

Die operative Therapie gynäkologischer Malignome

Zunehmende Individualisierung des operativen Konzeptes

Basierend auf den aktuellen Studien kann die operative Behandlung gynäkologischer Malignome zunehmend auf die individuelle Situation der Patientin und ihrer Erkrankung angepasst werden. Dies führt dazu, dass potenziell komplikationsreiche Operationsschritte nur dann durchgeführt werden, wenn sie eine therapeutische Konsequenz nach sich ziehen.

CHRISTINE E. BRAMBS



Christine E. Brambs

Ovar/Tube/Peritoneum¹

Erstdiagnose

Die operative Therapie hat bei der Behandlung des Ovarialkarzinoms eine herausragende Bedeutung, da insbesondere die makroskopisch tumorfreie Resektion für die Prognose der Erkrankung entscheidend ist (1). Die systematische pelvine und paraaortale Lymphadenektomie war bis 2017 ein fester Bestandteil der operativen Therapie des Ovarialkarzinoms. Seit der Publikation der Ergebnisse der prospektiven randomisierten Phase-III-Studie LION («Lymphadenectomy in Ovarian Neoplasms») hat sich dieses Konzept grundlegend geändert (2). Ziel der LION-Studie war die Beurteilung der Effektivität der systematischen pelvinen und paraaortalen Lymphadenektomie im Hinblick auf das Gesamtüberleben (Overall Survival; OS) von Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarial-

karzinom und vollständiger Tumorresektion. Eingeschlossen wurden Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom FIGO IIB-IV mit bildgebend und intraoperativ unauffälligen pelvinen und paraaortalen Lymphknoten. Unter den Patientinnen mit einem FIGO IV-Karzinom qualifizierten sich nur diejenigen für einen Einschluss in die Studie, die resektable Metastasen in Pleura, Leber, Milz und/oder Bauchdecke aufwiesen. Der Kontrollarm der Studie bestand aus Patientinnen mit einem fortgeschrittenen epithelialen Ovarialkarzinom, bei denen entsprechend den bislang geltenden Empfehlungen eine systematische pelvine und paraaortale Lymphadenektomie durchgeführt wurde. Sekundäre Endpunkte waren die Morbidität sowie die perioperative Mortalität in beiden Armen.

Bei einem insgesamt hohen OS in beiden Gruppen (median 67,2 Monate) konnte kein Vorteil im OS oder im progressionsfreien Überleben (PFS) für die Patientinnen mit einem fortgeschrittenen Karzinom festgestellt werden, bei denen bei unauffälligen Lymphknoten eine systematische pelvine und paraaortale Lymphadenektomie durchgeführt wurde (Abbildung 1). Interessanterweise blieb ein Effekt auf das Überleben aus, obwohl bei 55,7% der Patientinnen, die systematisch lymphadenektomiert wurden, mikroskopisch ein Lymphknotenbefall nachgewiesen werden konnte. Die Morbidität (Re-Laparotomie-Rate 12,4 vs. 6,5%; therapierelevante Infektionen 25,8 vs. 18,6%) und perioperative Mortalität (3,1 vs. 0,9%) waren in der Lymphadenektomie-Gruppe gegenüber der Nicht-Lymphadenektomie-Gruppe signifikant erhöht (2). Die Ergebnisse der LION-Studie haben Einzug in die aktuelle S3-Leitlinie zur Behandlung des Ovarialkarzinoms gefunden, in der von einer systematischen Lymphadenektomie bei Patientinnen mit fortgeschrittenem high-grade serösen Ovarialkarzinom und unauffälligen Lymphknoten abgeraten wird (3). Besonders hervorzuheben ist in diesem Zusammenhang die Tatsache, dass bei Diagnose eines fortge-

¹ Der Lesbarkeit halber werden Ovarial-, Tuben- und primäres Peritonealkarzinom im Text unter dem Oberbegriff «Ovarialkarzinom» zusammengefasst.

