

5/2025 Oktober

C 42058

gyn

Praktische Gynäkologie



omnimed
www.omnimedonline.de

Deeskalationsstrategien bei der operativen Therapie des frühen Zervixkarzinoms

Franz-Ferdinand Bitto, Tobias Weißenbacher

Zusammenfassung

Die operative Therapie des frühen Zervixkarzinoms erlebte seit den Zeiten von *Wertheim* und *Meigs* eine Vielzahl an Anpassungen und Modifikationen, mit dem stetigen Ziel, eine optimale Balance zwischen operativer Radikalität und optimalem onkologischen »Outcome« sowie einer Verringerung der dabei geschaffenen Morbidität zu finden.

Im Gegensatz zu vielen anderen gynäkologischen Malignomen steht beim Zervixkarzinom der Option der operativen Therapie die Radiochemotherapie als Alternative mit gleichwertigem kurativem Ansatz gegenüber, sodass ein wichtiger Teil der Therapieplanung beim Zervixkarzinom letztlich immer die Selektionierung der Patientinnen, welche von der jeweiligen Therapie am besten profitieren, darstellt. Neben den histologischen Risikofaktoren und dem Tumorsubtyp spielen hierbei der Lymphknotenstatus sowie die Tumorgroße und -ausdehnung eine entscheidende Rolle.

Ein unimodaler Therapieansatz soll eine Kumulation von Morbidität möglichst verhindern.

Da bildgebende Verfahren nach wie vor keine ausreichende Sensitivität und Spezifität bei der Einschätzung einer Lymphknotenmetastasierung beim Zervixkarzinom aufweisen, ist ein operatives Lymphknoten-Staging oft ein erster Schritt der Stadienfestlegung und damit der Therapieplanung.

Ziel der operativen Therapie des frühen Zervixkarzinoms ist die optimale Balance zwischen Radikalität und onkologischer Sicherheit bei hoher Chance eines alleinigen kurativen Ansatzes.

Schlüsselwörter

Zervixkarzinom, operative Deeskalation, Radikalitätsreduktion.

Summary

Since the times of *Wertheim* and *Meigs*, the surgical treatment of early cervical cancer has undergone adjustments and modifications with the constant aim of finding an optimal balance between surgical radicality and optimal oncological outcome as well as a reduction in the morbidity created.

In contrast to many other gynecological malignancies, the option of surgical treatment for cervical cancer as well as radiochemotherapy is an equivalent curative approach. An important part of treatment planning for cervical cancer is the selection of the patients who will benefit best from the respective therapy. In addition to the histological risk factors, the status of the lymph nodes as well as the size and extent of the tumor play an important role for the decision to be made. An unimodal therapeutic approach should prevent the accumulation of morbidity as good as possible.

Since imaging methods still do not have sufficient sensitivity and specificity when assessing lymph node metastasis in cer-

vical cancer, surgical lymph node staging is often a first step in determining the stage and thus in therapy planning.

The aim of surgical treatment of early cervical cancer is the optimal balance between radicality and oncological safety with a high chance of a curative approach.

Keywords

Cervical carcinoma, surgical de-escalation, radical reduction.

Deeskalation beim operativen Lymphknotenstaging

Das Sentinellymphknoten-Konzept hat sich bei vielen onkologischen Entitäten in der Gynäkologie (Mammakarzinom, Vulvakarzinom, Corpuskarzinom) sowie auch in anderen Fachbereichen wie der Dermatologie als eine sichere Methode zur histologischen Klärung der lymphogenen Metastasierung durchgesetzt. Hierbei steht ein diagnostischer Ansatz

