

Onkologie 2023 · 29:956–966  
<https://doi.org/10.1007/s00761-023-01407-9>  
 Angenommen: 7. August 2023  
 Online publiziert: 4. September 2023  
 © The Author(s), under exclusive licence to  
 Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von  
 Springer Nature 2023, korrigierte Publikation 2023



# Innovative operative Konzepte beim Zervixkarzinom

Peter Hillemanns · Rüdiger Klapdor · Hermann Hertel

Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland

## In diesem Beitrag

- **Sentinellymphknoten beim frühen Zervixkarzinom**  
 Lernkurve · Pathohistologie des Sentinellymphknotens · Studiendaten · Laufende Studien
- **Minimal-invasive vs. offene radikale Hysterektomie**  
 Analysen nach Publikation der LACC-Studie · Komplikationen im Vergleich · Protektive Faktoren bei der minimal-invasiven Chirurgie · Lernkurve und Expertise der Zentren · Aktuelle Studien
- **Einfache Hysterektomie für Zervixkarzinome bis 2 cm**

## Zusammenfassung

**Hintergrund:** Während der letzten Jahre beherrschen 3 wesentliche Themen die Chirurgie des frühen Zervixkarzinoms. Der Trend zur minimal-invasiven Chirurgie hatte durch die LACC-Studie (Laparoscopic Approach to Cervical Cancer, 2018) einen herben Rückschlag hinnehmen müssen. Die beiden anderen Themen sind die verminderte chirurgische Radikalität mit der Sentinellymphknotendiagnostik und die Vermeidung der radikalen Hysterektomie.

**Material und Methoden:** Eine selektive Literatursuche und eine Auswertung eigener Patientenkollektive sowie aktueller Kongressberichte wurden durchgeführt.

**Ergebnisse:** Die abdominale radikale Hysterektomie wurde zum Standardverfahren des frühen Zervixkarzinoms. In sekundären Analysen, die von registerbasierten Daten über geschützte Daten bis zu multizentrischen retrospektiven Studien reichen, wird versucht, den Ursachen für das schlechte Abschneiden der Laparoskopie auf den Grund zu gehen, aber erst die bereits initiierten weiteren prospektiven randomisierten Studien werden die Antwort geben. Ein weiterer Trend ist die Vermeidung der kompletten Lymphonodektomie durch die Sentinellymphknotendiagnostik beim frühen Zervixkarzinom bis 4 cm Tumorgöße, die hauptsächlich auf dem Einsatz von Indozyaningrün beruht. Diese Frage nach der Sicherheit der Sentinellymphknoten wird durch die SENTICOL-III-Studie beantwortet. Schon seit den Studien zur Trachelektomie beim Zervixkarzinom bis 2 cm ist bekannt, dass dieses Stadium eine sehr gute Prognose hat, allerdings wies dieses Stadium im laparoskopischen Arm der LACC-Studie ein deutlich schlechteres rezidivfreies Überleben auf – jedoch war dies wegen der geringen Anzahl an Fällen nicht signifikant. Allerdings wurde nun mit Vorstellung der SHAPE-Studie zum Vergleich der einfachen mit der radikalen Hysterektomie auf dem Kongress der American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2023 ein weiteres Kapitel zur Reduktion der operativen Radikalität eröffnet.

### Schlüsselwörter

Minimal-invasive Chirurgie · Laparoskopie · Zytologische Techniken · Biopsie · Sentinellymphknoten



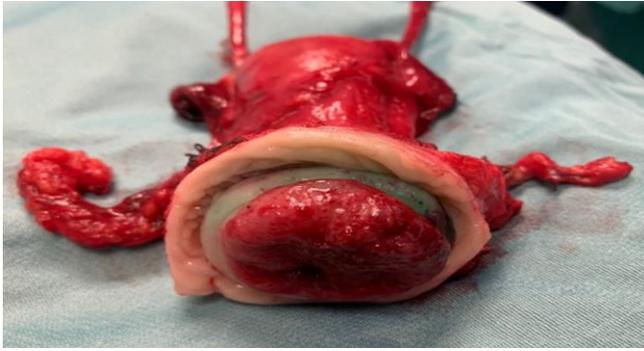
QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Über die letzten Jahre beherrschen 3 wesentliche Themen die Chirurgie des frühen Zervixkarzinoms (■ **Abb. 1**).

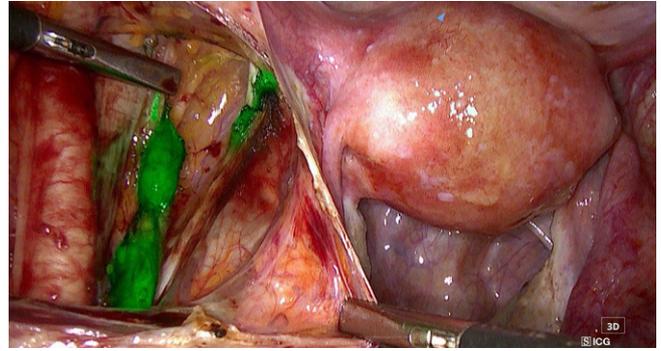
» **Der Trend zur minimal-invasiven Chirurgie hatte einen herben Rückschlag hinnehmen müssen**

Der Trend zur minimal-invasiven Chirurgie hatte durch die LACC-Studie (Laparoscopic Approach to Cervical Cancer, 2018) einen

herben Rückschlag hinnehmen müssen. Die abdominale radikale Hysterektomie wurde zum Standardverfahren des frühen Zervixkarzinoms. Sekundäre Analysen versuchen den Ursachen für das schlechte Abschneiden der Laparoskopie auf den Grund zu gehen, aber nur die weiteren prospektiven randomisierten Studien werden die Antwort geben. Ein weiterer Trend ist die Vermeidung der kompletten Lymphonodektomie durch die Sentinelldiagnostik beim



**Abb. 1** ▲ Plattenepithelkarzinom der Zervix pT1b1 N0G2, Patientin 36 Jahre (Papanicolaou-Test: Pap I, HPV positiv). (Mit freundl. Genehmigung, © Peter Hillemanns, alle Rechte vorbehalten)



**Abb. 2** ▲ Nahinfrarotfluoreszenz-Diagnostik von Indozyaningrün(ICG)-markierten Sentinellymphknoten pelvin links. (Mit freundl. Genehmigung, © Peter Hillemanns, alle Rechte vorbehalten)

frühen Zervixkarzinom bis 2 und eventuell bis 4 cm Tumorgöße. Jedoch wird diese Frage nach der Darstellbarkeit der Wächterlymphknoten durch die SENTICOL-III-Studie beantwortet. Schon seit den Studien zur Trachelektomie bei Zervixkarzinom bis 2 cm ist bekannt, dass dieses Stadium eine sehr gute Prognose hat, allerdings nicht im laparoskopischen Arm der LACC-Studie. Jedoch wurde nun mit Vorstellung der SHAPE-Studie (Radical versus Simple Hysterectomy and Pelvic Node Dissection with Low-Risk Early-Stage Cervical Cancer) zum Vergleich der einfachen mit der radikalen Hysterektomie auf dem Kongress der American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2023 ein weiteres Kapitel zur Reduktion der operativen Radikalität eröffnet.