Merkpunkte

- **Eine systematische pelvine und paraaortale Lymphadenektomie** sollte bei Patientinnen mit fortgeschrittenem high-grade serösen Ovarialkarzinom (FIGO IIB-IV) und unauffälligen Lymphknoten nicht durchgeführt werden (LION-Studie).
- **Patientinnen mit einem platin sensitiven Erstrezidiv eines Ovarialkarzinoms** und einem positiven AGO-Score (ECOG-Performance Status von 0, Aszites von \leq 500 ml und eine makroskopische Komplettresektion) scheinen bezüglich PFS, OS und Zeit bis zur nächsten Folgetherapie von einer erneuten Operation zu profitieren (DESKTOP III-Studie).
- **Bei Patientinnen mit einem frühen Zervixkarzinom** (Stadium IA1, IA2 oder IB) sollte die radikale Hysterektomie über eine Laparotomie erfolgen (LACC-Studie).
- **Die Wahrscheinlichkeit von Vaginalrezidiven** bei Patientinnen mit high-intermediate-Risiko-Endometriumkarzinomen und adjuvanter Therapie entsprechend der molekularpathologischen Klassifikation des Endometriumkarzinoms versus der Standardtherapie wird am gynäkologischen Tumorzentrum des Luzerner Kantonsspitals als einzigem Zentrum in der Schweiz im Rahmen der PORTEC-4a-Studie evaluiert.

schrittenen Ovarialkarzinoms in der Regel eine adjuvante platinhaltige Chemotherapie indiziert ist – unabhängig von einem potenziellen Tumorbefall der Lymphknoten.

Bei den klinisch als früh eingestuften Ovarialkarzinomen (FIGO I-IIA) hingegen hängt die Indikation für eine adjuvante Chemotherapie auch vom Nachweis positiver pelviner und/oder paraaortaler Lymphknoten ab. Bis zu 30% der Patientinnen mit einem vermeintlich frühen Ovarialkarzinom haben okkulte Lymphknotenmetastasen (4). Die nodalpositive Situation bringt eine Höherklassifikation zu einem FIGO-Stadium III und somit eine Indikation zu einer adjuvanten Chemotherapie mit sich. Da der Nachweis positiver Lymphknoten bei Patientinnen mit einem als klinisch früh eingestuften Ovarialkarzinom mit einer Änderung der adjuvanten Therapieempfehlung im Sinne einer Chemotherapie einhergeht, ist die systematische pelvine und paraaortale Lymphadenektomie bei diesen Patientinnen weiterhin empfohlen (5) (Kasten).

Rezidiv

Ein erheblicher Anteil der Patientinnen mit einem fortgeschrittenen Ovarialkarzinom entwickelt im Verlauf der Erkrankung ein Rezidiv. Grundsätzlich sind in der Rezidivsituation operative und/oder konservative Therapiekonzepte möglich. Welche Patientinnen von einer erneuten Operation profitieren, ist nicht abschliessend geklärt. Die Wahrscheinlichkeit einer tumorfreien Resektion und der potenziellen perioperativen Komplikationen muss abgewogen werden bezüglich einer möglichen Verzögerung einer Systemtherapie. Die Ergebnisse der prospektiven randomisierten Phase-III-Studie *DESKTOP III* definieren Parameter, um prädiktiv die Patientinnen zu identifizieren, die von einer erneuten Operation profitieren könnten (6). Im Rahmen dieser Studie wurden Patientinnen mit einem ersten platinsensitiven Rezidiv und einem ECOG-Performance-Status von 0, Aszites von ≤ 500 ml und einer makroskopischen Komplettresektion bei der Erstoperation (sog. positiver AGO-Score) entweder erneut operiert und erhielten im Anschluss eine Chemotherapie oder wurden direkt mit einer erneuten Systemtherapie behandelt. Die operierten Patientinnen wiesen ein signifikant besseres OS und PFS auf. Das OS betrug 53,7 mit und 46,2 Monate ohne Operation (Hazard Ratio [HR]: 0,76; 95%-Konfidenzintervall [KI]: 0,59–0,97; $p = 0,03$). Das mediane PFS betrug 18,4 Monate mit und 14 Monate ohne Operation (HR: 0,66; 95%-KI: 0,54–0,82; $p < 0,001$). Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie betrug 17,9 mit versus 13,7 Monate ohne Operation (HR: 0,65; 95%-KI: 0,52–0,81; $p < 0,001$). Die operationsbedingte Belastung war mit einer Re-Laparotomie-Rate von 3,7% und vergleichbaren Grad 3/4-Toxizitäten in beiden Armen vertretbar (6). Die Option einer