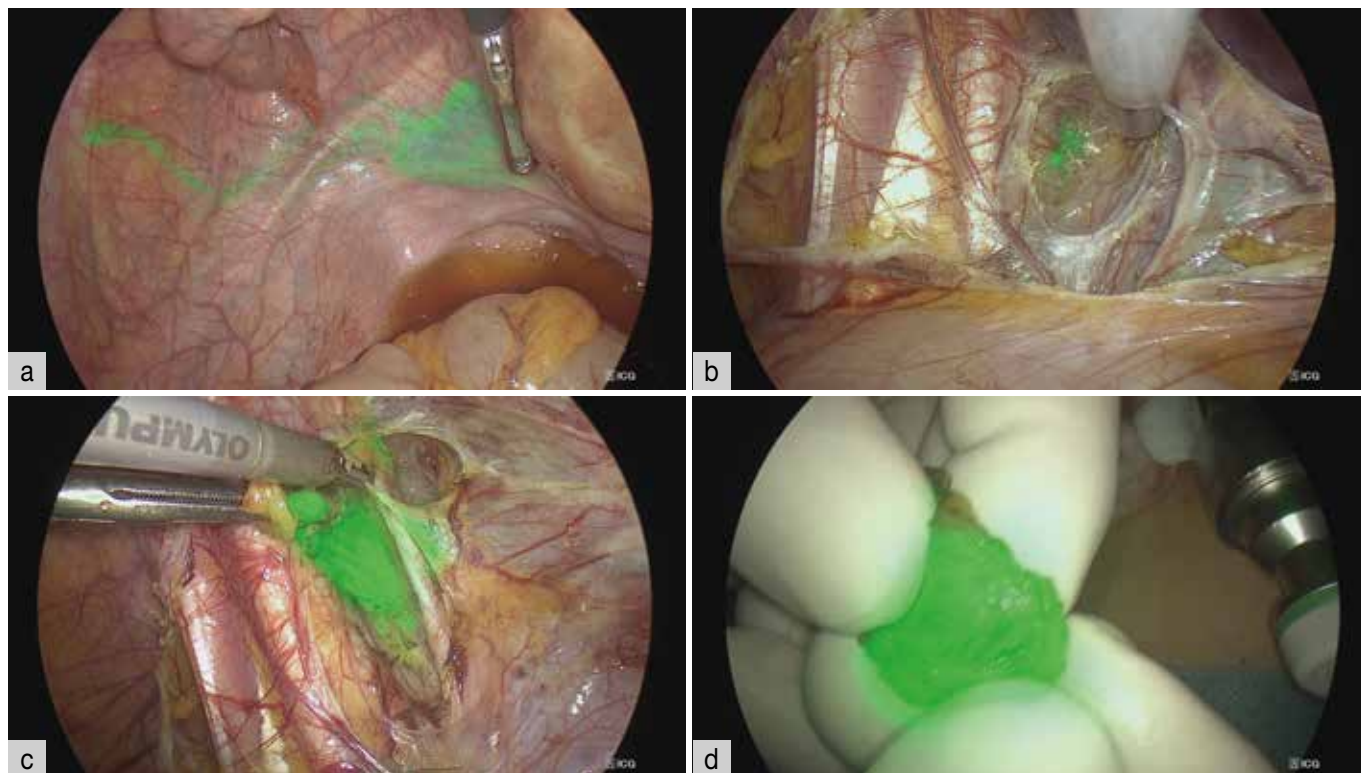


Abb. 1a–d: Sentinellymphadenektomie pelvin mit Indocyaningrün (ICG). a) Anfluten entlang der Lymphbahnen; b) und c) Darstellung und Resektion; d) Validierung enthaltender Lymphknoten extracorporeal

im Vordergrund, um dann die weitere Therapie optimal zu planen. Ein therapeutischer Effekt konnte nicht nachgewiesen werden (1).

Beim operativen Staging der Lymphknoten des frühen Zervixkarzinoms konnte durch die Etablierung der Sentinellymphadenektomie mit Technetium/Blaulösung oder Indocyaningrün (ICG) (Abb. 1) ebenfalls eine Reduktion der Radikalität und Morbidität erreicht werden (1). Für Tumoren < 2 cm konnte hier sowohl die onkologische Sicherheit als auch die Reduktion der Morbidität bereits mit hoher Sensitivität und Spezifität gezeigt werden (3, 8).

Ob für dieses Verfahren auch für Tumoren bis zu 4 cm Größe eine ausreichende onkologische Sicherheit besteht und in Zukunft damit noch mehr Patientinnen von diesem Schritt der Deeskalation in der Radikalität profitieren können, wird derzeit im Rahmen der SENTICOL-III-Studie untersucht (7).

