIDT-MATTHIESEN, H. et al.; 2002].

91% der Rezidive dieser Studie waren Beckenrezidive, wobei 48% auf Rezidive des Scheidenstumpfes, 24% auf Beckenwandrezidive, 14% auf Scheidenstumpf kombiniert mit zentralem Rezidiv und 5% auf das zentrale Rezidiv entfallen. Lediglich in 2 Fällen (~9%) kam es zum Rezidiv der paraaortalen Lymphknoten. Bezogen auf das Gesamtkollektiv erkrankten 11% der Patientinnen an einem Scheidenstumpfrezidiv und 5% an einem Beckenwandrezidiv.

Die Wahrscheinlichkeit, das Rezidiv eines invasiven Zervixkarzinoms zu überleben, hängt vom Rezidivort, vom Tumortyp, von der Tumormasse, dem biologischen Verhalten des Karzinoms und dem Modus der Ersttherapie ab [WINTER, R. et al;

2001]. Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt 0%-25% abhängig von der Lokalisation und vorhergehender Bestrahlung. Die Überlebenszeit von Patientinnen mit einem zentralen Beckenrezidiv und Exenteration ist signifikant höher (30-50% 5-Jahres-Überlebensrate) als bei Patientinnen, die nicht operativ behandelt werden können. [GEMIGNANI, M. L. et al.; 2001]. Die Überlebenszeit der Patientinnen dieser Studie ist mit Vorbehalt zu betrachten, da die Daten vieler Rezidivpatientinnen keine fünf Jahre nach Diagnose des Rezidivs verfolgt werden konnten. Der mittlere Nachbeobachtungszeitraum liegt nach Auftreten des Rezidivs bei 23,3 Monaten (Minimum 1, Maximum 136; Median 14; Standardabweichung 36,185). Die Mortalitätsrate bei Rezidivpatientinnen liegt unabhängig von Lokalisation und Therapie bei 81 %. Somit liegt die Überlebensrate bei 19%. Die mittlere Überlebenszeit bei Patientinnen mit Rezidiv liegt bei 26,3 Monaten. Bei Patientinnen, die an dem Rezidiv verstarben, trat der Tod nach 11 Monaten ein.

Beim Rezidiv des Zervixkarzinom gelten als etablierte Therapieverfahren die Operation, die Strahlentherapie und mit Einschränkungen die Chemotherapie. Zentrale Rezidive, z.B. am Scheidenstumpf mit primär operiertem Zervixkarzinom werden einer Bestrahlung zugeführt. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei 5-44%.

Ein zentrales Rezidiv nach primär bestrahltem Zervixkarzinom sollte in der Regel einer Operation unterzogen werden. Die diesbezüglichen Ergebnisse in der Literatur liegen weit auseinander (4-90% 5-Jahres-Überlebensrate).

Die Chemotherapie wird beim nicht mehr operablen und ausbestrahlten Rezidiv im kleinen Becken eingesetzt. Das mediane Überleben wird in der Literatur mit 8,9-12 Monate angegeben [SCHNÜRCH, H.-G. et al.; 1999] .

Ein Drittel der Rezidivpatientinnen dieser Studie wurde palliativ behandelt. Es handelte sich hierbei meist um Patientinnen mit Beckenwandrezidiven oder Rezidiven außerhalb des Beckens und Fernmetastasen. Fünf der sieben Frauen verstarben innerhalb eines Zeitraumes von acht Monaten.

Eine Operation wurde bei sieben Patientinnen durchgeführt. Drei Patientinnen mit Scheidenstumpfrezidiven erhielten zusätzlich zur Operation eine Radiatio. Von ihnen überlebten zwei Patientinnen (67%) über 60 Monate. Von den vier Patientinnen mit alleiniger Operation überlebte lediglich eine Person (25%).

Eine reine Strahlentherapie wurde in sechs Fällen unterschiedlicher Lokalisationen

eingesetzt, wovon eine Patientin über fünf Jahre überlebte (17%).

Die Chemotherapie wurde lediglich bei einer schon vorher chemotherapierten Patientin eingesetzt. Bezüglich dieser Therapie gibt es bei diesem Patienten-Kollektiv keine repräsentativen Fälle und Ergebnisse.