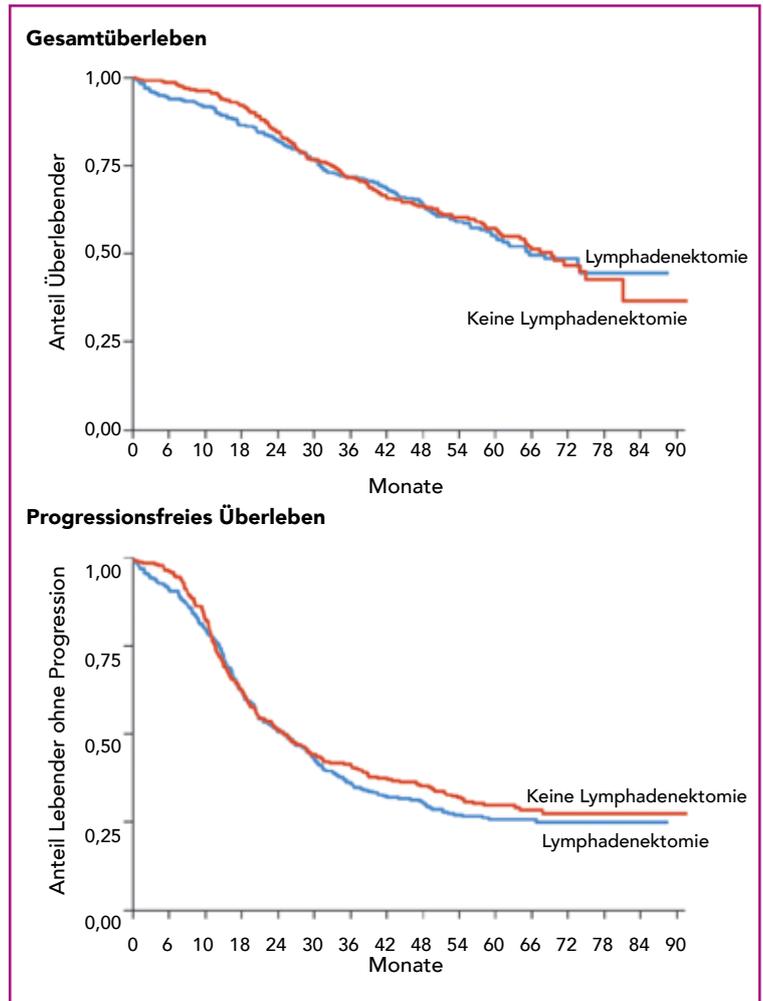


Abbildung 1: Gesamt- und progressionsfreies Überleben bei Patientinnen mit und ohne systematische Lymphadenektomie (nach 2)

erneuten Operation sollte basierend auf diesen Daten mit den entsprechenden Patientinnen diskutiert werden.

Zervix Lymphadenektomie

Bei Patientinnen mit der Erstdiagnose eines Zervixkarzinoms \leq FIGO IIB ist in der Regel ein operatives Vorgehen indiziert (7). Ab dem Stadium FIGO IA1 mit mindestens zwei Risikofaktoren (Lymphgefäß- und Veneninfiltration sowie die Infiltrationstiefe) bzw. FIGO IA2 werden die pelvinen und gegebenenfalls paraaortalen Lymphknoten operativ entfernt und mittels Schnellschnitt untersucht (7). Als Richtwert sollten bei der systematischen pelvinen und paraaortalen Lymphadenektomie eine Anzahl von mindestens 15 bis 20 pelvinen und 8 bis 10 paraaortalen Lymphknoten entfernt werden (7). Sollte der intraoperative Schnellschnitt einen pelvinen Lymphknotenbefall zeigen, ist eine paraaortale Lymphadenektomie bis zum Abgang der Nierengefäße indiziert. Bei tumorfreien Lymphknoten erfolgt anschliessend

