

Aus der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
der Universität zu Lübeck

Direktor: Prof. Dr. med. K. Diedrich

Sentinellymphadenektomie beim Korpuskarzinom

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck

- Aus der Medizinischen Fakultät –

vorgelegt von

Jette Pagenstecher

aus Kröppelshagen

Lübeck 2006

1. Berichterstatter: PD Dr. med. C. Altgassen

2. Berichterstatter: PD. Dr. med. P. Sterk

Tag der mündlichen Prüfung: 07.10.2008

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	S. 04
1. Einleitung	S. 06
2. Fragestellung	S. 09
3. Material und Methode	S. 10
3.1. Studienpopulation	S. 10
3.2. Durchführung der Markierung	S. 10
3.3. Detektion der Sentinellymphknoten	S. 15
3.4. Weiteres operatives Vorgehen	S. 17
3.5. Statistik	S. 17
3.6. Datenmanagement und Qualitätssicherung	S. 18
3.7. Statistische Auswertung	S. 19
4. Ergebnisse	S. 20
4.1. Studienpopulation	S. 20
4.2. Kenndaten des diagnostischen Tests	S. 20
4.3. Weitere Studienergebnisse	S. 21
4.4. Spezielle Patientinnen	S. 22
5. Diskussion	S. 25
5.1. Bisherige subserosale Applikation	S. 25
5.2. Zervikale Applikation	S. 26
5.3. Duale Applikation	S. 27
5.4. Hysteroskopische Applikation	S. 28
5.5. Neue subserosale Applikation	S. 30
5.6. Lokalisation pelviner Sentinellymphknoten	S. 31
6. Schlussfolgerung	S. 34
7. Literaturverzeichnis	S. 35
8. Tabellen	S. 39
9. Danksagung	S. 45
10. Lebenslauf	S. 46

Zusammenfassung

Jährlich versterben ca. 1300 Frauen in Deutschland an den Folgen eines Korpuskarzinoms. Die altersspezifische Inzidenz nimmt ab dem 55. Lebensjahr zu und damit die verbundene Komorbidität. Der Befall von Lymphknoten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung hat einen wesentlichen Einfluss auf die zu erwartende Prognose. Deshalb ist die diagnostische Lymphadenektomie bei Patientinnen mit einem Korpuskarzinom Bestandteil des chirurgisch-pathologischen Stagings. Bei 66% der operierten Patientinnen kann kein Lymphknotenbefall nachgewiesen werden. Hier stellt sich die Frage, ob eine Lymphadenektomie hätte vermieden werden können, um den oft älteren und multimorbiden Patientinnen die operationsbedingte Morbidität ersparen zu können.

Dieses Ziel wird mit dem Sentinelkonzept verfolgt. Ziel des Sentinelkonzeptes ist es, genau die Lymphknoten zu identifizieren, die als erstes im Lymphabfluss des Karzinoms liegen. Sie werden Sentinellymphknoten genannt. Ihnen wird unterstellt, dass es in ihnen am ehesten zu einer Metastasierung kommt und dass sie den Nodalstatus der Region repräsentieren. Wäre das Ziel erreicht, könnte auf eine weitere Lymphadenektomie verzichtet werden. Zur Darstellung von Sentinellymphknoten sind Markierungssubstanzen notwendig. Durchgesetzt hat sich die Markierung mittels eines Farbstoffes und/oder Technetium^{99m}.

Im Bereich der Frauenheilkunde wurde die Wertigkeit des Verfahrens bei Brustkrebs nachgewiesen und hat zur Einführung des Verfahrens geführt. Für das Korpuskarzinom liegen vorläufige Ergebnisse vor, die auf verschiedenen Verfahren beruhen, von denen sich noch keines durchgesetzt hat.

Basierend auf systematischen Überlegungen wird nun ein neues subserosales Applikationsverfahren vorgestellt. Unter Berücksichtigung der empfohlenen onkologischen Richtlinien werden 4ml Patentblau[®] verteilt auf acht Fraktionen injiziert. Nach einer Verteilungsphase erfolgt die Darstellung der pelvinen Lymphknotenstationen. In Abhängigkeit vom Schnellschnittbefunde erfolgte

eine komplette pelvine Lymphadenektomie. Das histopathologische Ergebnis der pelvinen Lymphknoten wurde zu dem histopathologischen Ergebnis der detektierten Sentinellymphknoten in Bezug gesetzt.

Das Verfahren kam bei 25 Patientinnen zur Anwendung. Die Detektionsrate betrug 92,0%. Bei zwei Patientinnen wurden aufgrund des Schnellschnittergebnisses außer den detektierten Sentinellymphknoten keine weiteren Lymphknoten exstirpiert, so dass die Ergebnisse von 21 zur Verfügung stehen. Die Sensitivität betrug 62,5% und der negative Vorhersagewert betrug 92,5%.

Die erzielte Detektionsrate ist somit wesentlich höher als in früheren Untersuchungen mit einer subserosalen Farbstoffmarkierung. Das ist auf die Auswertung und Einarbeitung zahlreicher Studienergebnisse bei anderen Tumorentitäten zurückzuführen. Bei der rein zervikalen Applikation der Markierungssubstanz stellt sich die Frage, ob alle Lymphabflusswege erfasst werden, da anatomische Studien belegen, dass ein nicht unwesentlicher Teil des Lymphabflusses über das Lig. latum erfolgt. Mittels der dualen Markierung konnten keine besseren Detektionsraten als mit der vorgestellten Markierung erzielt werden. Neuere Untersuchungen zu hysteroskopischen Markierungen weisen Detektionsraten bis zu 100% auf. Durch die notwendige Anwendung von ^{99m}Tc werden jedoch umfangreiche logistische Vorkehrungen notwendig, die nicht überall realisierbar sind. Zudem ist ein zusätzlicher Eingriff zur Tracerapplikation notwendig, der dem Sentinelkonzept in dem Punkt der Morbiditätssenkung widerspricht.

Die vorliegende Studie zeigt einen einfachen und erfolgsversprechenden Weg zur Sentinellymphknotendarstellung bei multimorbiden Patientinnen mit einem Korpuskarzinom auf.

Größere Studien müssen nun die Praktikabilität erweisen und die Wertigkeit des Verfahrens erarbeiten.

1. Einleitung

In den Vereinigten Staaten von Amerika stellt das Korpuskarzinom das am häufigsten vorkommende Genitalkarzinom der Frau dar¹. Für das Jahr 2004 wurden 40 320 Neuerkrankungen und 7090 Todesfälle erwartet. Für West-Europa wird für das Jahr 2002 eine Inzidenz von 22,5/100000 angegeben². Die altersspezifische Inzidenz des Korpuskarzinoms nimmt ab dem 55. Lebensjahr deutlich zu und führt dazu, dass in Deutschland jährlich 1300 Frauen an den Folgen der Erkrankung versterben³.

Mit mehr als 80% ist das endometroide Korpuskarzinom der häufigste histologische Subtypus und hat mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 92% eine gute Prognose. Für das als Typ I bezeichnete Korpuskarzinom kann prinzipiell festgehalten werden, dass ein reiner Östrogenstimulus die Entstehung des Karzinoms fördert und dass Faktoren protektiv wirken, die einen Östrogenstimulus reduzieren oder einen höheren Progesteronspiegel zur Folge haben. So gelten als klassische Risikofaktoren: Hormonersatztherapie, Übergewicht, anovulatorische Zyklen, Östrogen sezernierende Tumoren und das Alter. Als Leitsymptom gilt die postmenopausale Blutung, bei der durch eine fraktionierte Abrasio und Hysteroskopie das Korpuskarzinom ausgeschlossen werden muss.

Erfolgt der histologische Nachweis eines Korpuskarzinoms, so ist die Operation indiziert. Sie hat entweder ein invasives Staging oder die komplette Resektion zum Ziel. Die chirurgisch-pathologische Stadieneinteilung dient zur Weichenstellung der weiteren Therapie und erlaubt eine Abschätzung der Prognose. Rund 42% der Patientinnen im klinischen Stadium I wurden als Folge einer Staging-Lymphadenektomie heraufgestuft⁴. Bei der chirurgischen Behandlung befindet sich die Mehrzahl der Patientinnen im pTNM-Stadium I. In diesem Stadium sind die myometrane Infiltrationstiefe und der Befall des lymphovaskulären Kapillarraumes die wichtigsten unabhängigen

Prognosefaktoren, die die Wahrscheinlichkeit eines Lymphknotenbefalls und das rezidivfreie Überleben beeinflussen⁴⁻⁶. Bei G1-Karzinomen, die das äußere Drittel des Myometriums erreichen, muss in 11% mit einem Befall pelviner Lymphknoten und in 6% mit einem Befall paraaortaler Lymphknoten gerechnet werden¹. Bei G2-Karzinomen liegt das Risiko einer pelvinen Metastasierung bei einem Befall des inneren Myometrium-Drittels bei 5% und das Risiko einer paraaortalen Metastasierung bei 4%. Das Risiko steigt auf 19% bzw. 14% bei einem Befall des äußeren Drittels. Bei myometran fortgeschrittenen G3-Karzinomen muss bei 34% mit einer pelvinen und zu 23% mit einer paraaortalen Metastasierung gerechnet werden. In einem unselektierten Patientengut konnten direkte paraaortale Lymphknotenmetastasen in 16,7% beobachtet werden⁶. Aus diesen Zahlen kann gefolgert werden, dass bei mindestens 66% der Patientinnen kein Lymphknotenbefall vorliegt und der diagnostisch-therapeutische Nutzen der Lymphadenektomie hinterfragt werden darf, dies umso mehr, wenn die Patientin unter weiteren Erkrankungen leidet.