### Sentinellymphknoten beim frühen Zervixkarzinom

Der Nachweis von Lymphknotenmetastasen ist ein wesentlicher Bestandteil der TNM-Klassifikation und hat entscheidenden Einfluss auf das Behandlungsmanagement und auch auf die Prognose des Zervixkarzinoms. Die komplette Lymphonodektomie ist aber mit zahlreichen Folgeerkrankungen assoziiert wie Lymphozele, Lymphödem, Nerven-/Gefäßverletzungen und Wundinfektionen [1]. Daher hat sich zunehmend die Wächterlymphknotenentfernung („sentinel lymph node biopsy“, SLN) als Alternative etabliert und wird von nationalen und internationalen Leitlinien empfohlen [2]. Der Wächterlymphknoten ist definiert als der oder die ersten Lymphknoten, in

welche sich Krebszellen von ihrem Primärorgan ausbreiten und sind damit prädiktiv für einen weiteren Lymphknotenbefall [6]. Der SLN kann durch verschiedene Tracer ( $^{99\text{Tc}}$ -Nanokolloid) oder Farbstoffe (Patentblau; Indozyaningrün, ICG) und unter Verwendung einer speziellen Gammasonde oder bei ICG mittels Nahinfrarotfluoreszenz detektiert werden (▣ Abb. 2).

### Lernkurve

Eine akkurate zervikale Injektion, die intraoperative Detektion und eine genaue SLN-Exstirpation erfordert eine Lernkurve, die am besten durch konsequente SLN-Entnahme vor jeder pelvinen Lymphonodektomie (bei Zervix- oder Endometriumkarzinom) unter der Kontrolle eines erfahrenen Operateurs erfolgen sollte. Dieses Konzept wurde in der Literatur ausführlich beschrieben. In ihrer Kohorte von 55 Patienten zeigten z.B. Plante et al. in den letzten 15 Fällen eine bessere SLN-Detektionsrate im Vergleich zu ihren 28 ersten Fällen (93 vs. 51%,  $p < 0,01$ ) und kamen zu dem Schluss, dass die Erfahrung mit der SLN-Erkennung mit der Zeit signifikant zunahm [1].

### Pathohistologie des Sentinellymphknotens

Der SLN wird operativ entfernt und i. Allg. in Paraffin histopathologisch vollständig eingebettet und in Stufenschnitten untersucht – einschließlich des sog. Ultrastainings mit Zytokeratin-Immunhistochemie der SLN ([2]; ▣ Tab. 1). Entsprechend der

UICC(Union Internationale Contre le Cancer)- und TNM-Klassifikation sind Mikrometastasen definiert als der histologische Nachweis von Tumorzellen im Lymphknoten von  $\geq 0,2$  mm, aber nicht größer als 2 mm. Tumorzellen von  $< 0,2$  mm Gesamtausdehnung werden als isolierte Tumorzellen im Lymphknoten definiert [3].

Die prognostische bzw. therapeutische Bedeutung isolierter Tumorzellen ist bisher unklar, ebenso der molekularbiologische Nachweis von DNA humaner Papillomaviren (HPV) in pelvinen bzw. paraaortalen Lymphknoten [4]. Gleiches gilt für den isolierten Nachweis von Lymphgefäßeinbrüchen im perinodalen Fettgewebe bzw. der Lymphknotenkapsel, ohne gleichzeitig vorliegende Lymphknotenmetastasen. Der isolierte Nachweis von Lymphgefäßeinbrüchen im perinodalen Fettgewebe bzw. der Lymphknotenkapsel ohne gleichzeitig vorliegende Lymphknotenmetastasen sollte im Befundbericht erwähnt werden und ist als L1 zu klassifizieren. In der SENTIX-Studie (ENGOT-CX2) zur Sentinelbiopsie bei Zervixkarzinom bis 4 cm gelang ein bilateraler Nachweis in 91% der Fälle. Im Gefrierschnitt konnten jedoch nur 54% der positiven Lymphknoten (pN1) nachgewiesen werden, darunter wurden immerhin 28% der Makrometastasen und 90% der Mikrometastasen übersehen. Die Autoren warnen daher vor der Durchführung des intraoperativen Gefrierschnitts als intraoperative Triage, da nur die Hälfte der N1-Fälle detektiert werden.

7.22 Konsensbasierte Empfehlung		Neu 2021
EK	<i>Sentinellymphknoten beim Zervixkarzinom sollten wie folgt aufgearbeitet werden:</i>	
	Lamellierung des übersandten Fettgewebes mit Identifikation aller Sentinellymphknoten	
	Vollständige Entfernung aller Lymphknoten	
	Halbierung aller Lymphknoten < 0,3 cm Größe	
	Lamellierung aller Lymphknoten > 0,3 cm in 0,2 cm dicke Lamellen	
	Anfertigung von Stufenschnitten	
	Immunhistochemisches Ultrastaging	
	Vollständige Einbettung des Fettgewebes bei makroskopisch nicht identifizierbaren Sentinellymphknoten	
-	<i>Starker Konsens</i>	
EK Expertenkonsens		

Studiendaten

Die erste prospektive, multizentrische Kohortenstudien zur Validierung der SLN-Technik beim frühen Gebärmutterhalskrebs wurde 2008 von Altgassen et al. veröffentlicht [5]. In der AGO-Uterus-3-Studie der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) mit insgesamt 590 Patientinnen lag die Detektionsrate bei 89 % der Patientinnen und stieg bei kombinierter Verwendung von Technetium und Patentblau auf 94 %. Die Sensitivität für LK-Befall lag in der Gesamtgruppe nur bei 77,4 %, war aber bei denjenigen mit kleineren Tumoren < 20 mm (90,9 %) und solche mit bilateraler SLN-Detektion (87,2 %) höher.

» Die Nachweisgenauigkeit für den Sentinel erreichte lediglich bei den kleinen Tumoren unter 2 cm akzeptable Werte (NPV < 99 %)

Der negative Vorhersagewert („negative predictive value“, NPV) lag bei 94,3 %. Darüber hinaus konnte mittels einer nachträglichen Stratifizierung zwischen Tumoren größer und kleiner als 2 cm gezeigt werden, dass der entscheidende NPV lediglich bei den kleinen Tumoren unter 2 cm akzeptable Werte (< 99 %) erreichte.

Lecureu et al. veröffentlichten Ergebnisse aus der ersten prospektiven, multizentrischen SENTICOL-Studie aus dem Jahr 2011 [6], in der die Bedeutung des bilateralen pelvinen Sentinelnachweises bei kombinierter <sup>99</sup>Tc- und Blaumarkierung nochmals bestätigt wurde. Die SLN-Detektionsrate betrug 98 %, die Sensitivität lag bei 92 %

und der NPV bei 98 % von 139 Patientinnen. Es gab keine falsch-negativen Ergebnisse, wenn der Wächterlymphknoten bilateral identifiziert wurde.