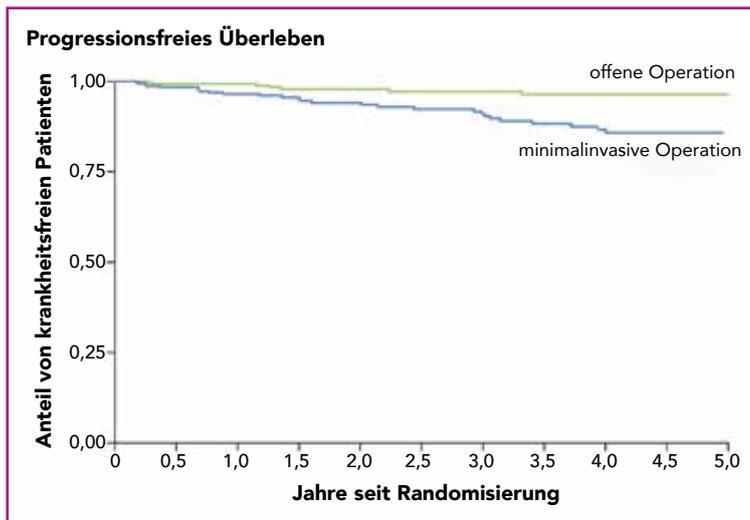


Abbildung 2: Progressionsfreies Überleben bei Patientinnen mit radikaler Hysterektomie mit minimalinvasiven Verfahren versus Laparotomie (nach 11)

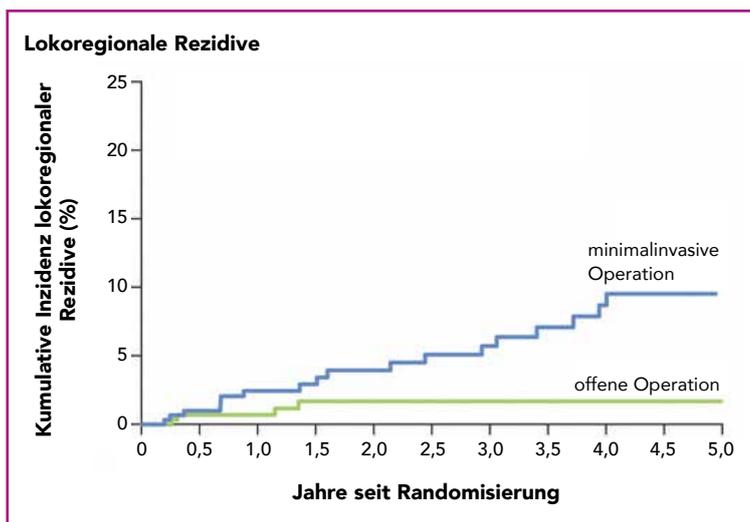


Abbildung 3: Lokoregionale Rezidive bei Patientinnen mit radikaler Hysterektomie mit minimalinvasiven Verfahren versus Laparotomie (nach 11).

die radikale Hysterektomie (7). Das Konzept des Sentinel-Lymphknotens wird für das Zervixkarzinom seit 10 Jahren kontrovers diskutiert. Die Studienlage bezüglich der Sicherheit einer Sentinel-Lymphadenektomie beim Zervixkarzinom ist weiterhin nicht abschliessend geklärt. Eine Cochrane-Analyse aus dem Jahr 2007 dokumentiert für die kombinierte Markierungsmethode (Technetium und Patentblau) eine Sensitivität von 92% und eine Detektionsrate von 97% (8), prospektive Daten liegen allerdings nicht vor. Die alleinige Sentinel-Lymphadenektomie gilt somit beim Zervixkarzinom weiterhin nicht als Standardverfahren, ist allerdings in bestimmten Situationen (Primärtumor < 2 cm, Sentinel-Markierung beidseitig mittels Patentblau und radioaktivem Tracer) und nach sorgfältiger Aufklärung der Patientin zulässig (7, 9). Zeigt sich im Schnellschnitt mittels Ultrastaging ein Tumorzellnachweis innerhalb des Wächterlymphknotens, ist eine systematische Lymphadenektomie empfohlen. Die Publikation einer prospektiv randomisierten Studie mit 1200 Patientinnen der AGO/ARO zur Untersuchung des Sentinel-Konzepts beim frühen Zervixkarzinom steht noch aus und wird hoffentlich zur weiteren Klärung des Stellenwertes der Sentinel-Lymphadenektomie beim Zervixkarzinom beitragen (NCT01157962).

