

Operative Therapie des Endometriumkarzinoms

M. Kolben, C. Höß, E. Oberlechner, A. Burges

Die operative Therapie ist als Methode der Wahl anzusehen, wobei die Überlegenheit gegenüber der Strahlentherapie nur durch retrospektive Analysen (Evidenz-Level 2–3) und nicht durch prospektiv-randomisierte Studien belegt ist [1].

Die Vorteile der operativen Behandlung liegen darüber hinaus in der besseren Erfassung von Prognosefaktoren durch die intraoperativ mögliche Klassifikation und durch die histologische Aufarbeitung. Aus den Prognosefaktoren wird im Allgemeinen die Indikation für das Ausmaß der Primär- und Anschlussbehandlung abgeleitet. Ferner bleibt für den Fall eines Rezidivs die Option der Strahlentherapie erhalten.

Allgemeines

Laparotomie

- Zugang über untere mediane Laparotomie oder Pfannenstielquerschnitt¹
- Spülzytologie aus dem Douglas'schen Raum
- Inspektion und Palpation der Bauchhöhle: Beckenorgane (Adnexbefall, Übergreifen auf Nachbarorgane des Uterus), pelvine und paraaortale Lymphknoten, Netz, Leber, Zwerchfell und Peritoneum

- Fassen des Uterus mit geraden stumpfen Klemmen, die die Adnexabgänge zusammen mit den Ligg. rotunda erfassen
- Beurteilung der Invasionstiefe und ggf. des Zervixbefalls durch Gefrierschnituntersuchung, sofern für das weitere operative Vorgehen relevant

Falls keine Lymphonodektomie erfolgen soll, ist auch ein vaginales Vorgehen möglich (Hysterektomie und Adnektomie). Obwohl einige Autoren die Gleichwertigkeit dieses Vorgehens im Vergleich zur abdominalen Operation beschreiben [2, 3], ist zu beachten, dass bei klinisch diagnostiziertem Stadium FIGO I im Rahmen der Laparotomie in bis zu 6 % extrauterine intraperitoneale Metastasen gefunden werden können [4]. Daher sollte der vaginale Zugang auf Ausnahmesituationen beschränkt bleiben, die ein abdominales Vorgehen nicht ratsam erscheinen lassen (Adipositas magna, andere internistische Risiken).

Zunehmend findet auch die laparoskopisch assistierte vaginale Hysterektomie (LAVH) mit Adnektomie und laparoskopischer Lymphonodektomie Anwendung [5, 6]. Wenngleich in der Hand des Geübten dieses Vorgehen einige Vorteile zu haben scheint (weniger Komplikationen, kürzere Hospitalisierung, auch bei adipösen und alten Patientinnen machbar) [7, 8], berichten andere über höhere Kosten der minimal-invasiven im Vergleich zur offenen Chirurgie [9]. Eine der wenigen prospektiv-randomisierten Studien zu diesem Thema ergab im Vergleich zur Laparotomie eine niedrigere perioperative Morbidität bei

¹ Der Pfannenstielquerschnitt sollte nur dann gewählt werden, wenn von vornherein die Erweiterung der Operation zur paraaortalen Lymphonodektomie ausgeschlossen wird. Ansonsten ermöglicht die mediane Laparotomie eine bessere Übersicht und kann – wenn nötig – auch nach kranial erweitert werden.

der LAVH [10]. Bislang gibt es zur Gleichwertigkeit der Laparoskopie im Vergleich zur Laparotomie bezüglich der Rezidiv- und Überlebensraten nur wenig Daten. In einer retrospektiven Studie zeigte *Magrina* bei laparoskopisch lymphadenektomierten und vaginal oder laparoskopisch hysterektomierten Patientinnen im Stadium I eine Fünfjahres-Rezidivrate von 4,9 % und eine Fünfjahres-Überlebensrate von 94,7 %, vergleichbar mit den Ergebnissen der offenen Chirurgie [11]. Mehrere andere Autoren fanden ebenfalls keine Unterschiede zwischen endoskopischer und offener Chirurgie hinsichtlich der Rezidivraten und des rezidivfreien Überlebens [12–14]. Eine randomisierte Studie zum Vergleich dieser beiden Zugangswege wird derzeit von der GOG (Gynecologic Oncology Group) durchgeführt.