Grundlage der chirurgischen Behandlung ist die Hyster- und beidseitige Adnexektomie. Ob zu einem kompletten Staging die pelvine und paraaortale Lymphadenektomie sowie die Omentektomie gehören, wird kontrovers diskutiert. Adipositas und Begleiterkrankungen sind Argumente, die im klinischen Alltag dazu führen, dass keine Lymphadenektomie durchgeführt wird, um die damit verbundene zusätzliche Morbidität den multimorbiden Patientinnen zu ersparen, obwohl sich ein therapeutischer Effekt der Lymphadenektomie nachweisen ließ¹. Die intraoperative palpatorische Bewertung des Lymphknotenstatus hat eine geringe Sensitivität und einen beschränkten positiven Vorhersagewert⁷. Bei Frühstadien invasiver Korpuskarzinome lässt sich eine Lymphadenektomie schwer rechtfertigen, weil die Wahrscheinlichkeit einer Lymphknotenmetastasierung niedrig ist. Dennoch kann theoretisch eine Mikrometastasierung vorliegen. Von Bedeutung könnte das Sentinelverfahren auch bei Patientinnen mit einer atypischen Hyperplasie

werden. Bei ihnen wird auf eine Lymphadenektomie bislang verzichtet, da man nicht von einer Metastasierung ausgeht, obwohl sich in bis zu 42% bei genauer histologischer Aufarbeitung des Hysterektomiepräparates ein invasives Karzinom nachweisen lässt⁸.

Die prognostische und therapeutische Bedeutung der Lymphadenektomie sowie die Komorbidität älterer Patientinnen rechtfertigen die wissenschaftliche Überprüfung des Sentinelkonzepts bei Patientinnen mit einem Korpuskarzinom. Ziel des Sentinelkonzeptes ist es, die operationsbedingte Morbidität zu senken, indem die Lymphadenektomie auf die Sentinellymphknoten beschränkt wird. Dabei muss gewährleistet sein, dass keine Kompromisse in Bezug auf die onkologische Sicherheit gemacht werden. Die Evaluierung befindet sich für das Korpuskarzinom noch am Anfang, da es noch kein überzeugendes, einfach zu handhabendes Anwendungskonzept gibt.

Mit der vorliegenden Untersuchung stellen wir ein neues, einfaches, erfolgsversprechendes Konzept vor.

2. Fragestellung

Die vorliegende Studie soll es erlauben, die zentralen Kenndaten des diagnostischen Tests zu erheben:

primäre Studienfrage:

- Können mit dem neuen, zu untersuchenden Verfahren Sentinellymphknoten dargestellt werden?

sekundäre Studienfragen:

- Wie hoch ist die Detektionsrate?
- Wie ist die Sensitivität?
- Wie ist der negative Vorhersagewert?

3. Material und Methode

3.1. Studienpopulation

Allen Patientinnen, die sich an der Universitätsfrauenklinik Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, einer Operation der Gebärmutter in kurativer Absicht operieren lassen wollten, wurde eine Teilnahme an der Studie angeboten. Die Untersuchung wurde am 22.06.2004 von der hiesigen zuständigen Ethikkommission bewilligt (AZ 04-077).

Die Einwilligung zur Operation und zur Teilnahme an der Studie wurde am Vortag der geplanten Operation eingeholt. Von Bedeutung war dabei, dass die Teilnahme freiwillig erfolgte und dass keine Allergie auf den verwendeten Farbstoff oder eine Lebensmittelallergie bestand. Allen Patientinnen war bewusst, dass eine mögliche Ablehnung der Teilnahme keinen negativen Einfluss auf ihre bevorstehende Behandlung haben würde.

3.2. Durchführung der Markierung

Nach Narkoseeinleitung und Lagerung der Patientinnen erfolgte zunächst die sterile Anlage eines Blasenverweilkatheters, die Desinfektion der Scheide und die Einlage einer Alkoholtamponade. Das Abdomen wurde steril abgewaschen und abgedeckt. Der Unterbauch wurde über einen um den Bauchnabel reichenden Längsschnitt eröffnet. Es folgte die subtile Blutstillung der einzelnen Schichten der Bauchdecke. Vor Einsetzen eines Rahmensystems wurde Spülflüssigkeit zur zytologischen Untersuchung gewonnen. Das Abdomen wurde manuell nach Pathologien und vergrößerten Lymphknoten abgetastet. Der Sitz der Magensonde wurde überprüft. Zur Applikation des Farbstoffs wurde das kleine Becken von Dünndarmanteilen leergeräumt, die durch Bauchtücher und einen Retraktor zurückgehalten wurden. So ist eine gute Übersicht über das kleine Becken zu gewinnen.

Nach Darstellung des Uterus und der Adnexe wurde eine Gesamtmenge von 4 ml Patentblau[®] unmittelbar subserös (ca. 1 mm tief) in die Gebärmutter injiziert. Die Injektion erfolgte in acht Fraktionen zu je 0,25ml. Vier Fraktionen mit einem Gesamtvolumen von 1,0ml wurden an der Vorderseite appliziert. Die vier Orte der ventralen Injektionen lagen im Bereich der Tubenabgänge und unmittelbar im Bereich der peritonealen Blasenumschlagsfalte (leicht caudal davon), jeweils lateral (Abb. 1).

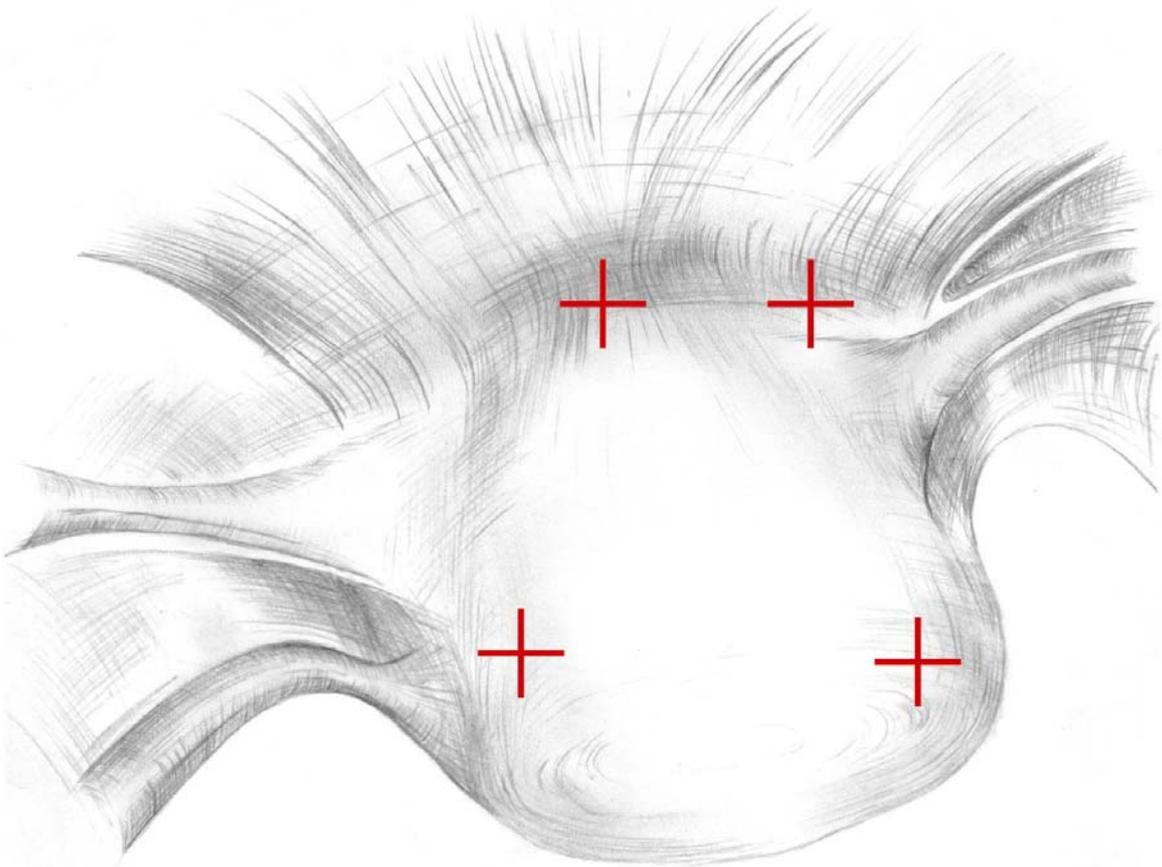


Abbildung 1: schemenhafte Darstellung der ventralen Injektionsstellen.

Dorsal wurden weitere vier Fraktionen injiziert. Die vier Orte der dorsalen Injektionen lagen im Bereich der Tubenabgänge und in Höhe des isthmozervikalen Übergangs, jeweils lateral (Abb. 2).

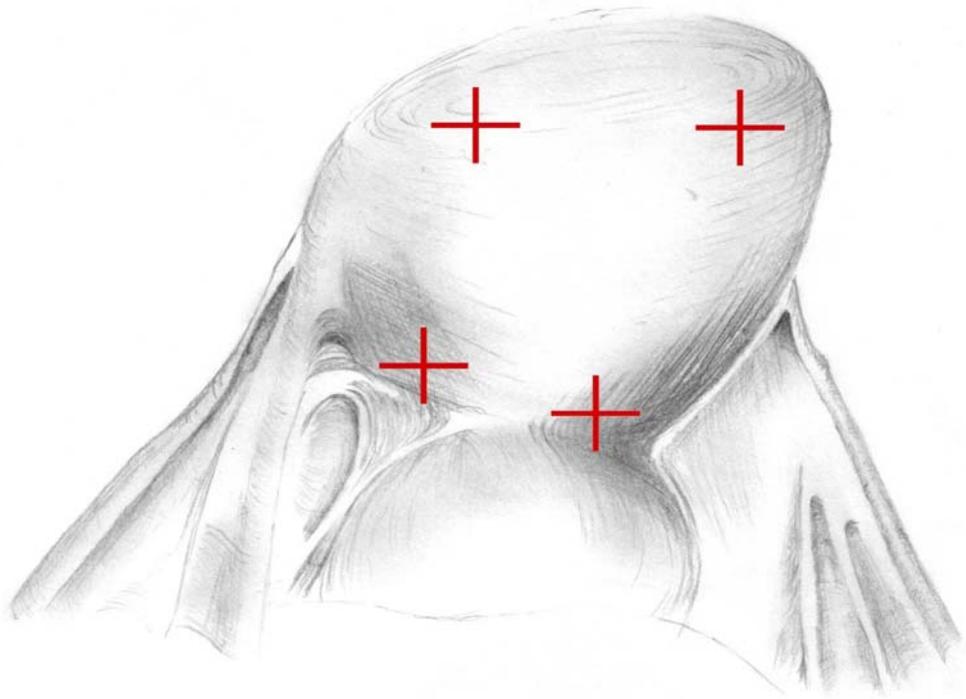


Abbildung 2: schemenhafte Darstellung der dorsalen Injektionsstellen.