Minimalinvasiver Ansatz versus Laparotomie

Die laparoskopische Lymphadenektomie mit anschliessender laparoskopischer radikaler Hysterektomie bei negativen Lymphknoten im Schnellschnitt war lange Zeit der Standard der operativen Behandlung des Zervixkarzinoms. Die Vorteile der Laparoskopie waren unter anderem ein geringerer intraoperativer Blutverlust und eine kürzere postoperative Liegedauer (10). Seit der Präsentation der Daten der LACC-Studie («Laparoscopic approach to cervical cancer») am Jahreskongress der Society of Gynecologic Oncology 2018 beziehungsweise deren Veröffentlichung im *New England Journal of Medicine* im selben Jahr hat sich diese Strategie grundlegend geändert (11). Im Rahmen der LACC-Studie, einer randomisierten Phase-III-non-inferiority-Studie bei Patientinnen mit frühem Zervixkarzinom (Stadium IA1, IA2 oder IB) wurde nach 4,5 Jahren das krankheitsfreie Intervall von mittels minimalinvasiver Verfahren versus mittels Laparotomie radikal hysterektomierter Patientinnen verglichen. In dieser vorzeitig abgebrochenen Studie zeigte sich ein signifikanter Unterschied zugunsten der Laparotomie hinsichtlich des PFS (HR: 3,74; 95%-KI: 1,63-8,58; $p = 0,002$) sowie des OS (HR: 6,0; 95%-KI: 1,77-20,3; $p = 0,004$) (Abbildung 2). Ausserdem traten deutlich mehr Lokalrezidive in der Gruppe der minimalinvasiv operierten Patientinnen auf: 27 Lokalrezidive bei 319 minimalinvasiv versus 7 Lokalrezidive bei 312 per Laparotomie operierten Patientinnen – ein fast vierfach höheres

Umfang der operativen Therapie des frühen Ovarialkarzinoms Konsensbasierte Empfehlung (geprüft 2019)

Ein optimales Staging soll folgende Operationsschritte umfassen:

- Längsschnittlaparotomie,
- Inspektion und Palpation der gesamten Abdominalhöhle,
- Peritonealzytologie,
- Biopsien aus allen auffälligen Stellen,
- Peritonealbiopsien aus unauffälligen Regionen,
- Adnexextirpation beidseits,
- Hysterektomie, ggf. extraperitoneales Vorgehen,
- Omentektomie mind. infrakolisch,
- Appendektomie (bei muzinösem/unklarem Tumortyp),
- bds. pelvine und paraaortale Lymphadenektomie.

Nach (3)

Rezidivrisiko in der Gruppe der minimalinvasiv operierten Patientinnen (HR: 4,26; 95%-KI: 1,44–12,6; p = 0,009) (Abbildung 3).

Die Ergebnisse der LACC-Studie wurden in weiteren Studien reproduziert und haben zu einem Paradigmenwechsel zugunsten der offenen radikalen Hysterektomie beim frühen Zervixkarzinom geführt (12, 13). Ungeklärt bleibt neben der genauen Ursache für das deutlich schlechtere Outcome nach minimalinvasiver radikaler Hysterektomie die Frage nach dem besten operativen Vorgehen für die Lymphadenektomie.