Auch in einer Studie aus Kanada beschrieben Roy et al. eine hohe SLN-Detektionsrate von 99 %, wenn sowohl Patentblau wie auch <sup>99</sup>Tc zusammen verwendet werden, verglichen mit 93 % mit Patentblau allein oder 97 % mit <sup>99</sup>Tc allein [7]. Die Sensitivität war mit 100 % am höchsten bei bilateraler SLN-Detektion und Ultrastaging an der endgültigen Paraffinhistologie (statt Gefrierschnitt).

Obwohl nationale/internationale Leitlinien die SLN-Biopsie als Alternative zur kompletten pelvinen Lymphonodektomie betrachten, kann die SLN-Biopsie aufgrund des Fehlens von prospektiven Studien zur onkologischen Langzeitsicherheit noch nicht als Goldstandard betrachtet werden.

Laufende Studien

Aktuell gibt es 3 prospektive Studien: SENTIX, PHENIX und SENTICOL III [8–10].

Bei der SENTIX-Studie (NCT02494063) handelt es sich um eine prospektive multizentrische Beobachtungsstudie, die darauf abzielt, die 2-Jahres-Rezidivrate nach SLN-Biopsie zu untersuchen. Zu den ersten Auswertungen bezüglich der mangelhaften Qualität von Schnellschnitten wurde schon berichtet.

Die PHENIX-Studie (NCT02642471) ist eine multizentrische randomisierte kontrollierte Studie, die darauf abzielt, die onkologischen Ergebnisse der SLN-Biopsie mit der pelvinen Lymphonodektomie

bei Patientinnen mit (2-Jahres-Werte für das krankheitsfreie Überleben, „disease-free survival“, DFS) und ohne (3-Jahres-DFS) SLN-Metastasen zu vergleichen. Bei der SENTICOL-III/AGO-OP.9-Studie handelt es sich um eine prospektive multizentrische randomisierte Studie mit den koprimären Endpunkten von Überleben und Lebensqualität, die das krankheitsfreie 3-Jahres-Überleben zwischen SLN-Biopsie allein und SLN-Biopsie mit pelviner Lymphadenektomie vergleicht. Diese Studie rekrutiert derzeit auch in Deutschland und wird von der Deutschen Forschungsgemeinschaft finanziert.

Minimal-invasive vs. offene radikale Hysterektomie

Seit der Einführung von Daniel Dargent sowie in Deutschland durch Achim Schneider hat die minimal-invasive radikale Hysterektomie sich zunehmend in den erfahrenen operativen Zentren etabliert. Dies wurde unterstützt durch viele Publikationen und auch Metaanalysen, die nach Auswertung retrospektiver Studien keinen Unterschied in der onkologischen Sicherheit nachweisen konnten [11]. Dies änderte sich schlagartig mit Publikation der ersten großen multizentrischen prospektiven randomisierten „LACC-Studie“, die in den Leitlinien zu einer Kehrtwendung in der Bewertung der onkologischen Sicherheit der konventionell laparoskopischen wie roboterassistierten radikalen Hysterektomie führte [12, 13]. Daraufhin sank der Anteil der minimal-invasiven radikalen Hysterektomie, der zuvor bei 50 % lag, innerhalb kürzester Zeit um die Hälfte [14]. In der LACC-Studie mit Zervixkarzinom bis 4 cm Größe zeigte sich ein signifikant schlechteres Überleben bei den laparoskopisch (konventionell oder roboterassistiert) im Vergleich zu den offen operierten Patientinnen. So lag nach 4,5 Jahren Nachkontrolle das krankheitsfreie Überleben in der laparoskopischen Gruppe bei nur 86 % und in der abdominalen Gruppe bei 96 %. Bei Tumorgröße unter 2 cm waren zwar keine signifikanten Unterschiede zu sehen, allerdings lag das nur an der geringeren Wahrscheinlichkeit für Lymphknotenbefall. So war das relative Risiko für ein Rezidiv nach 4,5 Jahren in der

Hier steht eine Anzeige.



minimal-invasiven Gruppe fast 5-mal höher.

### Analysen nach Publikation der LACC-Studie

Die alles entscheidende Frage betraf die möglichen Ursachen für das deutlich schlechtere Abschneiden der laparoskopischen Chirurgie. Nach der Veröffentlichung der LACC-Daten kam es innerhalb von kürzester Zeit zur Publikation weiterer retrospektiver und auch registerbasierter Daten.

#### » Durch Hysterektomien mit Uterusmanipulator wird eine Tumorzelldissemination begünstigt

Rund 80% der in die LACC-Studie eingeschlossenen minimal-invasiven radikalen Hysterektomien wurden mit Uterusmanipulator durchgeführt, was zweifelsohne eine Tumorzelldissemination begünstigt. Den Weg dieser potenziellen Tumorzellverschleppung konnten die Autoren des vorliegenden Beitrags in einer Studie aufzeigen, in der sie ICG vor Durchführung einer laparoskopischen Hysterektomie mit Uterusmanipulator auf die Zervix auftrugen [15]. Nach intrakorporaler Kolpotomie konnten sie das ICG intraabdominal an unterschiedlichen Stellen nachweisen, was somit als Surrogat für eine Tumorzellverschleppung gelten kann.

In die Metaanalyse von Kampers et al. haben die Autoren nach einer ausführlichen Recherche alle Studien – analog zur LACC-Studie – mit Zervixkarzinom bis 4 cm Tumorgöße eingeschlossen, die laparoskopisch oder abdominal operiert wurden [16]. Insgesamt wurden 30 Studien mit über 7000 Patientinnen pro Gruppe ausgewertet. In der Analyse ergab sich für das krankheitsfreie Überleben ein relatives Risiko von 0,97 (95%-Konfidenzintervall, 95%-KI: 0,93–1,01) zwischen Laparoskopie und offener Operation. Ebenfalls zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben bei einem relativen Risiko von 0,97 (95%-KI: 0,05–1,00). Um das Risiko für eine intraoperative Tumorzelldissemination in den Bauchraum näher zu analysieren, unterteilten die Autoren die einzelnen Studienkollektive in 3 Gruppen:

- eine Hochrisikogruppe,
- eine Gruppe mit mittlerem Risiko,
- eine Gruppe mit niedrigem Risiko.

In der Hochrisikogruppe wurde ein Uterusmanipulator verwendet. Bei der Gruppe mit mittlerem Risiko wurden kein Uterusmanipulator, aber weiterhin eine sog. intrakorporale Kolpotomie (mit fraglichem erhöhtem Risiko) durchgeführt. In der Gruppe mit niedrigem Risiko wurde kein Manipulator verwendet und darüber hinaus eine vaginale Kolpotomie als protektive Maßnahme durchgeführt.

Die Hochrisikogruppe unter Verwendung eines Uterusmanipulators wies signifikant schlechtere Überlebensdaten für das krankheitsfreie und Gesamtüberleben auf im Vergleich zur abdominalen Gruppe und auch im Vergleich zur laparoskopischen Niedrigrisikogruppe (ohne Manipulator, mit vaginaler Kolpotomie). Das krankheitsfreie Überleben lag in der abdominalen Gruppe bei 92% (95%KI: 88–95%) und in der Niedrigrisikogruppe bei 93% (95%KI: 91–95%).