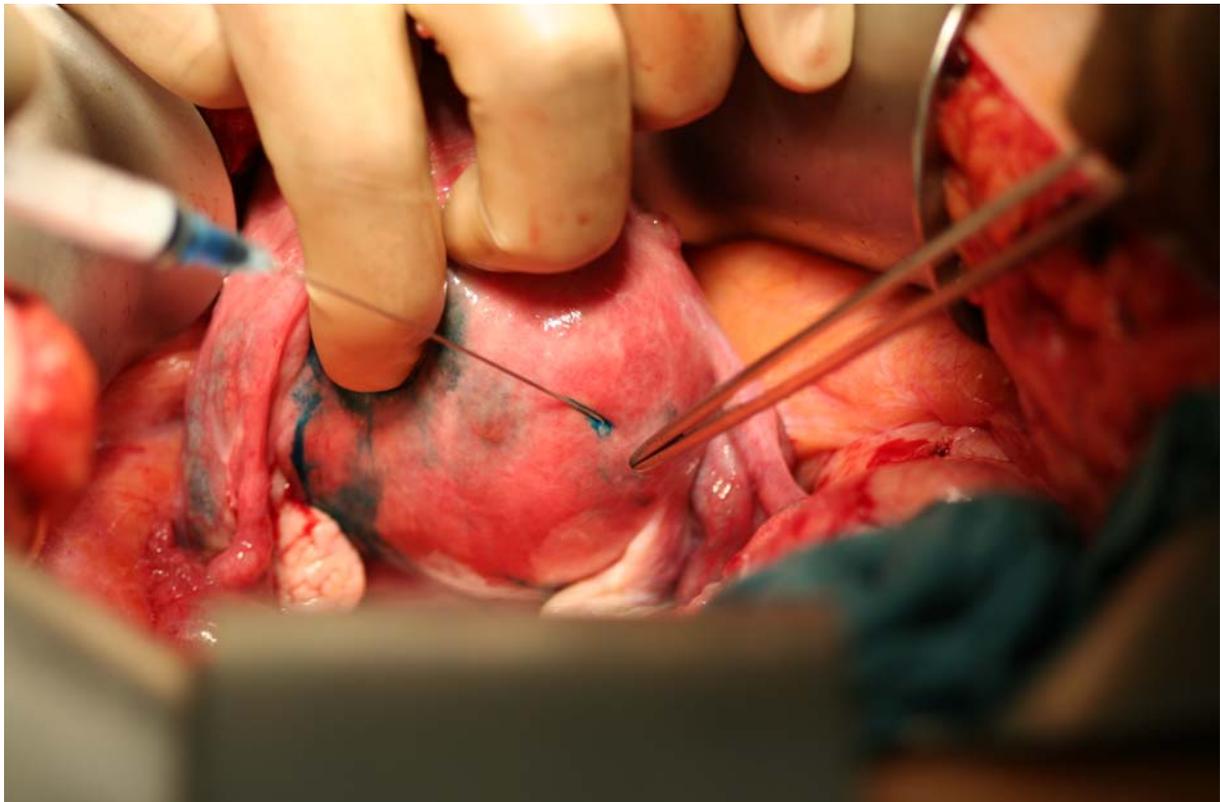


Abb. 3: kraniale, dorso-laterale Applikation des Markierungsfarbstoffs

Durch die tiefblaue Farbe der Markierungssubstanz wird die genaue Ablesung der Spritzenskalierung erschwert. Um dennoch eine gleichmäßige Verteilung der Volumina zu erreichen, wurde die Gesamtmenge auf zwei 2 ml Spritzen verteilt (Abb. 4).



Abbildung 4: Verteilung des Gesamtvolumens von 4ml auf zwei Spritzen

Die Injektion erfolgte über eine 80 mm lange, geschliffene 23G-Injektionsnadel in zwei 2 ml Spritzen (Abb. 5). Dabei ist auf eine langsame Applikation zu achten, um einen Rückfluss zu vermeiden bzw. zu minimieren.



Abbildung 5: 2ml Spritze mit 80mm langer, geschliffener 23G-Nadel

Nach der Applikation von Patentblau[®] kann es grundsätzlich zu einer seltenen, allergischen Reaktion kommen^{9,10}. Weitaus häufiger kommt es nach 3-5 Minuten zu einem pulsoxymetrisch gemessenen O₂-Sättigungsabfall bis auf 90%¹¹. Hierbei handelt es sich um ein messtechnisches Problem, denn eine arterielle Gasanalyse zeigt normale Sättigungswerte an¹². Die meisten Patientinnen weisen postoperativ ein aschfahles Kolorit auf, das am zweiten postoperativen Tag weitgehend verschwindet, wenn der Farbstoff über die Nieren ausgeschieden worden ist.

Nach Applikation der Markierungssubstanz Patentblau[®] ruht die Operation für 10 Minuten, um dem Farbstoff Zeit zum Abfluss und zur Anfärbung möglicher Sentinellymphknoten zu geben.

3.3. Detektion der Sentinellymphknoten

Nach dieser Wartephase von 10 Minuten werden für den weiteren Verlauf der Hysterektomie Kantenklemmen gesetzt. Damit soll eine Mobilisation von Tumorzellen durch die operationsbedingte Manipulation vermieden werden. Die Ligg. rotunda werden zweifach umstochen. Das runde Mutterband wird durchtrennt, und von ihm ausgehend wird das Retroperitoneum bis zur parakolischen Rinne eröffnet. Es erfolgt die Darstellung der A. iliaca externa, der A. iliaca interna, des Lig. suspensorium ovarii und die eindeutige Identifikation des Ureters. Nach der Identifikation dieser Leitstrukturen werden die Fossa pararectalis und die Fossa paravesivalis eröffnet. Zwischen ihnen gelangt nun das Lig. cardinale mit den Vasae uterinae zur Darstellung. Die gesamte Präparation erfolgt langsam und weitgehend stumpf, um Gefäßzerreibungen zu vermeiden. Bei der beschriebenen Präparation wird von Anbeginn auf blau gefärbte Lymphbahnen geachtet, die den Weg zu blau gefärbten Lymphknoten weisen können. Nur eindeutig gefärbte Lymphknoten werden als Sentinellymphknoten betrachtet und gezielt entfernt (Abb. 6).

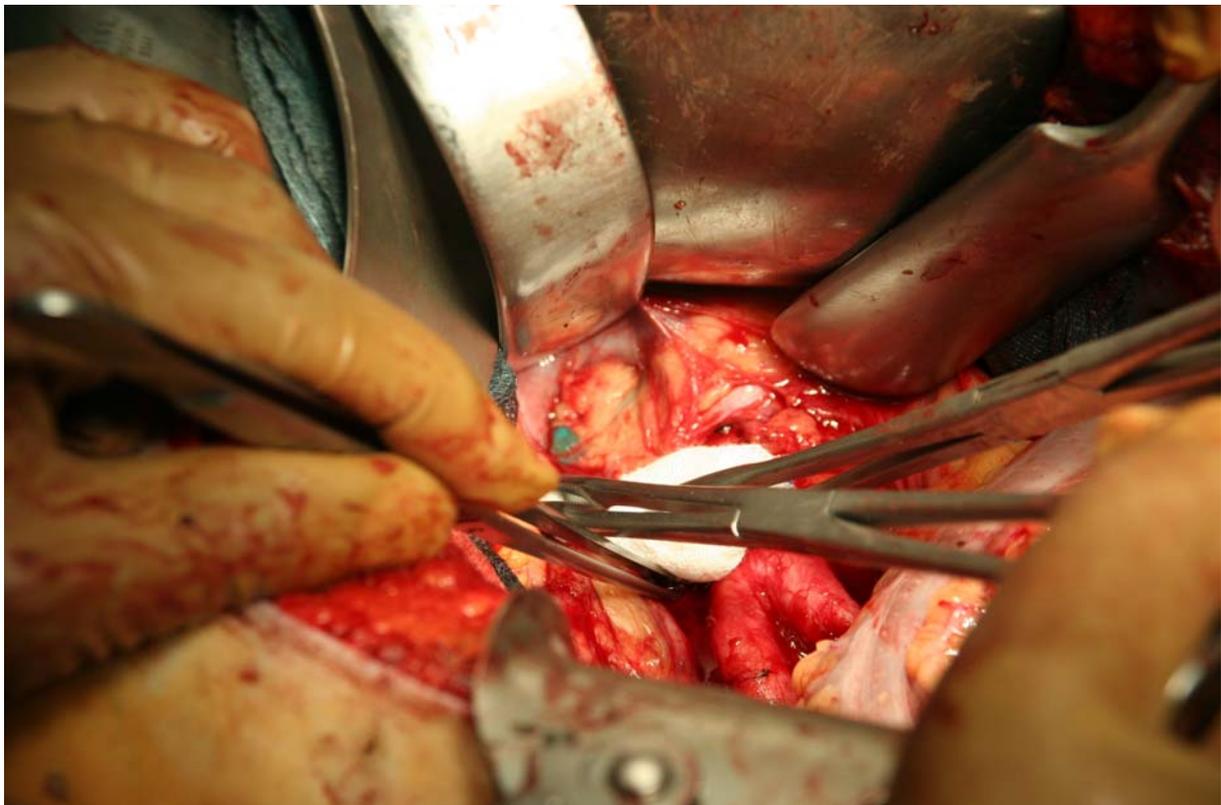


Abb. 6: Sentinellymphknoten nach Patentblauapplikation

Die Präparation der Gegenseite erfolgt in identischer Weise. Nur Sentinellymphknoten werden zu diesem Zeitpunkt der Operation entfernt. Die Lage wird in eine Lageskizze eingetragen (Abb. 7). Präsakral liegende Sentinellymphknoten wurden der paraaortalen Region zugeordnet, da dieser Bereich gewöhnlich nur bei einer paraaortalen Lymphadenektomie von seinem Lymphfettgewebe „gereinigt“ wird. Der/die Sentinellymphknoten werden separat in Formalin fixiert und zur konventionellen histopathologischen Untersuchung gegeben.