Deeskalationsoptionen bei der kurativen Tumorresektion

Fertilitätserhaltende Konzepte

Bei Frauen mit frühem Zervixkarzinom, nicht befallenen Lymphknoten und bestehendem Kinderwunsch hat sich die Option der radikalen Trachelektomie für Tumoren < 2 cm etabliert und kann leitliniengemäß nach individueller Risiko-

aufklärung mit der Patientin besprochen werden (1, 3). Auch eine Konisation im Gesunden mit negativer Zervixkürettage stellt in diesem Fall bei kleinen Tumoren (bis »Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique« [FIGO] IA2 mit bis zu einem Risikofaktor) eine Option bei bestehendem Kinderwunsch dar (1). Diese Ansätze sollten in ein Gesamtkonzept unter Einbeziehung aller reproduktionsmedizinischer Optionen eingebettet werden. Zudem muss hierbei sicher evaluiert werden, inwieweit eine radikale Trachelektomie bei Tumoren < 2 cm noch sinnvoll erscheint, wenn bei der gleichen Gruppe im Falle einer Hysterektomie mittlerweile auch weniger radikal vorgegangen werden kann (9). Ob dabei eine einfache Trachelektomie oder elektrochirurgische Schlingenexzision (LEEP)-Konisation im Gesunden nicht ausreichen würde, müsste aber noch untersucht werden.

(Radikale) Hysterektomie

Bei der Standardtherapie des frühen Zervixkarzinoms (< FIGO IIB) erfolgt zur Resektion des Tumors meist eine radikale Hysterektomie (Abb. 2 u. 3). Hierfür haben sich verschiedene Techniken mit dem Ziel einer Morbiditätsreduktion, zum Beispiel durch nervenschonende Verfahren bis hin zur minimal-invasiven Durchführung der Operation mittels Laparoskopie oder Roboter-Unterstützung, über die Jahre etabliert (1).

Mit der Veröffentlichung der LACC-Studie und nachfolgenden retrospektiven Analysen, die diese Daten bestätigten,



Abb. 2: Präparat radikale Hysterektomie (PIVER III) bei Plattenepithelkarzinom FIGO IB1, G2 mit nebenbefundlichem intraligamentärem Zervixmyom rechts

gab es eine Zäsur im Bereich des minimal-invasiven Ansatzes (10). Es wurde dabei ein erheblicher Benefit der Patientin für ein offenes Verfahren hinsichtlich der onkologischen Sicherheit herausgestellt (krankheitsfreies Überleben 96,5 % vs. 86,0 % nach 4,5 Jahren) (10). Die genaue Ursache für das schlechtere »Outcome« in dem minimal-invasiven Studienarm wurde diskutiert, aber letztlich nicht klar identifiziert. Die Verwendung eines Manipulators sowie die laparoskopische Kolpotomie wurden als Optionen für eine Zellverschleppung vermutet. Letztlich führte das zum Zurückkehren der offenen operativen Therapie des Zervixkarzinoms als logische Antwort auf diese Erkenntnisse (1).

Um diese Probleme zu adressieren, konnten einzelne retrospektive Studien zeigen, dass das Bilden einer Scheidenmanschette zum Verschluss des Tumorkompartiments und zur Verbesserung der Tumorhygiene ähnlich gute krankheitsfreie Überlebensdaten wie der offene Arm der LACC-Studie aufweisen konnten (6, 11). Köhler zeigte ein rezidivfreies Überleben von 94,5 % und ein Gesamtüberleben von 97,8 % nach 4,5 Jahren mit dieser Technik (6). Auch durch eine zuvor durchgeführte LEEP-Konisation im Gesunden kann eine Verbesserung des rezidivfreien Überlebens erreicht werden (2, 5).