Auf der anderen Seite lag das krankheitsfreie Überleben in der laparoskopischen Hochrisikoprobe nur bei 87% (95%KI: 82–91%), während in der laparoskopischen Niedrigrisikogruppe das Gesamtüberleben sehr hoch war mit 96% (95%KI: 94–98%), was mit dem abdominalen Arm sowohl dieser Analyse, aber auch der LACC-Studie vergleichbar ist. Allerdings gibt es auch eine Metaanalyse, die zu konträren Ergebnissen kommt [17].

#### » Als protektive Maßnahmen gegen die Tumorzellaussaat in den Bauchraum gelten die vaginale Kolpotomie und die Konisation

Als protektive Maßnahme gegen die Tumorzellaussaat in den Bauchraum gilt die vaginale Kolpotomie bzw. die Verwendung einer vaginalen Scheidenmanschette über den Tumor. In einer Metaanalyse von Roncini et al. wurden Studien mit laparoskopisch assistierter radikaler vaginaler Hysterektomie (LAVRH) ausgewertet [18]. In den 8 ausgewerteten Studien ergab sich kein Unterschied im krankheitsfreien Überleben zwischen der laparoskopischen und der abdominalen Gruppe (relatives Risiko, RR: 0,82; 95%KI: 0,55–1,23). Prospektive

Daten zu dieser Fragestellung gibt hierzu bisher nicht (■ Abb. 3).

### Komplikationen im Vergleich

Auch zu diesem Thema veröffentlichten die Autoren eine große Metaanalyse mit insgesamt 27 eingeschlossenen Studien [19]. Die Analyse ergab, dass die abdominale Hysterektomie mit der kürzesten Operationszeit assoziiert war (20 min weniger). Hingegen war die intraoperative Morbidität etwas niedriger in der laparoskopischen Kohorte. Die postoperative Morbidität unterschied sich zwischen den Gruppen nicht. Auf der anderen Seite war die laparoskopische radikale Hysterektomie mit einem geringeren Blutverlust (mittlere Differenz –115 ml) und einem verkürzten Krankenhausaufenthalt um 3 Tage verbunden.

### Protektive Faktoren bei der minimal-invasiven Chirurgie

Ein weiterer Hinweis auf die Bedeutung der Tumorzellverschleppung für das operative Ergebnis bei der laparoskopischen radikalen Hysterektomie ergibt sich bei Auswertung der exzellenten Überlebensdaten von Patientinnen, deren Tumor vor der laparoskopischen Operation bereits durch eine Konisation makroskopisch entfernt worden war. In der retrospektiven Analyse der eigenen Daten aus der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) von 480 Patientinnen mit Zervixkarzinom verglichen die Autoren den Effekt einer präoperativen Konisation. Es wurden 183 Patientinnen mit einem Stadium gemäß FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique) von IA1 mit LVSI („lymphovascular space involvement“) bis IIA2 eingeschlossen. In der multivariaten Analyse war der Nachweis von Tumorgewebe vor laparoskopischer Operation der einzige und wichtigste prädiktive Faktor für ein Rezidiv mit einer Odds Ratio, OR, von 5,9 (95%-KI: 1,11–31,29) [20]. Bei präoperativer Konisation lag das rezidivfreie Überleben bei 98%. Diese Daten werden zudem durch die Ergebnisse der SUCCOR-Datenbank unterstützt. In diese multizentrische retrospektive Datenbank wurden 1272 Patientinnen mit Zervixkarzinomen im FIGO-Stadium IB1 von 126 Zentren aus 29 europäischen Ländern eingeschlossen

[21]. In einer Subgruppenanalyse ergab sich eine vergleichbare HR von 5,63 (95%-KI: 1,64–19,3) wie in der eigenen Studie für den Einfluss der präoperativen Konisation auf das krankheitsfreie Überleben. Patientinnen mit stattgehabter Konisation vor minimal-invasiver laparoskopischer radikaler Hysterektomie zeigen ein vergleichbares Überleben wie Patientinnen mit abdominaler radikaler Hysterektomie. Der Effekt „präoperative Konisation“ war allerdings im abdominalen Arm nicht nachzuweisen.

### Lernkurve und Expertise der Zentren

Die radikale Hysterektomie, insbesondere als minimal-invasive Operationstechnik, gehört zu den komplizierten medizinischen Eingriffen. Erfahrung und auch die Expertise am jeweiligen Standort spielt eine große Rolle. Potenzielle Komplikationen wie Ureter- und Blasenverletzungen bzw. -fisteln, Nerven- und Gefäßläsionen sowie auch neurogene Blasenentleerungsstörungen bei nicht adäquat durchgeführter nervenschonender radikaler Hysterektomie

sind bekannt. Die damit einhergehende Lernkurve kann einen wichtigen Einfluss auf das Operationsergebnis haben [22].

### » Einen wesentlichen Faktor stellt auch die Expertise des jeweiligen Zentrums dar

Einen wesentlichen Faktor stellt auch die Expertise des jeweiligen Zentrums dar. In der erwähnten SUCCOR-Studie wurden die Überlebensdaten in Abhängigkeit von der Adhärenz der einzelnen Zentren an die Qualitätsindikatoren der European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) ausgewertet [23]. Das krankheitsfreie Überleben war signifikant besser in den Kliniken, die eine hohe Adhärenz an Qualitätsindikatoren aufwiesen. In der multivariaten Analyse ergab sich für das Rezidivrisiko eine Halbierung des Risikos in diesen Zentren (HR: 0,48; 95%-KI: 0,3–0,75). Auch in der Auswertung deutscher Registerdaten konnten Gennari et al. belegen, dass sich das Gesamtüberleben bei Operation in den nicht-

universitären Krankenhäusern gegenüber den Universitätskliniken halbierte [24].