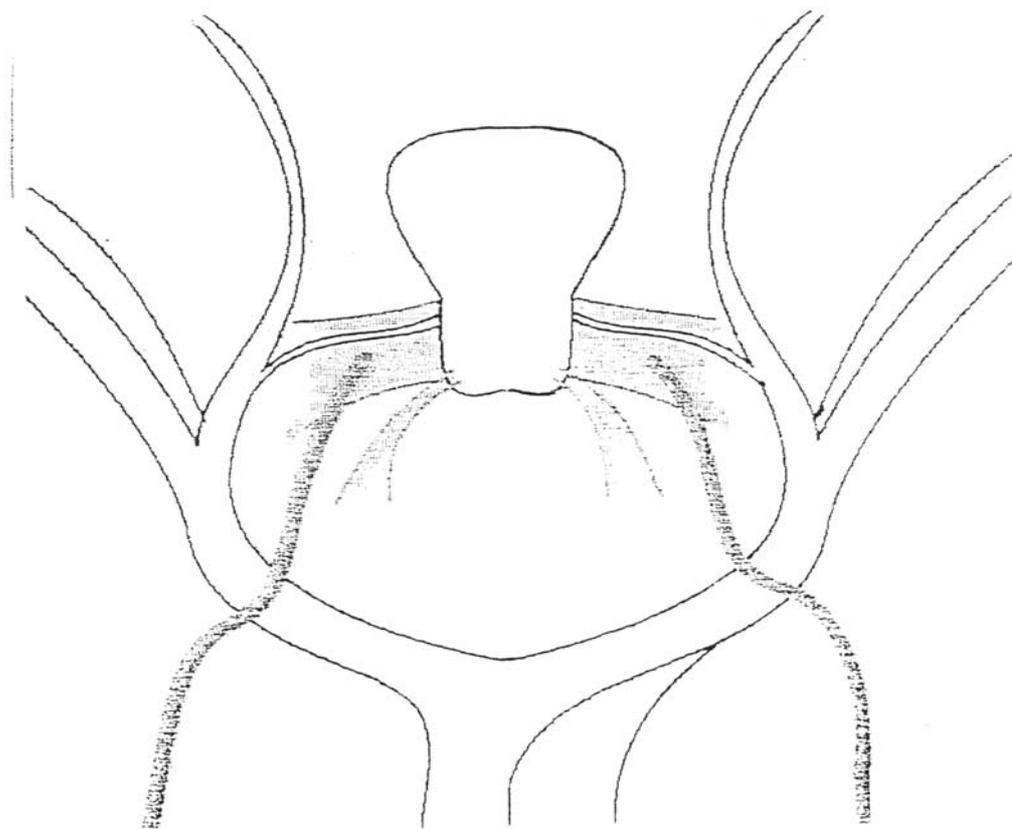


Abb. 7: verwendete intraoperative Lageskizze

3.4. Weiteres operatives Vorgehen

Nach Abschiebung der Blase von der Zervix uteri wird das Lig. suspensorium ovarii identifiziert und mittels kräftiger Klemmen abgesetzt, umstochen und mit einer Sicherheitsligatur versehen. Die Hysterektomie erfolgt in klassischer Weise. Während die Gebärmutter im Schnellschnittverfahren auf die Infiltrationstiefe hin untersucht wird, werden der Scheidenverschluss und die subtile Blutstillung durchgeführt. Die weitere operative Therapie erfolgt entsprechend den Richtlinien der Universitätsfrauenklinik auf Basis der Schnellschnitt-untersuchung: Im pT-Stadium IA, G1 erfolgt keine weitere Lymphadenektomie; im pT-Stadium IB erfolgt die pelvine Lymphadenektomie in Abhängigkeit von der individuellen prozentualen Infiltrationstiefe unter Berücksichtigung der Differenzierung. Die paraaortale Lymphadenektomie wird in Abhängigkeit der individuellen prozentualen Infiltrationstiefe unter Berücksichtigung der Differenzierung und des Allgemeinzustandes der Patientin durchgeführt. Das entfernte Lymphfettgewebe wird in die Fraktionen pelvin rechts, pelvin links, paraaortal rechts und paraaortal links unterteilt. Die Aufarbeitung aller Lymphknoten erfolgt in identischer Weise.

3.5. Statistik

Bei dem Sentinelkonzept geht es zunächst um die Evaluierung eines diagnostischen Tests. Er soll beschreiben, ob der Nodalstatus der Sentinellymphknoten den Status der dazugehörenden Region korrekt widerspiegelt. Hierbei gibt die Detektionsrate die Anzahl der Patientinnen, bei denen ein oder mehrere Sentinellymphknoten aufgefunden wurden, prozentual zur Gesamtanzahl der Patientinnen an, bei denen eine Markierung durchgeführt wurde. Sind die Sentinellymphknoten und sind alle im weiteren entfernten Lymphknoten in der histopathologischen Untersuchung frei von einer Metastasierung, spiegelt der Sentinellymphknotenstatus korrekt den regionalen Lymphknotenstatus wider. Es handelt sich um ein richtig negatives Testergebnis

(r.n.). Finden sich in der histopathologischen Untersuchung Lymphknotenmetastasen, obwohl in den Sentinellymphknoten durch die histopathologische Untersuchung keine Metastasierung nachgewiesen werden konnte, ist das Testergebnis falsch negativ (f.n.). Wird in einem oder werden in mehreren Sentinellymphknoten histopathologisch Metastasen nachgewiesen, ist das Testergebnis richtig positiv (r.p.). Das ist unabhängig davon, ob in den übrigen entfernten Lymphknoten in der histopathologischen Untersuchung Metastasen nachgewiesen werden konnten oder nicht, weil die Sentinellymphknoten selbst Bestandteil der gesamten Lymphknotenregion sind. Aus diesem Grund kann es keine falsch positiven Detektionen geben. Zielkriterium des diagnostischen Tests ist einerseits die Bestimmung der Detektionsrate bei der Verwendung von Patentblau[®]. Andererseits stellt der negative Vorhersagewert eine wichtige Kennzahl des diagnostischen Tests dar. Er deutet uns an, mit welcher Wahrscheinlichkeit histopathologisch nicht metastasierte Sentinellymphknoten uns korrekterweise vorhersagen, ob die weiteren Lymphknoten der Region frei von einer histopathologischen Metastasierung sind. Das wäre eine mögliche Rationale für den Verzicht auf eine komplette Lymphadenektomie. Der negative Vorhersagewert stellt das Verhältnis richtig negativer Tests zu allen negativen Testergebnissen dar:

$$nVw = \frac{r.n.}{r.n.+f.n.}$$

3.6. Datenmanagement und Qualitätssicherung

Intraoperativ mussten zwei unabhängige Mitarbeiter zur gleichen Auffassung kommen, dass eine Anfärbung der Sentinellymphknoten gegeben ist. Das exstirpierte Gewebe wurde im Rahmen der konventionellen Untersuchung auf das Vorhandensein von lymphatischen Strukturen untersucht.

Alle erhobenen Daten wurden durch den externen, unabhängigen Untersucher auf ihre Vollständigkeit und Plausibilität hin überprüft, bevor sie in die Datenbank eingelesen wurden. Die erhobenen Daten wurden in einer Epi-Info[®]-Datenbank (CDC, Atlanta, Georgia, USA) erfasst und ausgewertet. Alle

patientenbezogenen Daten werden in pseudonymisierter Form erfasst. Jede Patientin ist durch eine Identifikationsnummer, die bei der Registrierung zugewiesen wird, unverwechselbar gekennzeichnet. Nach Erstellung der Datenbank werden sämtliche Daten erneut auf ihre Plausibilität geprüft. Abweichungen werden somit erfasst und im Falle von Unstimmigkeit erneut eingelesen oder, falls keine Klärung herbeigeführt werden kann, komplett ausgeschlossen.

3.7. Statistische Auswertung

Als klinische Patientenparameter wurden das Geburtsdatum, das Operationsdatum, die Körpermasse, die Körpergröße, das Tumorstadium und die histopathologischen Spezifika des Karzinoms in einer Datenbank erfasst. Operationsparameter, die das Ausmaß der Operation erfassen, wie Adnexektomie, pelvine und paraaortale Lymphadenektomie, Appendektomie und Omentektomie wurden in die Datenbank eingegeben. Als Ergebnisparameter wurde die Anzahl entfernter Sentinellymphknoten, deren Lage und deren histopathologische Untersuchungsbefunde erfasst. Die Anzahl aller weiteren exstirpierten Lymphknoten und deren histopathologisches Untersuchungsergebnis wurden ebenso in die Datenbank eingepflegt. Zur Bewertung des Markierungsverfahrens wurden alle Daten deskriptive ausgewertet. Kategoriale Variablen werden als absolute und relative Häufigkeiten berichtet. Kontinuierliche Daten werden als Mittelwert +/- Standardabweichung angegeben.

4. Ergebnisse

4.1. Studienpopulation

Im Untersuchungszeitraum 4/04 bis 3/06 wurden 54 Patientinnen an der Universitätsfrauenklinik, des Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, an einem Korpuskarzinom operiert. Alle erfüllten die Einschlusskriterien. 27 Patienten wurden von einem in der Markierung erfahrenen Operateur operiert. Von diesen 27 Patientinnen willigten 25 in die Durchführung der Untersuchung ein. Zwei Patientinnen lehnten die Teilnahme ab.