Die Alkohol-Desinfektion der Vagina präoperativ und des vaginalen Absetzungsrandes intraoperativ soll die Ausbildung von Impfmetastasen am Scheidenabschluss verhindern. Der Erfolg dieser Maßnahme wurde durch keine Studie nachgewiesen. Da jedoch die Entstehung der Scheidenabschlussmetastasen eher lymphatisch und nicht durch intraoperative Tumorzellimplantation bedingt zu sein scheint [1], ist zumindest die präoperative Alkohol-Desinfektion der Scheide in Frage zu stellen.

Die Beurteilung der intraabdominellen Tumorausbreitung durch Inspektion und Palpation dient zunächst der intraoperativen Klassifizierung und kann dann auch zu therapeutischen Konsequenzen führen. Für die makroskopische Beurteilung des Adnexbefalls liegt die Sensitivität bei 37 % und die Spezifität bei 90 % [15]. Für das klinische Stadium I wird die Häufigkeit von Ovarialmetastasen bzw. synchron auftretenden Ovarialkarzinomen mit ca. 5 % angegeben, wobei die Zahlen zwischen 2 % und 11 % liegen [1, 16]. Nach *Takeshima* sind derartige Ovarialmalignome in 18 % kleiner als 2 mm [16], sodass die intraoperative makroskopische Beurteilung der Adnexe nicht ausreichend sicher ist. *Gitsch* fand bei jüngeren Patientinnen (< 45 Jahre) signifikant häufiger gleichzeitig bestehende Ovarialmalignome als bei postmenopausalen Patientinnen mit Endometriumkarzinom [17]. Die beidseitige Adnektomie gehört daher zur Stan-

dardtherapie des Endometriumkarzinoms. Nur in Ausnahmefällen (z.B. Wunsch nach Erhalt der Adnexe bei sehr junger Patientin) ist – nach entsprechender Aufklärung über das Risiko eines unerkannten Adnexbefalls – der Verzicht auf diese Maßnahme zu rechtfertigen.

Das Fassen des Uterus mit stumpfen Klemmen soll eine prinzipiell mögliche Aussaat von Tumorzellen durch traumatisierendes Anhaken im Korpusbereich verhindern. Ob durch die Unterbindung der Tubenenden eine zusätzliche Reduktion der Tumorzellausbreitung erreicht werden kann, ist nicht belegt.

Die routinemäßige Mitnahme einer Scheidenmanschette (bis hin zur Resektion des oberen Scheidendrittels) wurde früher von einigen Autoren empfohlen, obwohl der Sinn dieser operativen Erweiterung der Radikalität durch keine Studie gezeigt worden ist. Nachgewiesenermaßen wird die Rate von Scheidenabschlussrezidiven durch die häufig angewandte postoperative Kontaktbestrahlung gesenkt [1, 18]. Die Resektion einer Scheidenmanschette erscheint daher entbehrlich [19].

Der histologische Subtyp eines serös-papillären und klarzelligen Endometriumkarzinoms zeigt nicht nur fast regelmäßig Lymphknotenmetastasen, sondern auch oftmals eine dem Ovarialkarzinom sehr ähnliche intraperitoneale Ausbreitungsform. Daher wird hier zusätzlich die Omentektomie empfohlen [20].

Für die makroskopische Beurteilung der Myometriumfiltration (mehr oder weniger als 50 % befallen) beträgt die Sensitivität 53 % und die Spezifität 91 % [15]. Bei zusätzlicher Anwendung intraoperativer Gefrierschnituntersuchungen steigt die Sensitivität auf 87 % und die Spezifität auf 99 % [21]. Andere Autoren finden hinsichtlich Grading und Invasionstiefe eine schlechte Korrelation zwischen dem Gefrierschnittergebnis und dem Befund des Paraffinschnitts und empfehlen daher grundsätzlich die Durchführung einer Lymphonodektomie [22]. Für die makroskopische Beurteilung des Zervixbefalls beträgt die Sensitivität 48 % und die Spezifität 96 % [15]. *Shim* berichtet, dass eine korrekte Vorhersage prognostisch ungünstiger Pa-

rameter durch Gefrierschnittuntersuchung nur in 6,5 % seiner FIGO I- und II-Fälle nicht möglich war [23]. Angesichts dieser Ergebnisse erscheint die makroskopische Beurteilung der Invasionstiefe und des Zervixbefalls durch den Operateur nicht ausreichend genau und sollte daher durch die Gefrierschnittuntersuchung ersetzt werden.