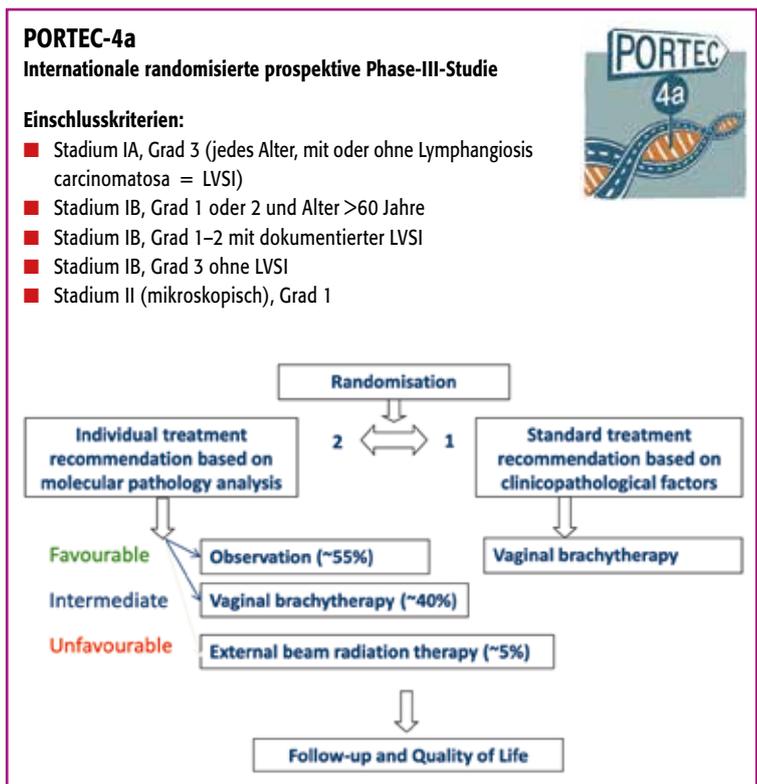
Endometrium

Minimalinvasiver Ansatz versus Laparotomie, Lymphadenektomie

Anders als beim Zervixkarzinom scheinen die minimalinvasive und offene Hysterektomie beim frühen Endometriumkarzinom bezüglich des Gesamt- und progressionsfreien Überlebens vergleichbar zu sein (LACE-Studie; «Laparoscopic approach to cancer of the endometrium») (14). Im Rahmen der operativen Therapie hat sich das Konzept der Sentinel-Lymphadenektomie zunehmend etabliert – insbesondere bei Patientinnen mit frühem endometrioidem Endometriumkarzinom und bestimmten Risikofaktoren (Grading, Infiltration des Myometriums) (15). Die Evaluation der Lymphknoten beim Endometriumkarzinom dient in erster Linie einer besseren Einschätzung der Prognose sowie der Identifikation nodalpositiver Patientinnen, bei denen eine adjuvante Chemotherapie indiziert wäre, ist also primär diagnostisch relevant (15).

Molekularpathologische Klassifikation

Prof. Joachim Diebold erläutert in seinem Beitrag in der Schweizer Zeitschrift für Onkologie* detailliert die auf molekularpathologischen Charakteristika basierende Einteilung des Endometriumkarzinoms in vier Subtypen entsprechend dem ProMisE Algorithmus («Proactive Molecular Risk Classifier for Endometrial Cancer»), die eng mit der Prognose der Erkrankung verbunden sind (16, 17). Die Häufigkeit vaginaler Rezidive bei Patientinnen mit einem high-intermediate-Risiko-Endometriumkarzinom ist Gegenstand der prospektiven randomisierten Phase-III-Studie PORTEC-4a (Kasten). Sie vergleicht das Risiko vaginaler Rezidive bei Patientinnen, deren adjuvante Therapie basierend auf der molekularpathologischen Klassifikation durchgeführt wird, mit der Rezidivwahrscheinlichkeit bei nach aktuellem Standard behandelten Patientinnen. Als einziger Standort in der Schweiz ist das Luzerner Kantonsspital ein Studienzentrum der PORTEC-4a-Studie, was uns ermöglicht, unseren Patientinnen mit einem high-inter-



mediate-Risiko-Endometriumkarzinom den modernsten Therapieansatz anbieten zu können.