Das mittlere Alter der Patientinnen betrug $64,7 \pm 8,5$ Jahre (min-max 51-84 Jahre). Der mediane Body-Mass-Index (BMI) betrug $27,5 \text{ kg/m}^2$ (Interquartilabstand $7,5 \text{ kg/m}^2$, min-max $19\text{-}42 \text{ kg/m}^2$). Mit 68,0% war das endometroide Adenokarzinom am häufigsten vertreten. Die einzelnen Parameter der Studienpopulation sind ausführlich in Tabelle 1 dargestellt. Die Veränderung der Klassifizierung durch die chirurgisch-pathologische Evaluation ist in Tabelle 2 dargestellt. 56,0% der Patientinnen befanden sich im FIGO-Stadium Ib. Bei allen 25 Patientinnen wurde eine intraoperative Markierung zur Sentinellymphknotendarstellung durchgeführt. Zur Detektion und Lokalisation möglicher Sentinellymphknoten wurden die pelvinen Lymphknotenstationen bei allen Patientinnen dargestellt. Eine Darstellung der paraaortalen Region erfolgte bei 15 Patientinnen (60%).

4.2. Kenndaten des diagnostischen Tests

Bei 23 Patientinnen konnte mindestens ein Sentinellymphknoten dargestellt werden. Die Detektionsrate betrug 92,0% (CI₉₅ 74,0-99,0%).

Die intraoperative Schnellschnittuntersuchung des Hysterektomiepräparates ergab bei zwei Patientinnen ein pT1a-Stadium bei guter Differenzierung des Karzinoms (G1), so dass entsprechend den geltenden Richtlinien keine Lymphadenektomie indiziert war. Bei diesen beiden Patientinnen wurden nur

die Sentinellymphknoten entfernt. Sie waren bei beiden Patientinnen frei von einer Metastasierung. Diese Patientinnen wurden zur Bewertung des diagnostischen Tests nicht weiter herangezogen (Tab. 5). Bei zwei richtig positiven und einer falsch negativen Detektion ergibt sich eine Sensitivität von 62,5% (CI₉₅ 6,8-93,2%). Der negative Vorhersagewert betrug 92,5% (CI₉₅ 68,3-98,8%)(Tab. 6).

4.3. Weitere Studienergebnisse

Bei 23 Patientinnen wurde eine komplette pelvine Lymphadenektomie durchgeführt. Dabei wurden median 19,5 Lymphknoten (inkl. Sentinellymphknoten) entfernt. Bei den 21 Patienten mit Detektion von Sentinellymphknoten wurden median 2 Sentinellymphknoten entfernt. Bei 60% der Patientinnen wurde aufgrund des intraoperativen Schnellschnittbefundes unter Berücksichtigung des Gradings (aus der histologischen Begutachtung des fraktionierten Abradats bekannt) eine paraaortale Lymphadenektomie durchgeführt. Median wurden hierbei 7,5 Lymphknoten (min-max 3-26 Lymphknoten) exstirpiert. Insgesamt wurden bei drei Patientinnen paraaortal liegende Sentinellymphknoten detektiert. Darunter befindet sich eine Patientin, deren Sentinellymphknoten präsakral lag und per Definition als paraaortal liegender Sentinellymphknoten gewertet wurde, da diese Region für gewöhnlich nur bei einer paraaortalen Lymphadenektomie exploriert wird.

Bei den Patientinnen (n = 23) mit Detektion mindestens eines Sentinellymphknotens wurden aus klinischer Sicht median 2,0 Sentinellymphknoten exstirpiert. Aus pathologisch-anatomischer Sicht verbargen sich hierunter median 3,0 Sentinellymphknoten pro Patientin (min-max 1-7 SLNs) (Tab. 3).

Am häufigsten waren die Sentinellymphknoten mit 50,8% im Bereich der A. iliaca externa gelegen, gefolgt vom gemeinsamen Bereich der Fossa obturatoria,

der A. iliaca interna und der Aufteilung der A. iliaca communis mit 34,0% (Tab. 4). Bei drei von 15 Patientinnen konnte im paraaortalen Bereich Sentinellymphknoten dargestellt werden.

4.4. Spezielle Patientinnen

Bei zwei Patientinnen kam es zur keiner Detektion eines Sentinellymphknotens. Eine Patientin (#3) war zum Zeitpunkt der Operation 75 Jahre alt. Bei der aufgrund einer Postmenopausenblutung durchgeführten Abrasio wurde die Diagnose eines gut differenzierten Korpuskarzinoms gestellt. In der intraoperativen Schnellschnittuntersuchung wurde ein gut differenziertes, 25mm durchmessendes, endometrioides Adenokarzinom mit einer Invasionstiefe von 2mm bei einer Wanddicke von 20mm diagnostiziert. Bei einer bestehenden Colitis ulcerosa, einer KHK, einer Herzinsuffizienz, einer arteriellen Hypertonie, einer Hyperthyreose und einem Diabetes mellitus erfolgt nach den Vorgaben der Abteilung keine Lymphadenektomie. Nach der durchgeführten Hyster- und bilateralen Adnexektomie erfolgte die adjuvante Brachytherapie. Bei einer 61 jährigen Patientin (#4) wurde ebenfalls kein Sentinellymphknoten gefunden, obwohl sich einseitig eine Lymphbahn angefärbt hatte. Aufgrund einer Postmenopausenblutung wurde im Abradat in beiden Fraktionen ein mittelgradig differenziertes, endometrioides, papillär wachsendes Adenokarzinom festgestellt. Nach der Radikaloperation nach Wertheim-Meigs und paraaortaler Lymphadenektomie unter Mitnahme beider Adnexe wurde kein Sentinellymphknoten gefunden. Histologisch ergab sich die Tumorformel: pT1b, pN0, G2, R0, cM0, bei einer Tumorgröße von 12mm. Die Invasionstiefe betrug 1mm bei einer Wanddicke von 13mm. Die Zervixinfiltration bestätigte sich nicht. Insgesamt wurden 17 Lymphknoten entfernt. Die Nachbehandlung bestand in einer adjuvanten Brachytherapie.

Bei zwei weiteren Patientinnen wurde aufgrund des Tumorstadiums (pT1A, G1) keine Lymphadenektomie durchgeführt.

Letztlich konnten die Daten von 21 Patientinnen zur Auswertung des diagnostischen Tests verwendet werden. Bei drei Patientinnen lag eine nodale Metastasierung vor (Tab. 5), die zweimal korrekt erkannt wurde (richtig-positiv) und einmal nicht im Sentinelverfahren erkannt worden war (falsch-negative).

Die falsch-negative Detektion trat bei einer 55-jährigen Patientin (#7) auf. Die Indikation zur fraktionierten Abrasio bestand in einer Postmenopausenblutung. Histologisch wurde hierbei ein mittelgradig differenziertes, endometroides Korpuskarzinom diagnostiziert. In der Schnellschnittuntersuchung fand sich ein 50mm durchmessendes, 10 mm infiltrierendes, endometroides Korpuskarzinom bei einer Wanddicke von 32 mm, so dass eine pelvine und paraaortale Lymphadenektomie durchgeführt wurde. Klinisch fanden sich drei tumorfreie Sentinellymphknoten. Von insgesamt 32 entfernten Lymphknoten war ein linksseitiger 20mm durchmessender Lymphknoten im Bereich der Aufteilung der A. iliaca communis komplett metastatisch durchsetzt. Bei bestehender KHK, Leberzirrhose, arterieller Hypertonie und sehr komplikationsträchtigem postoperativen Verlauf wurde lediglich eine Brachytherapie durchgeführt.

Unter den operierten Patientinnen mit Detektion von Sentinellymphknoten kam es zu zwei richtig-positiven Detektionen.

Bei einer 56-jährigen Patientin (#8) wurde durch eine fraktionierte Abrasio aufgrund einer Postmenopausenblutung ein endometroides Adenokarzinom im Bereich der Cervix und des Cavum uteri gesichert (pT2). In der daraufhin durchgeführten Hysterektomie mit pelviner und paraaortaler Lymphadenektomie fand sich ein mittelgradig differenziertes adeno-papilläres Korpuskarzinom von

38 mm Durchmesser mit einer Infiltrationstiefe von 7 mm bei einer Wanddicke von 15 mm. In zwei von drei Sentinellymphknoten wurde eine Metastasierung nachgewiesen. Alle anderen entfernten Lymphknoten wiesen keine Metastasierung auf.

Die Patientin (#12) war zum Zeitpunkt der Operation 66 Jahre alt. Aufgrund eines wässrigen Ausflusses und einer Schmierblutung wurde eine fraktionierte Abrasio durchgeführt, die die Diagnose eines gering differenzierten, großzelligen Karzinoms erbrachte. Bei der durchgeführten Hysterektomie wurde in der Schnellschnittuntersuchung ein 5,5 cm durchmessendes Korpuskarzinom mit einer Infiltrationstiefe von 9 mm bei einer Wanddicke von 16 mm diagnostiziert. Im endgültigen histologischen Befund wurde die Diagnose eines Karzinosarkoms mit überwiegend sarkomatöser Komponente und Infiltration der Cervix uteri gestellt. Bei der durchgeführten pelvinen und paraaortalen Lymphadenektomie wurden 55 metastasenfreie und vier metastatisch befallene Lymphknoten entfernt: in einem pelvinen Lymphknoten fand sich eine Makrometastase (20 mm). Alle weiteren 33 pelvinen Lymphknoten waren frei von einer Metastasierung. Pelvin wurde kein Sentinellymphknoten gefunden. Inframesenterial fanden sich 13 tumorfreie Lymphknoten. Supramesenterial fand sich eine weitere Lymphknotenmetastase unter neun entfernten Lymphknoten. Hier kamen ebenfalls drei Sentinellymphknoten zur Darstellung, von denen zwei eine Metastasierung aufwiesen. Die Nachbehandlung bestand in einer kombinierten Bestrahlung.

5. Diskussion

Die vorliegende Untersuchung stellt die ersten Ergebnisse eines neuartigen Verfahrens zur Sentinellymphknotenmarkierung bei Patientinnen mit einem Korpuskarzinom dar, die in therapeutischer Absicht operiert wurden. Die Detektionsrate betrug 92,0%. Die Sensitivität betrug 62,5%, und der negative Vorhersagewert betrug 92,5%.