Der Verzicht auf einen Manipulator, die Bildung einer Scheidenmanschette sowie die zuvorige LEEP-Konisation im Ge-



Abb. 3: Präparat radikale Hysterektomie (PIVER II) bei endozervikalem Plattenepithelkarzinom FIGO IB1, G2

sunden wurden als mögliche protektive Maßnahmen identifiziert. Ob die Nutzung dieser protektiven Maßnahmen eine onkologisch sichere Möglichkeit zur Renaissance des minimal-invasiven Ansatzes darstellt, soll im Rahmen der prospektiven G-LACC-Studie evaluiert werden, welche sich derzeit in der Rekrutierungsphase befindet.

Dass eine einfache Hysterektomie für kleine Tumoren eine ausreichende Behandlungsoption darstellt, wurde mit der SHAPE-Studie untersucht. Bei Frauen mit Tumoren < 2 cm, einer Stromainvasion < 10 mm (oder 50 % in der [Magnetresonanztomografie] MRT) (Tab.) ist in dieser Auswertung eine einfache Hysterektomie anstelle einer radikalen Hysterektomie für das krankheitsfreie Überleben nicht unterlegen und damit onkologisch sicher. Dieses Vorgehen war mit einer signifikant verminderten Morbidität vor allem hinsichtlich einer langfristigen Blasenentleerungsstörung und Harninkontinenz, aber auch mit einer initial verbesserten Sexualfunktion und weniger sexuellem Distress verbunden (9). Zusammen mit protektiven Maßnahmen, vor allem einer vorherigen LEEP-Konisation in sano, kann in der Einzelfallabwägung auch eine totale laparoskopische Hysterektomie mit der Patientin diskutiert werden. Auch das Konzept, eine vorherige LEEP-Konisation mit der Sentinellymphadenektomie zu verbinden, um dann anhand der histologischen Ergebnisse das Therapiekonzept festzulegen, hat sich so etabliert.

Tabelle
Einschlusskriterien der SHAPE-Studie

Tumorgroße	Invasionstiefe im Konus	Stromainvasion (MRT)
< 2 cm	< 10 mm	< 50 %

Diskussion

Mit der Deeskalation der Radikalität beim Lymphknotenstaging durch die Sentinellymphadenektomie (4, 7, 8), den Optionen des Fertilitätserhalts beim frühen Zervixkarzinom und bestehendem Kinderwunsch (1, 3) sowie der Möglichkeit des Verzichts auf die Radikalität bei der Hysterektomie (9) sind große Schritte getan, um die Morbidität der operativen Therapie des Zervixkarzinoms so gering als auch onkologisch sinnvoll zu halten. Eine Möglichkeit der Ausweitung der Sentinel-Indikation (7) wird derzeit untersucht und ist zu erhoffen.

Ob der letzte logische Schritt der Etablierung eines sicheren minimal-invasiven Ansatzes mit protektiven Maßnahmen (2, 5, 6, 11) gelingt, bleibt noch abzuwarten, aber klar ist, dass hierin eine potenzielle Option für die weitere Deeskalation in Zukunft bestehen könnte. Es bleibt zu hoffen, dass bis dahin noch genug operative Gynäkoonkologen dazu fähig sind, diese Operation minimal-invasiv sicher durchzuführen.

Literatur:

1. AWMF online (2022): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom Langversion 2.2 – März 2022. AWMF-Registernummer: 032/033O. https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-033O_L_S3_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_Zervixkarzinom_2022-03.pdf (abgerufen am 29.06.2023)
2. Chacon E, Manzour N, Zanagnolo V, Querleu D, Núñez-Córdoba JM, Martín-Calvo N, Căpîlna ME, Fagotti A, Kucukmetin A, Mom C, Chakalova G, Shamistan A, Gil Moreno A, Malzoni M, Narducci F, Arencibia O, Raspagliesi F, Toptas T, Cibula D, Kaidarova D, Meydanli MM, Tavares M, Golub D, Perrone AM, Poka R, Tsolakidis D, Vujić G, Jedryka MA, Zusterzeel PLM, Beltman JJ, Goffin F, Haidopoulos D, Haller H, Jach R, Yezhova I, Berlev I, Bernardino M, Bharathan R, Lanner M, Maenpaa MM, Sukhin V, Feron JG, Fruscio R, Kukk K, Ponce J, Minguez JA, Vázquez-Vicente D, Castellanos T, Boria F, Alcazar JL, Chiva L; SUCCOR study group; SUCCOR study Group (2022): SUCCOR cone study: conization before radical hysterectomy. *Int J Gynecol Cancer* 32 (2), 117–124
3. Hertel H, Köhler C, Grund D, Hillemanns P, Possover M, Michels W, Schneider A; German Association of Gynecologic Oncologists (AGO) (2006): Radical vaginal trachelectomy (RVT) combined with laparoscopic pelvic lymphadenectomy: prospective multicenter study of 100 patients with early cervical cancer. *Gynecol Oncol* 103 (2), 506–511
4. Kadkhodayan S, Hasanzadeh M, Treglia G, Azad A, Yousefi Z, Zarifmahmoudi L, Sadeghi R (2015): Sentinel node biopsy for lymph nodal staging of uterine cervix cancer: a systematic review and meta-analysis of the pertinent literature. *Eur J Surg Oncol* 41 (1), 1–20
5. Klapdor R, Hertel H, Delebinski C, Hillemanns P (2022): Association of preoperative cone biopsy with recurrences after radical hysterectomy. *Arch Gynecol Obstet* 305 (1), 215–222
6. Kohler C, Hertel H, Herrmann J, Marnitz S, Mallmann P, Favero G, Plaikner A, Martus P, Gajda M, Schneider A (2019): Laparoscopic radical hysterectomy with transvaginal closure of vaginal cuff – a multicenter analysis. *Int J Gynecol Cancer* 29 (5), 845–850

7. Lecuru FR, McCormack M, Hillemanns P, Anota A, Leitao M, Mathevet P, Zweemer R, Fujiwara K, Zanagnolo V, Zahl Eriksson AG, Hudson E, Ferron G, Plante M (2019): SENTICOL III: an international validation study of sentinel node biopsy in early cervical cancer. *A GINECO, EN-GOT, GCIG and multicenter study. Int J Gynecol Cancer* 29 (4), 829–834
8. Mathevet P, Lecuru F, Uzan C, Boutitie F, Magaud L, Guyon F, Querleu D, Fourchotte V, Baron M, Bats AS; Senticol 2 group (2021): Sentinel lymph node biopsy and morbidity outcomes in early cervical cancer: Results of a multicentre randomised trial (SENTICOL-2). *Eur J Cancer* 148, 307–315
9. Plante M, Kwon JS, Ferguson S, Samouëlian V, Ferron G, Maulard A, de Kroon C, Van Driel W, Tidy J, Williamson K, Mahner S, Kommos S, Goffin F, Tamussino K, Eyjólfssdóttir B, Kim JW, Gleeson N, Brotto L, Tu D, Shepherd LE; CX.5 SHAPE investigators; CX.5 SHAPE Investigators (2024): Simple versus Radical Hysterectomy in Women with Low-Risk Cervical Cancer. *N Engl J Med* 390 (9), 819–829
10. Ramirez PT, Frumovitz M, Pareja R, Lopez A, Vieira M, Ribeiro R, Buda A, Yan X, Shuzhong Y, Chetty N, Isla D, Tamura M, Zhu T, Robledo KP, Gebiski V, Asher R, Behan V, Nicklin JL, Coleman RL, Obermair A (2018): Minimally Invasive versus Abdominal Radical Hysterectomy for Cervical Cancer. *N Engl J Med* 379 (20), 1895–1904
11. Tanaka T, Miyamoto S, Terada S, Kogata Y, Sasaki H, Tsunetoh S, Yamada T, Ohmichi M (2019): Intraperitoneal cytology after laparoscopic radical hysterectomy with vaginal closure without the use of a manipulator for cervical cancer: a retrospective observational study. *Cancer Manag Res* 11, 7015–7020

Anschrift für die Verfasser:

Dr. med. Franz-Ferdinand Bitto
MIC-Zentrum-München
Leopoldstraße 236
80807 München
E-Mail bitto@mic-zentrum-muenchen.de