Risiko einer pelvinen und paraaortalen Lymphknotenmetastasierung

Die Abschätzung des Risikos einer pelvinen und paraaortalen Lymphknotenmetastasierung ist zur Zeit immer noch Gegenstand zahlreicher Kontroversen, die im Wesentlichen zwei Problembereiche betreffen:

1. Welche Prognosefaktoren sprechen für, welche gegen einen Lymphknotenbefall?
2. Hat die pelvine und paraaortale Lymphonodektomie einen therapeutischen Nutzen?
Wenn ja: ist er dem der postoperativen Bestrahlung gleichwertig oder überlegen?

Als Prognosefaktoren für Lymphknotenbefall gelten z.B. Myometriumfiltration, histologischer Typ, Differenzierungsgrad, Lymphangiogenesis, Adnexbeteiligung und Zervixbefall. Unterschiedliche Kombinationen dieser Faktoren sind mit verschieden hohen Wahrscheinlichkeiten einer Lymphknotenmetastasierung verknüpft [24].

Tabelle 1. Häufigkeit von Lymphknotenmetastasen in verschiedenen (klinischen) Stadien [1, 4, 25–27].

| | Lymphknotenmetastasen (%) | |
|----------------|---------------------------|---------------|
| | pelvin | paraortal |
| FIGO I | 8,2–18,7 | 2,5–14,6 |
| FIGO I G1 | 2–5,5 | 1 |
| FIGO I G2 | 9–10 | 5 |
| FIGO I G3 | 18–35 | 30 |
| FIGO IA | 1 | keine Angaben |
| FIGO IA,B G1 | 3 | keine Angaben |
| FIGO IB G2,3 | 9 | 4 |
| FIGO IC G1,2,3 | 18 | 15,7 |
| FIGO II | 29,4–41 | 15,7–30 |
| FIGO III | 66,7 | 33,3 |
| FIGO III/IV | 43,8 | |

Die in der Literatur [1, 4, 25–27] angegebene Häufigkeit von Lymphknotenmetastasen in verschiedenen (klinischen) Stadien zeigt Tabelle 1 (Angaben in %).

Im Rahmen einer multizentrischen Analyse fand Creasman [28] höhere Raten an pelvinen und/oder paraaortalen Lymphknotenmetastasen im klinischen Stadium I (5,3 % bei Stadium IA G1 bis zu 34 % bei Stadium Ic G3).

Da zudem die FIGO seit 1988 zur Stadieneinteilung des Endometriumkarzinoms eine Lymphonodektomie fordert, sollte diese grundsätzlich bei jeder Patientin vorgenommen werden. Falls in den nachfolgend angeführten Stadien auf die pelvine Lymphonodektomie verzichtet wird, sollte hierfür eine stichhaltige Begründung angeführt werden [5, 18, 20, 26, 29–31]:

- Stadium FIGO IB G2 und G3
- Stadium FIGO IC
- Stadium FIGO II
- Stadium FIGO III (falls resektabel)

Zudem wird die Lymphonodektomie bei histologischen Subtypen empfohlen, die mit einem erhöhten Risiko für lymphogene Metastasierung einhergehen (serös-papilläre und klarzellige Karzinome) [5, 20].

Aufgrund der Häufigkeit des paraaortalen Lymphknotenbefalls sollte im Falle einer Indikation zur pelvinen Lymphknotenentfernung auch eine paraaortale Lymphonodektomie durchgeführt werden. Angesichts der Zunahme der Morbidität durch diese Operationserweiterung wird in praxi jedoch die Indikation zur paraaortalen Lymphonodektomie noch wesentlich strenger gestellt werden müssen. Diese sollte jedoch vorgenommen werden, wenn makroskopische Auffälligkeiten einen Befall wahrscheinlich machen oder wenn pelvine Lymphknotenmetastasen vorliegen (Gefrierschnittuntersuchung), da dann das Risiko einer paraaortalen Metastasierung 38–66 % beträgt [4, 26, 32]. Dagegen sind paraaortale Lymphknotenmetastasen selten (0,9–2 %), wenn die pelvinen Lymphknoten tumorfrei sind [1, 26, 32, 33]. Können pelvine Lymphknotenmetastasen intraoperativ nicht ausgeschlossen werden, sollte eine para-

aortale Lymphonodektomie in den Stadien IB (G3), IC und höher erwogen werden.