5.1. Bisherige subserosale Applikation

Burke et al. berichteten erstmals über eine erfolgreiche Farbstoffapplikation zur Darstellung von Sentinellymphknoten bei Patientinnen mit einem Korpuskarzinom¹³. Vor der subserösen Applikation von Lymphazurin[®] wurden beide Tuben verschlossen. 3ml Farbstoff, aufgeteilt in drei Faktionen, wurde in den Fundusbereich des Uterus sowie 2 cm unterhalb davon ventral und dorsal in der Sagittallinie liegend appliziert. Zehn Minuten später wurde das Retroperitoneum eröffnet, um die pelvinen und paraaortalen Basins zu explorieren. Die Detektionsrate betrug 67%. Die Sensitivität betrug 50% und der negative Vorhersagewert war 75%.

Der zweite Bericht über die intraoperative tiefere Anwendung eines Farbstoffs am offenen Bauch bei acht Patientinnen führte zu keinem Nachweis eines Sentinellymphknotens¹⁴. Hierzu wurde eine 0,5 bis 1 cm tiefe, myometrane Injektion von 2 ml Lymphazurin[®] durchgeführt. Das injizierte Volumen von 2 ml wurde in drei Fraktionen apikal und in mittlerer Höhe der ventralen und dorsalen Sagittallinie appliziert. Nach einer Wartephase von 5 –10 Minuten wurde mit der Lymphadenektomie begonnen¹⁴. Bei einer laparoskopischen Markierung konnte unter Verwendung von 2 ml Patentblau[®] eine Detektionsrate von 62,5% erreicht werden¹⁵.

Die beschriebene Markierungsvariante der subserosalen Applikation besticht durch ihre Einfachheit. Während es bei einer Untersuchung zu keiner Detektion von Sentinellymphknoten kam, liegen die erreichten Detektionsraten in den

beiden anderen Untersuchungen zwischen 62,5% und 67%. Es bleibt jedoch kritisch anzumerken, dass einerseits ein möglicher Lymphabfluss über den kranialen Anteil des Ligamentum latum durch den zuvor durchgeführten Verschluss der Tuben verhindert wird, andererseits ist das Injektionsvolumen gering. In Arbeiten zum Sentinelkonzept bei Patientinnen mit einem Zervixkarzinom wurde gezeigt, dass sich bei der Verwendung von 4 ml Farbstoff verbesserte Detektionsraten gegenüber der Verwendung von 2 ml ergeben^{16,17}. Darüber hinaus korreliert die Abflusskinetik der Markierungssubstanz u.a. mit der Tiefe seiner Applikation¹⁸. In Bezug auf eine laparoskopische Markierung ist bislang ungeklärt, ob der intraabdominale Druck von mehr als 12 mmHg bei der Laparoskopie den Abtransport im lymphatischen Niederdrucksystem mit 2 mmHg verzögert.

Aufgrund der beschriebenen Erkenntnisse entschieden wir uns, bei der vorliegenden Untersuchung zur Verwendung eines Gesamtinjektionsvolumens von 4ml Patentblau[®] und zu einem Vorgehen am offenen Bauch. Darüber hinaus wurden die Eileiter erst 10 Minuten nach der Applikation des Farbstoffes verschlossen, um einen lymphatischen Abtransport zu ermöglichen. Um eine Tumorzellmobilisation zu vermeiden und um durch eine Präparation keine Lymphgefäße zu zerstören, sistierte die Operation für 10 Minuten. Damit wurde ein ungestörter Abfluss des Markierungsfarbstoffes ermöglicht.

5.2. Zervikale Applikation

Bei der zervikalen Applikation von Patentblau[®] und ^{99m}Tc-Kolloiden, analog der Markierung bei Zervixkarzinomen, konnte bei 12 Patientinnen eine Detektionsrate von 91,6% erzielt werden¹⁹. Sie stieg auf 93,3% bei der Erweiterung der Untersuchungsreihe auf 15 Patientinnen²⁰. In zwei weiteren Studien mit 16 bzw. 17 Patientinnen wurde die Detektionsrate von 94% bestätigt^{21,22}. Andererseits liegt eine Untersuchungsreihe mit 26 Patientinnen vor, in der eine Detektionsrate von 80,8% erzielt wurde²³. Einzig

nachvollziehbarer Grund für die niedrigere Detektionsrate letzterer Studie ist die Anwendung des Verfahrens bei höheren Tumorstadien als in den beiden erstgenannten Studien. Ziel war es, durch die zervikale Applikation die Detektionsrate zu steigern. Dabei griffen sie auf ein Markierungsverfahren zurück, das bei Patientinnen mit einem Zervixkarzinom verwendet wird. Zu bedenken ist jedoch, dass das Korpuskarzinom lediglich zu 16% im Bereich des Isthmus liegt²⁴. In seinen anatomischen Studien zum Lymphabfluss der Gebärmutter wies Reifensstuhl nach, dass der Lymphabfluss über zwei Hauptbahnen stattfindet, die miteinander kommunizieren²⁵. Er beschrieb, dass der untere Anteil des Corpus uteri denselben Lymphabfluss besitzt wie die Cervix uteri. Der mittlere und der kraniale Anteil der Gebärmutter hingegen werden über den oberen Anteil des Ligamentums latum in den Bereich der Eierstöcke drainiert. Das bedeutet, dass bei einer rein zervikalen Markierung ein vermutlich wesentlicher Anteil des lymphabführenden Systems des Corpus uteri ignoriert wird und prinzipiell nur die Sentinellymphknoten der Cervix uteri beschrieben werden. Wir glauben daher, dass man die rein zervikale Applikation nur als Methode wählen kann, wenn zuvor ein isthmischer Sitz nachgewiesen wurde.

5.3. Duale Applikation

Den beschriebenen anatomischen Erkenntnissen trägt das Konzept der dualen Markierung Rechnung. Obwohl signifikant mehr Sentinellymphknoten durch die duale Markierung als durch die rein zervikale Applikation detektiert wurden, war der Anstieg der Detektionsrate nicht signifikant²⁶. Sie stieg in einem direkten Vergleich von 61,5% auf 83,3% und wurde bei einer Erweiterung der Fallserie von 12 auf 25 Patientinnen mit 84% bestätigt²⁷, Sensitivität und negativer Vorhersagewert betragen 100%.

In diesem Studienprotokoll wurden 2 ml Patentblau[®] in 5 ml isotonischer Kochsalzlösung verdünnt. Perizervikal wurden davon 4 ml appliziert. Die

verbleibenden 3 ml wurden in der Sagittallinie ventral und dorsal sowie apikal injiziert. Umgerechnet wurden 0,9 ml Patentblau[®] in den Corpus uteri appliziert. Die Menge liegt damit deutlich niedriger als 4 ml, wie von Dargent et al. angegeben, die so die Detektionsrate bei Patientinnen mit einem Zervixkarzinom mit der Erhöhung des Injektionsvolumen steigern konnten¹⁶. Bei der Erweiterung der Fallserie der Gruppe um Holub konnte die Detektionsrate gesteigert werden, indem die Farbstoffmenge erhöht wurde²⁷. Eine Signifikanz konnte jedoch nicht nachgewiesen werden. Das mag durch die Fallzahl begründet sein.

5.4. Hysteroskopische Applikation

Die physiologisch geeignetste Methode, einen Sentinellymphknoten bei Patientinnen mit einem Korpuskarzinom darzustellen, ist die peritumorale Applikation der Markierungssubstanz. Sie wird erstmals von König et al. bei einer Patientin beschrieben²⁸. Nach histologischer Sicherung der Diagnose durch eine Hysteroskopie und fraktionierter Abrasio am Vortag der Operation wurde durch eine zusätzliche Hysteroskopie eine Aktivität von 40MBq appliziert. Szintigraphisch wurde ein Sentinellymphknoten dargestellt. Während der Lymphadenektomie wurde das Resektionsgebiet mit einer γ -Sonde gescannt und der Sentinellymphknoten gesondert exstirpiert. In der Erweiterung der Untersuchungsreihe auf zehn Patientinnen, bei denen eine Aktivität von 40 – 100 MBq appliziert wurden, wurde eine Detektionsrate von 70% erzielt²⁹. Die Sensitivität des negativen Vorhersagewertes betrug 100%.

Niikura et al. verfeinerten die Applikationstechnik bei der hysteroskopischen Injektion von 38 – 70MBq an 28 Patientinnen, indem sie dem Volumen eine Spur Farbstoff hinzufügten, um so sicherstellen zu können, dass die gesamte Aktivität korrekt appliziert wird³⁰. Die erreichte Detektionsrate betrug 82%, Sensitivität und negativer Vorhersagewert betragen 100%. Die Detektionsrate sank bei tieferer, myometraner Invasion des Karzinoms signifikant. In einer

aktuelleren Untersuchung an 26 kombiniert markierten Patientinnen konnte die Detektionsrate auf 100% gesteigert werden³¹. Hierbei wurde die applizierte Aktivität von 37MBq auf 111MBq gesteigert.

Die Untersuchung von Maccauro et al. und Raspagliesi et al., bei der hysteroskopisch eine peritumoral kombinierte Markierung durchgeführt wurde führte bei 33-38% der Patientinnen zu einer Anfärbung von Sentinellymphknoten, wohingegen es bei 100% der Patientinnen zur Detektion radioaktiv angereicherter Sentinellymphknoten gekommen war^{31,32}. Die unterschiedlichen Untersuchungsergebnisse legen nahe, dass die hysteroskopische Farbstoffapplikation nicht zum Nachweis von Sentinellymphknoten geeignet ist. Eine kürzlich veröffentlichte Arbeit untermauert den Verdacht, dass eine alleinige Farbstoffapplikation zur hysteroskopischen Markierung nicht geeignet ist, da durch sie keine Sentinellymphknoten angefärbt werden konnte³³.