Zusammenfassend kann man sagen, daß Patientinnen, die eine Operation sowie eine Radiatio erhielten, mit 67% die höchste Überlebensrate abhängig von der Rezidivtherapie gegenüber der alleinigen Operation (25%) bzw. Radiatio (17%) aufweist. Aufgrund der relativ kleinen Fallzahlen ist die errechnete Überlebensrate bei Rezidivpatientinnen jedoch nicht repräsentativ.

Diese Ergebnisse lassen vermuten, daß Therapiemodalitäten der Rezidivfälle nicht nach Lehrbuch entschieden werden können, sondern individuell erwogen werden sollten.

Nach einer Studie von HILLE, A. et al. [2003] ist die Radiotherapie als Rezidivbehandlung nach primärer Rezidivoperation eine effektive, potenziell kurative Behandlungsmaßnahme. Die Ergebnisse sind jedoch abhängig von Resektionsrändern, Rezidivlokalisierung und Bestrahlungstechnik. So beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate bei inoperablen Rezidiven oder makroskopischem Resttumor 0%, bei kompletter oder mikroskopisch inkompletter Resektion überlebten 67%. Bezogen auf die Rezidivlokalisierung wurde eine 5-Jahres-Überlebensrate von 42% bei den zentralen Rezidiven und 10% bei Beckenwandinfiltrationen beobachtet. Die Studie besagt auch, daß die Chance, Zervixkarzinomrezidive zu kontrollieren, abhängig von der Tumormasse, der Möglichkeit einer operativen Entfernung und/oder der Möglichkeit eine Brachytherapie durchzuführen ist. Aggressive Therapiemodalitäten wie höhere Gesamtdosen oder simultane Radiochemotherapien seien erforderlich, insbesondere bei Beckenwandrezidiven und makroskopischem Resttumor. [HILLE, A. et al.; 2003]

Die Mortalitätsrate der Patientinnen dieser Studie beträgt 23%. Folgende Faktoren, die diese beeinflussen wurden untersucht: Stadium, Grading, und Rezidivrate.

Ein signifikanter Zusammenhang konnte zwischen Stadium und Mortalität festgestellt werden. Von den 59 Patientinnen mit den Stadien pT1b1/1b2 verstarben 8,5%.

36 Patientinnen befanden sich in den Stadien pT2a/b. Davon verstarben 50%. Zwei

von den neun Patientinnen in den Stadien pT1a1/1a2 verstarben ebenfalls, wobei eine von beiden über 80 Jahre alt war.

Das Risiko an einem Zervixkarzinom in den Stadien pT2a/b zu versterben ist somit etwa sechsmal höher als in den Stadien pT1b1/1b2.

Ein hochsignifikanter Zusammenhang besteht zwischen Mortalität und Rezidivrate. 81% der Patientinnen, die an einem Rezidiv erkrankt waren, verstarben. 19% der Rezidivpatientinnen überlebten.

Acht Patientinnen sind ohne vorheriges Auftreten eines Rezidivs verstorben. Sie erlagen internistischer Erkrankungen aufgrund ihres Alters oder den Folgen des Primärtumors (z.B. bei Vorhandensein von Fernmetastasen).

Dem Grading wird prognostisch große Wichtigkeit beigemessen. Bezüglich der Mortalität konnte ein hochsignifikanter Zusammenhang entdeckt werden. Von den Patientinnen mit einem Grading 3 verstarben 60%, wogegen von den Patientinnen mit einem Grading 2 40% verstarben. Das Risiko der Mortalität ist für ein Grading 3 somit etwa 1,5 mal höher als für ein Grading 2.

Die Zeiträume der evaluierten Nachsorgedaten variieren von Patient zu Patient erheblich. Da viele Patientinnen den nachsorgenden Gynäkologen oder die Klinik wechselten, einige unbekannt verzogen und einige wiederum vor weniger als fünf Jahren operiert wurden, war eine Erhebung der Daten über fünf Jahre nur in etwa 21% der Fälle möglich.