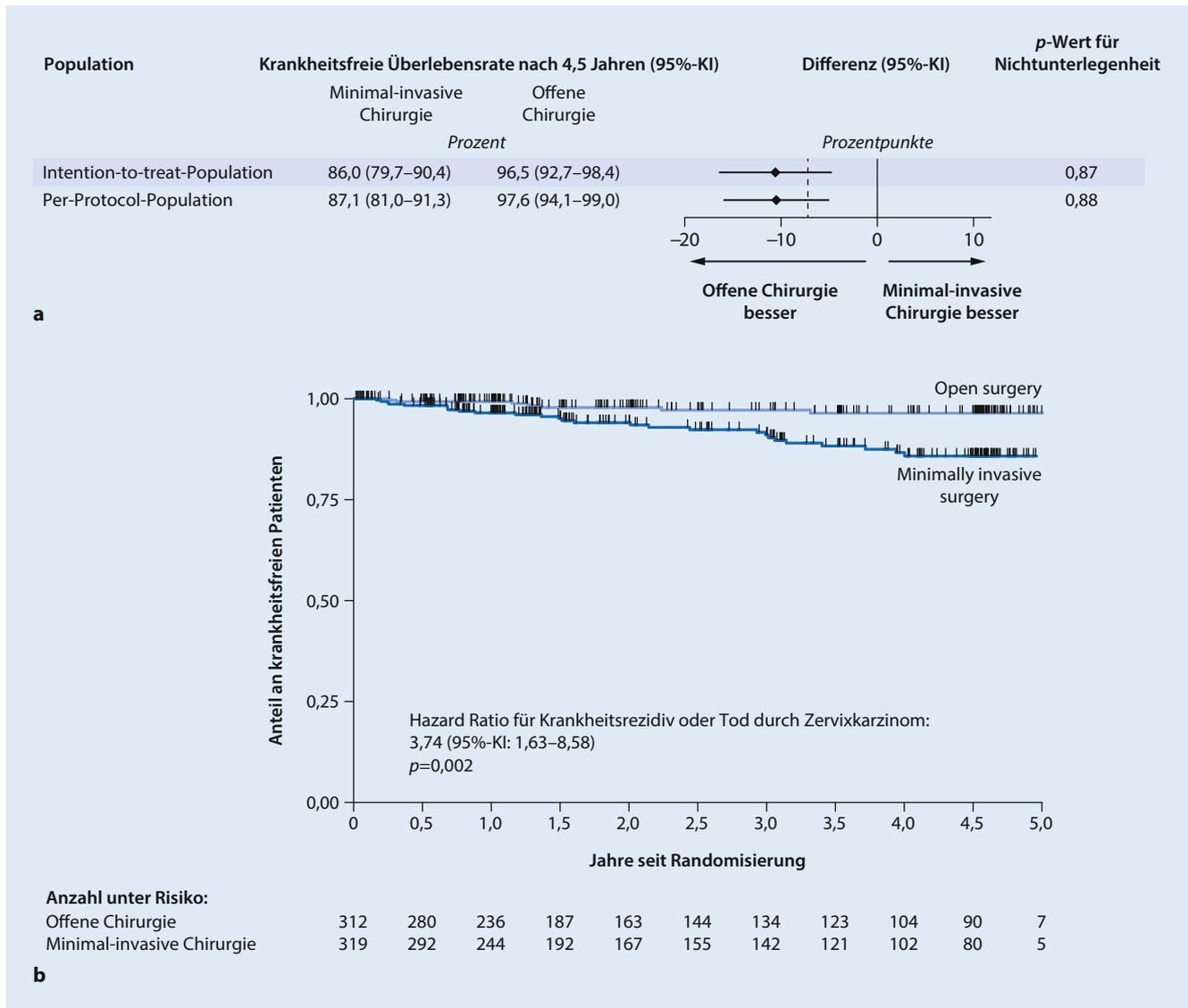
### Aktuelle Studien

Die überwiegende Zahl der retrospektiven Studien deutet auf die potenzielle Risikoreduktion von sog. protektiven operativen Faktoren hin. Insbesondere Patientinnen, die eine präoperative Konisation erhalten haben, können wahrscheinlich von den Vorteilen eines minimal-invasiven Verfahrens profitieren, ohne einen negativen Einfluss auf das Überleben erwarten zu müssen. Ähnliche Ergebnisse sind zu erwarten, wenn auch bei noch vorhandenem Tumor mittels Verzicht auf einen Manipulator und mit der Anwendung einer vaginalen Kolpotomie eine Tumorzellkontamination verhindert wird. Als dritter Faktor ist die operative Expertise zu sehen.

Aktuell rekrutierende Studien werden auch prospektive Daten hierzu liefern. Die von der Deutschen Krebshilfe finanzierte G-LACC-Studie eröffnet nun die große Chance, im Rahmen des randomisierten Studiendesigns diese protektiven Maß-

Hier steht eine Anzeige.

 Springer



**Abb. 3** ▲ Ergebnisse der LACC-Studie (Laparoscopic Approach to Cervical Cancer, 2018). Die offene Chirurgie zeigte nach 4,5 Jahren eine um ca. 10 % besseres krankheitsfreies Überleben (a). Dies ist auch grafisch über die Zeit nach Randomisierung deutlich zu erkennen (b). 95%-KI 95%-Konfidenzintervall. (Mod. nach [12])

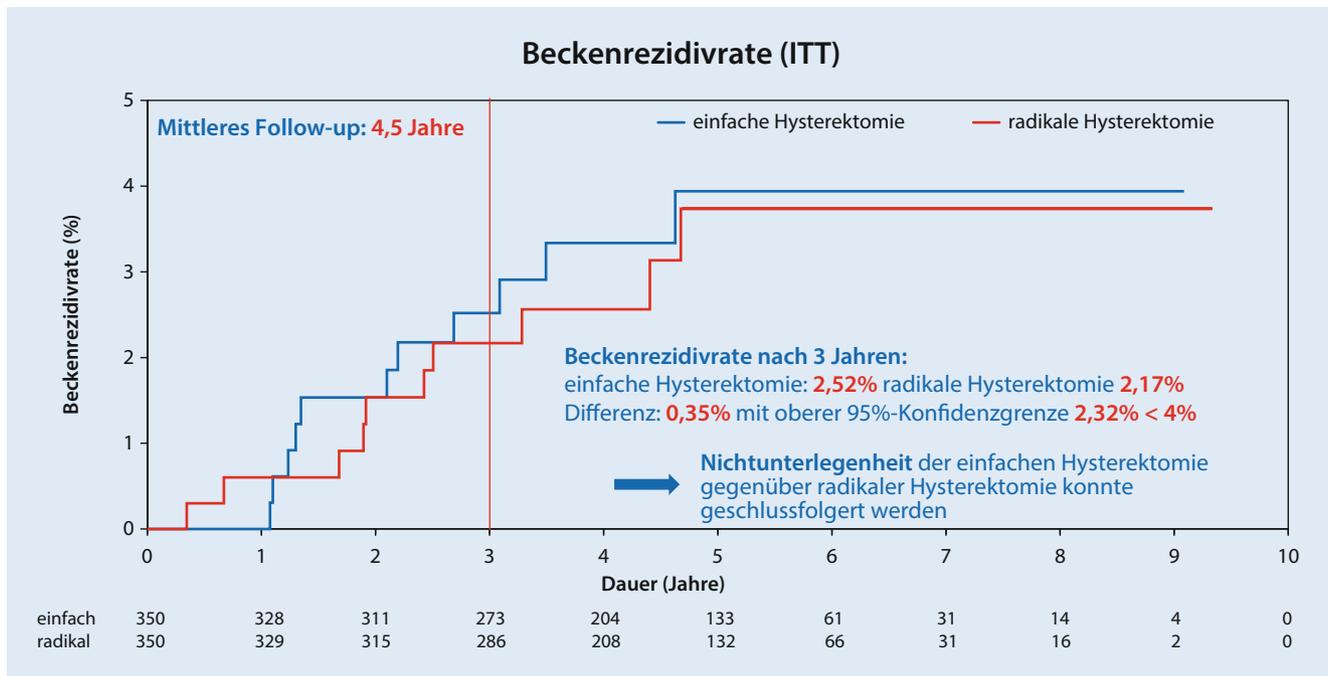
nahmen bei der laparoskopischen Operation (kein intrauteriner Uterusmanipulator, Fornixkappenmanipulator nur bei Z. n. präoperativer Konisation, sonst Maßnahmen zum Scheidenverschluss vor Dissektion) auf höchstem Evidenzniveau abzuklären und gleichzeitig die Vorteile der minimal-invasiven Technik zu wahren.