Das kann durch einen allmählichen Abtransport der Markierungssubstanzen und durch die unterschiedliche Verweildauer der Markierungssubstanzen in den Sentinellymphknoten bedingt sein. Für Farbstoffe kann unterstellt werden, dass es zu keiner ausreichenden anhaltenden Farbstoffkonzentration in den Sentinellymphknoten kommt, um sie visuell erkennen zu können. Darüber hinaus vergeht bis zur Darstellung der paraaortalen Region nach der Ausräumung der pelvinen Logen Zeit, so dass es in der paraaortalen Region bereits zu einem Abfluss des Farbstoffs gekommen sein kann³⁴. Aus praktischer Erfahrung bei der Markierung bei Patientinnen mit einem Zervixkarzinom ist es bekannt, dass die radioaktiv markierten Eiweiße mehr als 12 Stunden in den Lymphknoten verweilen, wohingegen es bereits nach 20 Minuten zu einem Abfluss des Farbstoffes aus den Sentinellymphknoten kommt. Die Untersuchungen zur hysteroskopischen Markierung bei Patientinnen mit einem Korpuskarzinom setzen voraus, dass der Tumor bei der Hysteroskopie

identifiziert werden kann. Dies gelang bei einer Studie an 18 Patientinnen in 94,4%³².

Die beschriebene peritumorale Applikation der Markierungssubstanz fordert eine zusätzliche Hysteroskopie zur Injektion des Tracers bei Patientinnen, die häufig eine nicht unerhebliche Komorbidität aufweisen. Darüber hinaus kommen die Anforderungen und die gesetzlichen Vorschriften des Strahlenschutzes im Umgang mit offenen radioaktiven Substanzen zum Tragen, die nicht unerhebliche logistische Voraussetzungen erfordern.

Da der feine submuköse lymphatische Plexus in den subserosalen Plexus mündet, bevor sich die lymphatischen Hauptbahnen zur Drainage des Corpus uteri formieren²⁵, müsste es durch die in dieser vorliegenden Arbeit vorgeschlagenen Markierungsweise zu einer identischen Darstellung von Sentinellymphknoten kommen. Ein ähnliches Vorgehen wird bei Patientinnen mit Brustkrebs gewählt, bei denen die perimammiläre Injektion der peritumoralen vorgezogen wird. Das perimammiläre Vorgehen ist bei Patientinnen mit Brustkrebs verbreitet^{35,36} und wird empfohlen³⁷.

5.5. Neue subserosale Applikation

In unserer Untersuchungsreihe zur Erprobung einer neuen subserosalen Applikationstechnik konnten wir somit bei der Verwendung von 4ml Patentblau[®] eine Detektionsrate von 92,0% erzielen.

Die Detektionsrate lag damit höher als in früheren Untersuchungen mit einer serosalen Applikation (siehe Kap. 5.1). Wir führen das auf die Steigerung des Farbstoffvolumens, die strikt subserosale Injektion und die Tatsache zurück, dass die Tubenabgänge nicht vor der Farbstoffapplikation verschlossen wurden. Die anatomischen Untersuchungen von Reiffenstuhl²⁵ stellen die physiologische Grundlage des vorgestellten Markierungsverfahrens dar.

Schwachpunkt unserer Untersuchung ist die Identifikation paraaortal gelegener Sentinellymphknoten. Das Studiendesign erlaubt eine Evaluierung der

paraaortalen Region erst nach einer Latenz von mehr als 30 Minuten, so dass nicht mit einer Detektion im paraaortalen Bereich gerechnet werden kann, da die Markierungssubstanz nur gut 30 Minuten in den Sentinellymphknoten verweilt³⁸. Die paraaortale Lymphadenektomie ist erst nach Erhalt der Schnellschnittdurchsage der Invasionstiefe bzw. des Ausmaßes des Karzinoms gerechtfertigt. In unserer Untersuchungsreihe wurde eine systematische paraaortale Lymphadenektomie bei 15 Patientinnen durchgeführt. Bei drei Patientinnen kam es zur Detektion paraaortaler Sentinellymphknoten. Betrachten wir die Auswirkung der durchgeführten paraaortalen Lymphadenektomie auf die Kennzahlen des vorgestellten Markierungsverfahrens, so könnte die Detektionsrate durch eine paraaortale Lymphadenektomie nur steigen. Die Auswirkung auf die Sensitivität und den negativen Vorhersagewert ist nicht abzuwägen, da sie bei einer durchgeführten paraaortale Lymphadenektomie steigen und fallen könnten. Dieser Umstand ist ein weiterer Grund, das Verfahren in größeren Studien zu evaluieren. Wir glauben, mit den vorgestellten Ergebnissen einen einfachen, erfolgsversprechenden Weg zur Markierung von Sentinellymphknoten bei Patientinnen mit Korpuskarzinom aufgezeigt zu haben. In weiteren Untersuchungen sollten die Ergebnisse Bestätigung finden. Hierbei wäre es von Vorteil, wenn ein Design gefunden wird, das eine systematische Evaluierung des paraaortale Basins ermöglicht.

5.6. Lokalisation der Sentinellymphknoten

In der ersten Veröffentlichung zur Darstellung von Sentinellymphknoten an 15 Patientinnen verteilte sich der Nachweis von Sentinellymphknoten nach einer subserosalen Farbstoffapplikation (Lymphazurin[®]) bei 10 Patientinnen gleichmäßig auf die pelvine und paraaortale Region¹³. Paraaortal waren jedoch nur oberhalb der A. mesenterica Sentinellymphknoten darzustellen. Die Autoren folgerten daraus, dass es u.U. eine direkte lymphatische Abflussverbindung vom

Uterus zur Cisterna chyli geben kann. Dadurch ließen sich „hämatogene“ Metastasierungen erklären.

Bei der dualen Applikation mit Patentblau® in 25 Patientinnen waren die Sentinellymphknoten zu 52,8% im Bereich der Fossa obturatoria und der A. iliaca interna lokalisiert und zu 13,2 % im Bereich der Aufteilung der A. iliaca communis²⁷. Paraaortal wurden keine Sentinellymphknoten detektiert, jedoch wurde nur bei einer Patientin im kaudalen Bereich der Aorta eine Lymphadenektomie durchgeführt. Eine weitere Untersuchung unter Anwendung einer reinen dualen Farbstoffapplikation bestätigte mit 55,5% den Bereich der Fossa obturatoria und der A. iliaca interna als die Region mit den meisten Sentinellymphknoten, gefolgt von der Aufteilung der A. iliaca communis mit 17,7%²⁶, die jedoch nicht in allen Untersuchungen als isolierte Station aufgeführt wird.

Bei der physiologischsten Markierung, der kombinierten, hysteroskopischen Tracerapplikation, wurden in einer Fallserie bei 17 Patientinnen 45 Sentinellymphknoten detektiert³². 12 Sentinellymphknoten befanden sich in der paraaortalen Region. Von den verbleibenden 33 Sentinellymphknoten befanden sich 30,3% im Bereich der Fossa obturatoria und der A. iliaca interna. Im Bereich der A. iliaca externa befanden sich 39,4%, wohingegen 30,3% im Bereich der A. iliaca communis lagen. Bei der Erweiterung der Fallserie bestätigte sich die Rangordnung³¹. Am häufigsten wurden mit 41,0% Sentinellymphknoten im Bereich der A. iliaca externa aufgefunden, gefolgt vom Bereich der A. iliaca communis mit 30,8% und dem Bereich der Fossa obturatoria und A. iliaca interna mit 28,2%.

In einer weiteren Untersuchung an 28 Patienten nach hysteroskopischer ^{99m}Tc-Applikation wurden paraaortal mit 78,3% am häufigsten Sentinellymphknoten detektiert, wobei sich die Sentinellymphknoten gleichmäßig auf die Bereiche oberhalb und unterhalb des Abgangs der A. mesenterica inferior verteilten³⁰. Im

pelvinen Bereich verteilten sich die Sentinellymphknoten gleichmäßig auf die Bereiche der A. iliaca externa und der Fossa obturatoria.

Zum Vergleich kann eine klinisch-pathologische Arbeit herangezogen werden, die die Verteilung isolierter Lymphknotenmetastasen bei Patientinnen mit einem Korpuskarzinom untersucht⁶. Hier traten bei 47 von 342 Patientinnen in unterschiedlichen Tumorstadien solitäre Lymphknotenmetastasen auf. Mit 61,8% lagen die meisten Metastasen im Bereich der Fossa obturatoria und A. iliaca interna, gefolgt von dem Bereich der A. iliaca externa mit 18,2%.

Paraaortal fanden sich mit 10,9% isolierte Lymphknotenmetastasen.

Nach unserer Auswertung, die sich methodologisch im Wesentlichen auf die pelvine Region beschränkt, lagen die Sentinellymphknoten am häufigsten im Bereich der A. iliaca externa. Der Vergleich der verschiedenen Studien ist jedoch erschwert. Einerseits werden die anatomischen Regionen selten exakt beschrieben. Andererseits obliegt es dem Operateur, die Zuordnung intraoperativ vorzunehmen. In den meisten Studien wird bei der Lageanalyse der Sentinellymphknoten die intrauterine Lokalisation des Karzinoms nicht berücksichtigt, obwohl die Lage isolierter, singulärer Metastasen von der intrauterinen Lage des Karzinoms abhängig ist³⁹.

Wesentlich ist, dass ungeachtet der verwendeten Markierungssubstanz paraaortal Sentinellymphknoten beschrieben wurden. In unserer Untersuchung wurde die paraaortale Lymphadenektomie erst nach der Hysterektomie und Erhalt des intraoperativen Schnellschnittbefundes durchgeführt. Wie in der Untersuchung zum Sentinelkonzept bei Patientinnen mit Zervixkarzinom nachgewiesen wurde, verbleibt der Farbstoff median 20 Minuten in den Sentinellymphknoten³⁸. Daher muss davon ausgegangen werden, dass es zum Zeitpunkt der Indikation zur paraaortalen Lymphadenektomie bereits zu einem Abfluten der Markierungssubstanz aus möglicherweise gefärbten, paraaortal gelegenen Sentinellymphknoten gekommen sein mag. Das vorgelegte Konzept

ist somit nicht zur Darstellung paraaortaler Sentinellymphknoten geeignet. Andererseits ist die primäre Eröffnung der paraaortalen Region aufgrund der Traumatisierung kritisch zu hinterfragen.