Vulva

Beim Vulvakarzinom steht bei operablen Patientinnen die lokale Resektion des Karzinoms mit dem Ziel der R0-Resektion im Vordergrund (Sicherheitsabstand histologisch gemessen mindestens 3 mm) (18). Die Datenlage bezüglich einer Abhängigkeit der Rezidivwahrscheinlichkeit sowie des Überlebens von tumorfreien Resektionsrändern ist allerdings kontrovers, sodass nach ausführlicher Aufklärung der Patientin auch knappere Absetzungs-ränder zu rechtfertigen sind, um beispielsweise die Klitoris oder das Orificium urethrae externum zu erhalten (18). Ab einer Infiltrationstiefe von 1 mm (> pT1b) ist die inguinale Lymphadenektomie indiziert (18). Bei unifokalen Tumoren < 4 cm und klinisch negativen Leistenlymphknoten sollte die Sentinel-Lymphadenektomie diskutiert werden (18). Die inguinale Lymphadenektomie erfolgt über separate inguinale Inzisionen. ■

PD Dr. med. Christine E. Brambs

Chefärztin Schwerpunkt gynäkologische Onkologie | Frauenklinik Luzerner Kantonsspital
6000 Luzern 16
E-Mail: christine.brambs@luks.ch

Interessenkonflikte: Keine

Erstpublikation in Schweizer Zeitschrift für Onkologie 2.2021 – <https://www.rosenfluh.ch/media/onkologie/2021/02/Die-operative-Therapie-gynaekologischer-Malignome.pdf>

* <https://www.rosenfluh.ch/media/onkologie/2021/02/Was-ist-neu-in-der-WHO-Klassifikation-2020.pdf>

Literatur

- du Bois A et al.: Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer*. 2009;115(6):1234-1244.
- Harter P et al.: A Randomized Trial of Lymphadenectomy in Patients with Advanced Ovarian Neoplasms. *N Engl J Med*. 2019;380(9): 822-832.
- Leitlinienprogramm Onkologie: S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 4.0, 2020, AWMF-Registernummer: 032/035OL, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/ovarialkarzinom/> [abgerufen am: 2.2.2021].
- Trimbos B et al.: Surgical staging and treatment of early ovarian cancer: long-term analysis from a randomized trial. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(13): 982-987.
- Schmalfeldt B et al.: – für die Kommission Ovar der AGO: Wie ist die Evidenz für die Lymphnodektomie beim frühen Ovarialkarzinom? *Der Frauenarzt* 2018;59(10):751-753.
- du Bois A et al.: Randomized phase III study evaluating the impact of secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: The final analysis of AGO DESK-TOP III/ENGOT ov20. ASCO 2020. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.6000
- Leitlinienprogramm Onkologie: S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom, Langversion, 2.0 2021, AWMF-Registernummer: 032/033OL, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/zervixkarzinom/> [Stand: 19.4.2021].
- Lande J et al.: Sentinel lymph node detection in early stage uterine cervix carcinoma: a systematic review. *Gynecol Oncol*. 2007;106(3): 604-613.
- Denschlag D et al.: Stellenwert des Sentinel-Lymphknoten-Konzepts bei uterinen Karzinomen. *Frauenarzt* 2011;52(1): 46-51.
- Wang YZ et al.: Laparoscopy versus laparotomy for the management of early stage cervical cancer. *BMC Cancer*. 2015;15:928.
- Ramirez PT et al.: Minimally Invasive versus Abdominal Radical Hysterectomy for Cervical Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379:1895-1904.
- Melamed A et al.: Survival after Minimally Invasive Radical Hysterectomy for Early-Stage Cervical Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(20):1905-1914.
- Margul DJ et al.: Outcomes and costs of open, robotic and laparoscopic radical hysterectomy for stage IB1 cervical cancer. *J Clin Oncol*. 2018;36 (Suppl.), Abstr. #5502.
- Janda M et al.: LACE: Effect of Total Laparoscopic Hysterectomy vs Total Abdominal Hysterectomy on Disease-Free Survival Among Women With Stage I Endometrial Cancer. A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017;17(12):1224-1233.
- Leitlinienprogramm Onkologie: Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinom, Langversion 1.0, 2018, AWMF Registernummer: 032/034-OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/endometriumkarzinom/> (abgerufen am: 6.2.2021).
- Talhouk A et al.: Confirmation of ProMisE: A simple, genomics-based clinical classifier for endometrial cancer. *Cancer*. 2017;123(5):802-813.
- Concin N et al.: ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2021;31(1):12-39.
- Diagnosis, Therapy, and Follow-Up Care of Vulvar Cancer and its Precursors. National Guideline of the German Society of Gynecology and Obstetrics (S2k-Level, AWMF-Registry No. 015/059, August 2015). <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-059.html>.