Der therapeutische Nutzen der Lymphonodektomie ist bislang (noch) nicht durch prospektive Studien belegt und wird daher in der Literatur auch sehr kontrovers diskutiert [18, 25, 26, 34–38]. Dennoch scheinen die Ergebnisse einiger retrospektiver Analysen für diese Maßnahme zu sprechen [30, 39, 40]. *Kilgore* beschreibt in seinem Kollektiv (n = 649) signifikant bessere Überlebensraten in der Gruppe mit Lymphonodektomie im Vergleich zu Patientinnen ohne Lymphknotenentfernung sogar dann, wenn letztere zusätzlich eine postoperative Beckenbestrahlung erhielten [41]. *Mohan* findet bei 159 Patientinnen im Stadium FIGO I nach kompletter Lymphonodektomie (im Mittel 33 Lymphknoten) eine Überlebensrate von 98 % nach 15 Jahren und nur in 4,4 % Rezidive [31]. Die von ihm angegebenen Überlebensraten nach alleiniger operativer Therapie sind um ca. 10 % besser, als die Zahlen anderer Autoren, die keine Lymphonodektomie, dafür aber eine postoperative Beckenbestrahlung durchführten. Interessanterweise hatten Differenzierungsgrad und Invasionstiefe nach kompletter Lymphonodektomie keine prädiktive Bedeutung für ein Rezidiv. Möglicherweise kann im Falle von prognostisch ungünstigen histologischen Kriterien bei negativen Lymphknoten auf eine adjuvante perkutane Radiotherapie verzichtet werden [18, 42, 43].

Die Mehrzahl der Patientinnen mit Endometriumkarzinom hat eine gute Prognose; *Boronow* schätzt, dass in 75 % der Fälle ein geringes („negligible“) Risiko für Lymphknotenmetastasen und in 25 % ein substanzielles Risiko vorliegt [44]. Die Komplikationsraten nach abdominaler Hysterektomie und Adnektomie liegen bei etwa 1–6 %, mit zusätzlicher Lymphonodektomie bei 7–20 %, wobei im Kollektiv mit der höchsten Rate von 20 % lediglich 6 % ernste Komplikationen auftraten [5, 25, 31, 34, 45]. Hohes Alter und ernsthafte Nebenerkrankungen sind im Kollektiv der Patientinnen mit Endometriumkarzinom häufig zu finden und stellen in vielen Fällen ein Selektionskriterium für die Indikation zur Lymphonodektomie und deren Radikalität dar [45]. Allerdings kann bei ausreichender operativer Erfahrung die Lymphonodektomie auch bei

älteren und adipösen Patientinnen mit vertretbarer Morbidität und Mortalität vorgenommen werden [46, 47]. Die Problematik einer selektiven Lymphonodektomie („sampling“) liegt neben der verminderten Aussagekraft über den Nodalstatus auch darin, dass bis zu 39 % aller Lymphknotenmetastasen kleiner als 2 mm sind und daher ein Befall nur in 10–31 % makroskopisch verifiziert werden kann [26].

Die oftmals vorliegende Ko-Morbidität der meist älteren Patientinnen erfordert stets ein Abwägen zwischen dem (potenziellen) Nutzen und den möglichen Nachteilen der Lymphonodektomie für die betroffene Patientin.

Die Sentinel-Lymphonodektomie scheint mehreren Studien zu Folge auch bei Endometriumkarzinom anwendbar zu sein [48–51]. Allerdings wurde das Verfahren bislang nur an kleinen Kollektiven angewendet (zehn bis 28 Patientinnen) und sollte daher vorerst nur im Rahmen von Studien evaluiert werden.

Operatives Vorgehen

FIGO Stadium I

IA G1, G2, G3

IB G1

abdominale Hysterektomie mit Adnektomie beidseits, evtl. pelvine, ggf. paraaortale Lymphonodektomie

IB G2, G3

IC G1, G2, G3

abdominale Hysterektomie mit Adnektomie beidseits, pelvine, ggf. paraaortale Lymphonodektomie

FIGO Stadium II

IIA

IIB

abdominale Hysterektomie mit Adnektomie beidseits, pelvine, ggf. paraaortale Lymphonodektomie

Die einfache abdominale Hysterektomie mit Adnektomie beidseits scheint bei Zervixbefall ausreichend zu sein. Insbesondere in der älteren