Die RACC-Studie (Robot-assisted Approach to Cervical Cancer) vergleicht die roboterassistierte minimal-invasive radikale Hysterektomie mit der abdominalen Hysterektomie und verzichtet auf die Anwendung von intrauterinen Uterusmanipulatoren, wobei in den nordischen Ländern und auch in dieser Studie eine

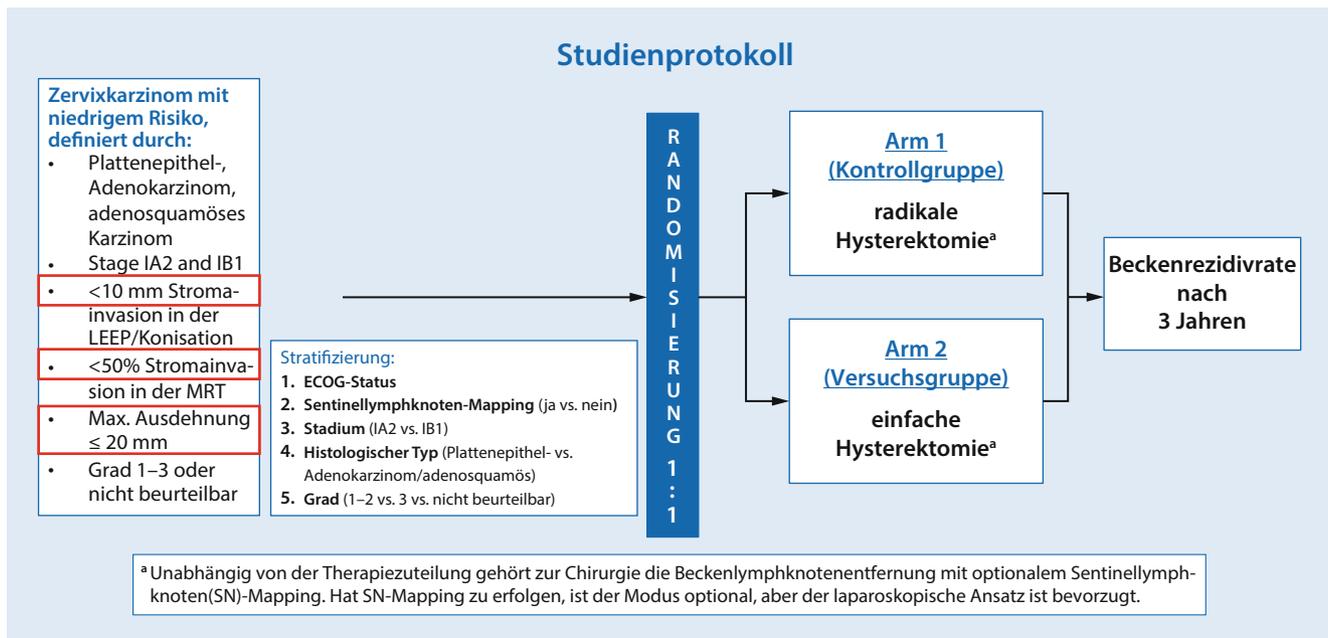
Portiokappe verwendet werden darf [25]. Ein ähnliches Design hat die ROCC/GOG-3403-Studie, bei der auch nur die transzervikalen Manipulatoren untersagt sind und spezifische operative Techniken zum „tumor containment“ notwendig sind [26]. Des Weiteren startet die chinesische LAUNCH-1-Studie, wobei die Scheide vor der Durchtrennung verschlossen werden soll, was mit transvaginalen Nähten, einer Ligaturschlinge o. Ä. erfolgen kann [27]. Weiterhin wird in diesem Jahr, angeregt durch die Arbeitsgruppe der Autoren, die G-LACC-Studie beginnen – ähnlich wie bei der chinesischen Studie unter der Vorgabe von protektiven Maßnahmen.

### Einfache Hysterektomie für Zervixkarzinome bis 2 cm

Die Trachelektomie hat sich bei Frauen mit Wunsch nach Organerhalt und v. a. mit Kinderwunsch etabliert und wird auch von den Leitlinien als wohl sichere Operation bei Zervixkarzinom unter 2 cm Tumorgroße empfohlen. Hertel et al. publizierten hierzu die prospektive AGO-Uterus-6-Studie mit radikaler vaginaler Trachelektomie und pelviner Lymphonodektomie von 100 Patientinnen [28]. Das rezidivfreie Überleben betrug 97 % und war damit Basis für die S3-Leitlinienempfehlung. Inwiefern eine radikale Trachelektomie onkologische



**Abb. 4 ▲** Ergebnisse der SHAPE-Studie (Radical versus Simple Hysterectomy and Pelvic Node Dissection with Low-Risk Early-Stage Cervical Cancer) bei Zervixkarzinom bis 2 cm und niedrigem Risiko. ITT Intention-to-treat-Kohorte. (Mod. nach [30])



**Abb. 5 ▲** Ergebnisse der SHAPE-Studie (Radical versus Simple Hysterectomy and Pelvic Node Dissection for Low-Risk Early-Stage Cervical Cancer) bei Zervixkarzinom bis 2 cm und niedrigem Risiko. ECOG-Status „Eastern Cooperative Oncology Group performance status“, LEEP elektrochirurgisches Loop-Exzisionsverfahren, „loop electrical excision procedure“, MRT Magnetresonanztomographie. (Mod. nach [30])

Vorteile gegenüber einer einfachen Trachelektomie hat, ist nicht geklärt. Zweifelsohne ist die Erstere operativ deutlich schwieriger, was sich auch bei der Komplikationsrate widerspiegelt. Unter diesem Blickwinkel erscheint es nachvollziehbar,

dass die einfache Hysterektomie bei frühem Zervixkarzinom unter 2 cm als onkologisch sichere Variante postuliert wurde, um die Komplikationen zu vermeiden.

In der einarmigen Multizenter-Pilotstudie ConCerv 2010–2019 wurde bei 100 Pa-

tientinnen mit Zervixkarzinom der Stadien FIGO IA2 (33%) bis IB2 (67% unter 2 cm) zunächst konisiert, ggf. auch rekonisiert [29]. Bei R0-Konisation erfolgte dann die einfache Hysterektomie mit pelviner Sentinel- oder kompletten Lymphonodektomie

oder bei Wunsch nach Fertilitätserhalt nur die Lymphknotenentfernung. Bei 5 % wurde noch Resttumor im Post-Konisations-Hysterektomiepräparat festgestellt, und in 3 % der Fälle entwickelte sich innerhalb von 2 Jahren ein Rezidiv (3,5 % kumulative Rezidivrate; 95%-KI: 0,9–9,0; **Abb. 4**).

Aktuell wurden die lang erwarteten Ergebnisse der SHAPE-Studie auf dem Kongress der American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2023 präsentiert [30]. An der SHAPE-Studie nahmen 700 Patientinnen im Alter von 24–80 Jahren mit niedrigem Risiko und Stadium IA2 bis IB1 (< 2 m) teil, bei denen eine pelvine Lymphonodektomie und randomisiert entweder eine radikale Hysterektomie oder eine einfache Hysterektomie erfolgte (**Abb. 3**). Die Hälfte der Hysterektomien wurde laparoskopisch (56 % einfach, 44 % radikal), 25 % wurden robotergestützt (24 % einfach, 25 % radikal) und 23 % wurden abdominal durchgeführt (17 % einfach, 29 % radikal). Die Beckenrezidivrate nach 3 Jahren nach einfacher (2,5 %) war der radikalen Hysterektomie (2,2 %) nicht unterlegen. Das extrapelvine rezidivfreie Überleben (98,1 vs. 99,7 %) und das Gesamtüberleben (99,1 vs. 99,4 %) waren ebenfalls zwischen den beiden Gruppen vergleichbar (**Abb. 5**).

Darüber hinaus traten bei einfacher Hysterektomie weniger intra-/perioperative urologische Komplikationen und auch langfristige Blasenprobleme auf. Mehrere Aspekte der Lebensqualität waren nach einfacher Hysterektomie ebenfalls günstiger, allerdings glichen sich die Unterschiede im Lauf der Zeit wieder an und waren nach 24 Monaten nicht mehr different.

### » Die einfache Hysterektomie war also onkologisch der radikalen Operation nicht unterlegen

Die einfache Hysterektomie war also onkologisch der radikalen Operation nicht unterlegen und zeigte die erwarteten Vorteile hinsichtlich der Komplikationsraten. Die Autoren um Marie Plante von Quebec schlussfolgerten, es sei zum ersten Mal gezeigt worden, dass eine einfache Hysterektomie eine sichere Option für [sorgfältig ausgewählte] Frauen mit Zervixkarzinom unter 2 cm und niedrigem Risiko ist. Nach Vorlage der finalen Publikation wird sich

wahrscheinlich die Praxis verändern, da die neue Standardbehandlung für Patientinnen mit Niedrigrisikoerkrankungen eine einfache Hysterektomie anstelle einer radikalen Hysterektomie ist – unter Beachtung der Vorgaben in dieser Studie.

#### Fazit für die Praxis

- Frauen mit einem Zervixkarzinom FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique) IA1 L1 bis IB2 (bis 2 cm) kann die Sentinellymphknotenbiopsie angeboten werden, in der SENTICOL-III-Studie sogar bei Tumorgöße bis zu 4 cm.
- Indozyanin grün ist mittlerweile der bevorzugte Farbstoff zur Sentinelmarkierung.
- Die LACC-Studie (Laparoscopic Approach to Cervical Cancer, 2018) hat die Schwächen der laparoskopischen Chirurgie und der Gefahr der Tumorzell dissemination klar offengelegt.
- Laufende Studien wie die G-LACC versuchen, dies zu belegen.
- Signifikant bessere Behandlungsergebnisse werden in Zentren mit hoher Erfahrung und operativer Qualität erzielt.
- Die Überlebenswahrscheinlichkeit ist dort besser.
- Aktuelle Ergebnisse der SHAPE-Studie (Radical versus Simple Hysterectomy and Pelvic Node Dissection for Low-Risk Early-Stage Cervical Cancer) belegen bei Tumorgöße unter 2 cm und weniger als 10 mm Stromainvasion (elektrochirurgisches Loop-Exzisionsverfahren, „loop electrical excision procedure“, LEEP) die onkologische Gleichwertigkeit der einfachen gegenüber der radikalen Hysterektomie.

#### Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. Peter Hillemanns**  
Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe,  
Medizinische Hochschule Hannover  
Carl-Neuberg-Straße 1, 30625 Hannover,  
Deutschland  
hillemanns.peter@mh-hannover.de

#### Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** P. Hillemanns, R. Klapdor und H. Hertel geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

#### Literatur

1. Plante M, Renaud M, Tetu B, Harel F, Roy M (2003) Laparoscopic sentinel node mapping in early-stage cervical cancer. *Gynecol Oncol* 91(3):494–503
2. AWMF. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom, Langversion. [https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-033OLL\\_S3\\_Diagnostik\\_Therapie\\_Nachsorge\\_Zervixkarzinom\\_2022-03.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-033OLL_S3_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_Zervixkarzinom_2022-03.pdf) (Erstellt: 2. Febr. 2022). Zugegriffen: 12. Juni 2023
3. Hermanek P, Hutter RV, Sobin LH, Wittekind C, International Union Against Cancer (1999) Classification of isolated tumor cells and micrometastasis. *Cancer* 86(12):2668–2673
4. Dürst M, Hoyer H, Altgassen C, Greinke C, Häfner N, Fishta A et al (2015) Prognostic value of HPV-mRNA in sentinel lymph nodes of cervical cancer patients with pN0-status. *Oncotarget* 6(26):23015–23025
5. Altgassen C, Hertel H, Brandstädt A, Köhler C, Dürst M, Schneider A (2008) Multicenter validation study of the sentinel lymph node concept in cervical cancer: AGO Study Group. *J Clin Oncol* 26(18):2943–2951
6. Lecuru F, Mathevet P, Querleu D, Leblanc E, Morice P, Darai E et al (2011) Bilateral negative sentinel nodes accurately predict absence of lymph node metastasis in early cervical cancer: results of the SENTICOL study. *J Clin Oncol* 29(13):1686–1691
7. Roy M, Bouchard-Fortier G, Popa I, Gregoire J, Renaud M, Tetu B et al (2011) Value of sentinel node mapping in cancer of the cervix. *Gynecol Oncol* 122(2):269–274
8. Lecuru FR, McCormack M, Hillemanns P, Anota A, Leitao M, Mathevet P et al (2019) SENTICOL III: an international validation study of sentinel node biopsy in early cervical cancer. A GINECO, ENGOT, GIG and multicenter study. *Int J Gynecol Cancer* 29(4):829–834
9. Tu H, Huang H, Xian B, Li J, Wang P, Zhao W et al (2020) Sentinel lymph node biopsy versus pelvic lymphadenectomy in early-stage cervical cancer: a multi-center randomized trial (PHENIX/CSEM 010). *Int J Gynecol Cancer* 30(11):1829–1833
10. Cibula D, Dusek J, Jarkovsky J, Dundr P, Querleu D, van der Zee A et al (2019) A prospective multicenter trial on sentinel lymph node biopsy in patients with early-stage cervical cancer (SENTIX). *Int J Gynecol Cancer* 29(1):212–215
11. Cao T, Feng Y, Huang Q, Wan T, Liu J (2015) Prognostic and safety roles in laparoscopic versus abdominal radical hysterectomy in cervical cancer: a meta-analysis. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 25(12):990–998
12. Ramirez PT, Frumovitz M, Pareja R, Lopez A, Vieira M, Ribeiro R et al (2018) Minimally invasive versus abdominal radical hysterectomy for cervical cancer. *N Engl J Med* 379(20):1895–1904
13. Hillemanns P, Hertel H, Klapdor R (2020) Radical hysterectomy for early cervical cancer: what shall we do after the LACC trial? *Arch Gynecol Obstet* 302(2):289–292
14. Charo LM, Vaida F, Eskander RN, Binder P, Saenz C, McHale M et al (2020) Rapid dissemination of practice-changing information: a longitudinal analysis of real-world rates of minimally invasive radical hysterectomy before and after presentation of the LACC trial. *Gynecol Oncol* 157(2):494–499
15. Klapdor R, Hertel H, Hillemanns P, Röttger M, Soergel P, Kuehnle E et al (2019) Peritoneal contamination with ICG-stained cervical secretion as surrogate for potential cervical cancer tumor

Hier steht eine Anzeige.



- cell dissemination: A proof-of-principle study for laparoscopic hysterectomy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 98(11):1398–1403
16. Kampers J, Gerhardt E, Sibbertsen P, Flock T, Klapdor R, Hertel H et al (2021) Protective operative techniques in radical hysterectomy in early cervical carcinoma and their influence on disease-free and overall survival: a systematic review and meta-analysis of risk groups. *Arch Gynecol Obstet* 304(3):577–587
  17. Li R, Sun L, Li R, Wang H (2023) Survival after minimally invasive radical hysterectomy without using uterine manipulator for early-stage cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. *BJOG* 130(2):176–183
  18. Ronsini C, Kohler C, de Francis P, La Verde M, Mosca L, Solazzo MC et al (2022) Laparo-assisted vaginal radical hysterectomy as a safe option for minimal invasive surgery in early stage cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol*. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2022.09.001>
  19. Kampers J, Gerhardt E, Sibbertsen P, Flock T, Hertel H, Klapdor R et al (2021) Perioperative morbidity of different operative approaches in early cervical carcinoma: a systematic review and meta-analysis comparing minimally invasive versus open radical hysterectomy. *Arch Gynecol Obstet*. <https://doi.org/10.1007/s00404-021-06248-8>
  20. Klapdor R, Hertel H, Delebinski L, Hillemanns P (2021) Association of preoperative cone biopsy with recurrences after radical hysterectomy. *Arch Gynecol Obstet*. <https://doi.org/10.1007/s00404-021-06145-0>
  21. Chacon E, Manzour N, Zanagnolo V, Querleu D, Nunez-Cordoba JM, Martin-Calvo N et al (2022) SUCCOR cone study: conization before radical hysterectomy. *Int J Gynecol Cancer* 32(2):117–124
  22. Eoh KJ, Lee J, Nam EJ, Kim S, Kim SW, Kim YT (2020) The institutional learning curve is associated with survival outcomes of robotic radical hysterectomy for early-stage cervical cancer—a retrospective study. *BMC Cancer* 20(1):152–157
  23. Boria F, Chiva L, Chacon E, Zanagnolo V, Fagotti A, Kucukmetin A et al (2022) SUCCOR quality: validation of ESGO quality indicators for surgical treatment of cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 32(10):1236–1243
  24. Gennari P, Gerken M, Meszaros J, Klinkhammer-Schalke M, Ortmann O, Eggemann H et al (2021) Minimal-invasive or open approach for surgery of early cervical cancer: the treatment center matters. *Arch Gynecol Obstet* 304(2):503–510
  25. Falconer H, Palsdottir K, Stalberg K, Dahm-Kahler P, Ottander U, Lundin ES et al (2019) Robot-assisted approach to cervical cancer (RACC): an international multi-center, open-label randomized controlled trial. *Int J Gynecol Cancer* 29(6):1072–1076
  26. Bixel KL, Leitao MM, Chase DM, Quick A, Lim PC et al (2022) ROCC/GOG-3043: a randomized non-inferiority trial of robotic versus open radical hysterectomy for early-stage cervical cancer. *JCO* 40(16):TP5605
  27. Wu X, Feng H, Gao S, Feng H, Diao W, Zhang H et al (2022) A multicenter noninferior randomized controlled study comparing the efficacy of laparoscopic versus abdominal radical hysterectomy for cervical cancer (stage IA1 with LVSI, IA2): study protocol of the LAUNCH 1 trial. *BMC Cancer* 22(1):384–384
  28. Hertel H, Köhler C, Grund D, Hillemanns P, Possover M, Michels W et al (2006) Radical vaginal

## Innovative surgical concepts for cervical cancer

**Background:** Three main topics have dominated the surgical treatment of early cervical cancer in recent years. The trend towards minimally invasive surgery has suffered a severe setback with the publication of the LACC trial (Laparoscopic Approach to Cervical Cancer, 2018). Reduced surgical radicalism with sentinel diagnostics and avoidance of radical hysterectomy are the two other topics.

**Materials and methods:** Selective literature research, evaluation of own patient collectives and current congress reports are presented.

**Results:** Abdominal radical hysterectomy became the standard procedure for the surgical treatment of early cervical cancer. This was followed by a plethora of secondary analyses ranging from registry-based data, proprietary data, to multicenter retrospective studies to identify the causes of laparoscopy's poor performance. However, only the initiated prospective randomized trials will give us the answer. Another trend is the avoidance of complete lymphadenectomy by sentinel diagnostics in early cervical cancer up to 4 cm, which are mainly based on indocyanine green. Fortunately, this question will be answered with the SENTICOL-III study. Even with the introduction of trachelectomy for cervical carcinoma up to 2 cm, we know that this stage has a very good prognosis. However, this FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique) stage in the laparoscopic arm of the LACC study also had a significantly worse recurrence-free survival—although not significant due to the small number of cases. With the presentation of the SHAPE study comparing simple and radical hysterectomy at the American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2023 congress, a further chapter on the reduction of surgical radicalism was opened.

### Keywords

Minimally invasive surgery · Laparoscopy · Cytological techniques · Biopsy · Sentinel lymph node

- trachelectomy (RVT) combined with laparoscopic pelvic lymphadenectomy: prospective multicenter study of 100 patients with early cervical cancer. *Gynecol Oncol* 103(2):506–511
29. Schmelzer KM, Pareja R, Lopez Blanco A, Fregnani HJ, Lopes A, Perrotta M et al (2021) ConCerv: a prospective trial of conservative surgery for low-risk early-stage cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 31(10):1317–1325
  30. (2023) Simple hysterectomy may be a safe option for patients with early-stage, low-risk cervical cancer. <https://ascopost.com/news/june-2023/simple-hysterectomy-may-be-a-safe-option-for-patients-with-early-stage-low-risk-cervical-cancer/#:~:text=The%20SHAPE%20study%20included%20700%20patients%20aged%2024,dissection%20and%20either%20radical%20hysterectomy%20or%20simple%20hysterectomy.> Zugegriffen: 02.09.2023