6. Schlussfolgerungen

Die wissenschaftliche Untersuchung des Sentinelkonzepts bei Patientinnen mit Korpuskarzinom befindet sich in seinen Anfängen. Im Vordergrund steht derzeit die Entwicklung eines geeigneten Applikationsverfahrens. Wir glauben, ein einfaches, erfolgversprechendes Verfahren vorzustellen. Welche der etablierten Markierungssubstanzen Verwendung finden wird, wird sich nach dem favorisierten Applikationsverfahren richten. Sofern die Voraussetzungen zur Bestimmung der Wertigkeit des Sentinelkonzepts gegeben sind, stünde die breite klinische Erforschung unter Studienbedingungen an, da gerade die typischen komorbiden Patientinnen mit einem Korpuskarzinom von der Morbiditätsreduktion profitieren würden.

7. Literatur

1. Hacker N. Uterine Cancer. In: Berek J, Hacker N, eds. Practical Gynecologic Oncology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005: 397-442.
2. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin D. Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. In: 2002 G, ed. Lyon: IARC Press, 2001.
3. Epidemiologische Daten des Robert-Koch-Institutes.
4. Giradi F, Petru E, Heydarfadai M, Haas J, Winter R. Pelvic Lymphadenectomy in the Surgical Treatment of Endometrial Cancer. *Gynecol Oncol* 1993; **49**:177-180.
5. Mariani A, Webb M, Keeny G, Aletti G, Podratz K. Predictors of Lymphatic Failure in Endometrial Cancer. *Gynecol Oncol* 2002; **84**:437-442.
6. Jobo T, Sato R, Arai T, Tamura T, Watanabe J, Kuramoto H. Lymph node pathway in the spread of endometrial carcinoma. *Eur J Gynaec Oncol* 2005; **26**(2):167-169.
7. Arango H, Hoffman M, Roberts W, Decesare S, Fiorica J, Drake J. Accuracy of Lymph Node Palpation to Determine Need for Lymphadenectomy in Gynecologic Malignancies. *Obstet Gynecol* 2000; **95**:553-556.
8. Trimble C. Atypical endometrial hyperplasia: a tough call. *Int J Gynecol Cancer* 2005; **15**:401.
9. Duboust JL, Chevalier H. Allergic accidents due to Patent Blue. Mechanisms, frequency of occurrence and treatment. *Phlébologie* 1982; **35**:739-746.
10. King T, Fey J, VanZee K, et al. A Prospective Analysis of the Effect of Blue-Dye Volume on Sentinel Lymph Node Mapping Success and Incidence of Allergic Reaction in Patients with Blue Dye. *Ann Surg Oncol* 2004; **11**(5):535-541.
11. Momeni R, Ariyan S. Pulse Oximetry Declines Due To Intradermal Isosulfan Blue Dye: A Controlled Prospective Study. *Ann Surg Oncol* 2004; **11**(4):434-437.

12. Coleman RL, Whitten CW, O'Boyle J, Sidhu B. Unexplained Decrease in Measured Oxygen Saturation by Pulse Oximetry Following Injection of Lymphazurin 1% (Isosulfan Blue) During a Lymphatic Mapping Procedure. *Journal of Surgical Oncology* 1999; **70**(2):126-129.
13. Burke TW, Levenback C, Tornos C, Morris M, T. WJ, Gershenson DM. Intraabdominal Lymphatic Mapping to Direct Selective Pelvic and Paraaortic Lymphadenectomy in Women with High-Risk Endometrial Cancer: Results of a Pilot Study. *Gynecol Oncol* 1996; **62**(2):169-173.
14. Echt ML, Finan MA, Hoffman MS, Kline RC, Roberts WS, Fiorica JV. Detection of Sentinel Lymph Nodes with Lymphazurin in Cervical, Uterine, and Vulvar Malignancies. *South Med J* 1999; **92**(2):204-208.
15. Holub Z, Kliment L, J. L, Voráček J. Laparoscopically-assisted intraoperative lymphatic mapping in endometrial cancer: preliminary results. *Eur J Gynaec Oncol* 2001; **22**(2):118-121.
16. Dargent D, Martin X, Mathevet P. Laparoscopic Assessment of the Sentinel Lymph Node in Early Stage Cervical Cancer. *Gynecol Oncol* 2000; **79**(3):411-415.
17. Yuan S, Liang L, Liu J, et al. Sentinel lymph node identification with methylene blue in cervical cancer. *Ai Zheng* 2004; **23**(9):1089-1092.
18. Wawroschek F. Tierexperimentelle und klinische Untersuchungen zur Prostata-Lymphszintigraphie und Schildwächter-Lymphknotenidentifikation beim Prostatakarzinom. Habilitationsschrift: Klinikum Großhadern, 2002.
19. Lelievre L, Camatte S, Le Frere-Belda M, et al. Sentinel lymph node biopsy in cervix and corpus uteri cancers. *Int J Gynecol Cancer* 2004; **14**(2):271-278.
20. Lelievre L, Camatte S, Le Frere-Belda M, et al. Technique du ganglion sentinelle appliquée aux cancers de l'utérus: étude préliminaire. *Bull Cancer* 2004; **91**(4):379-384.

21. Pelosi E, Arena V, Baudino B, et al. Pre-operative lymphatic mapping and intra-operative sentinel lymph node detection in early stage endometrial cancer. *Nuclear Medicine Communications* 2003; **24**(9):971-975.
22. Barranger E, Cortez A, Grahek D, Callard P, Uzan S, Darai E. Laparoscopic Sentinel Node Procedure Using a Combination of Patent Blue and Radiocolloid in Women With Endometrial Cancer. *Ann Surg Oncol* 2004; **11**(3):344-349.
23. Bats A-S, Clément D, Larousserie F, et al. La biopsie du ganglion sentinelle dans les cancers de l'endomètre est-elle faisable? *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2005; **34**(8):768-774.
24. Creasman W, Morrow C, Bundy B, Homesley H, Graham J, Heller P. Surgical Pathological Spread Pattern of Endometrial Cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer* 1987; **60**(Suppl 8):2035-2041.
25. Reiffenstahl G. Das Lymphsystem des weiblichen Genitale. München, Berlin, Wien: Verlag Urban & Schwarzenberg, 1957.
26. Holub Z, Jabor A, Kliment L. Comparison of two procedures for sentinel lymph node detection in patients with endometrial cancer: A pilot study. *European Journal of Gynecological Oncology* 2002; **23**(1):53-57.
27. Holub Z, Jabor A, Lukac J, Kliment L. Laparoscopic detection of sentinel lymph nodes using blue dye in women with cervical and endometrial cancer. *Med Sci Monit* 2004; **10**(10):CR587-591.
28. König M, Fersis N, Thelen M, et al. Endoskopisches Sentinel-Node (ESN)-Verfahren zum laparoskopisch assistierten Staging des Endometriumkarzinoms. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 2000;**60**:187-190.
29. Fersis N, Gruber I, Relakis K, et al. Sentinel node identification and intraoperative lymphatic mapping. First results of a pilot study in patients with endometrial cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 2004; **25**(3):339-342.

30. Niikura H, Okamura C, Utsunomiya H, et al. Sentinel lymph node detection in patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2004; **92**:669-674.
31. Maccauro M, Lucignani G, Aliberti G, et al. Sentinel lymph node detection following the hysteroscopic peritumoural injection of ^{99m}Tc-labelled albumin nanocolloid in endometrial cancer. *Eur J Nuc Med Imaging* 2005; **32**(5):569-574.
32. Raspagliesi F, Ditto A, Kusamura S, et al. Hysteroscopic injection of tracers in sentinel node detection of endometrial cancer: A feasibility study. *Am J Obstet Gynecol* 2004; **191**(2):435-439.
33. Gien L, Kwon J, Carey M. Sentinel Node Mapping With Isosulfan Blue Dye in Endometrial Cancer. *J Obstet Gynaecol Can* 2005;**27**(12):1107-1112.
34. Niikura H, Yaegashi N. Reply to Barranger and Darai. *Gynecol Oncol* 2004; **2004**(94):3.
35. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, et al. A Randomized Comparison of Sentinel-Node Biopsy with Routine Axillary Dissection in Breast Cancer. *N Engl J Med* 2003; **349**:546-553.
36. Krag DN, Weaver DL, Ashikaga T, et al. The sentinel node in breast cancer- A Multicenter Validation Study. *N Engl J Med* 1998; **339**(14):991-995.
37. Kuehn T, Bembenek A, Decker T, et al. A concept for the clinical implementation of sentinel lymph node biopsy patients with breast carcinoma with special regard to quality assurance. *Cancer* 2005; **103**:451-461.
38. Levenback C, Coleman RL, Burke T, et al. Lymphatic Mapping and Sentinel Node Identification in Patients With Cervix Cancer Undergoing Radical Hysterectomy and Pelvic Lymphadenectomy. *J Clin Oncol* 2002; **20**(688-693).
39. Mariani A, Webb M, Keeney G, Podratz K. Routes of lymphatic spread: a pilot study of 112 consecutive patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2001; **81**(1):100-104.

8. Tabellen

Tabelle 1: Patientencharakteristika und Karzinomarten

		n = 25
Alter (Jahre)	Mittelwert \pm SD (min-max)	64,7 \pm 8,5 51 – 84
BMI (kg/m ²)	Median Interquartilabstand (min-max)	27,5 7,5 19 – 42
endometroides Karzinom (%)		68,0
Adenokarzinom (%)		8,0
Adenopapilläres Karzinom (%)		8,0
Adenosquamoses Karzinom (%)		4,0
Endometroides Endometriumkarzinom (%)		4,0
Polipöses Adenokarzinom (%)		4,0
Karzinoid (%)		4,0

Tabelle 2: Klassifikation der Karzinome

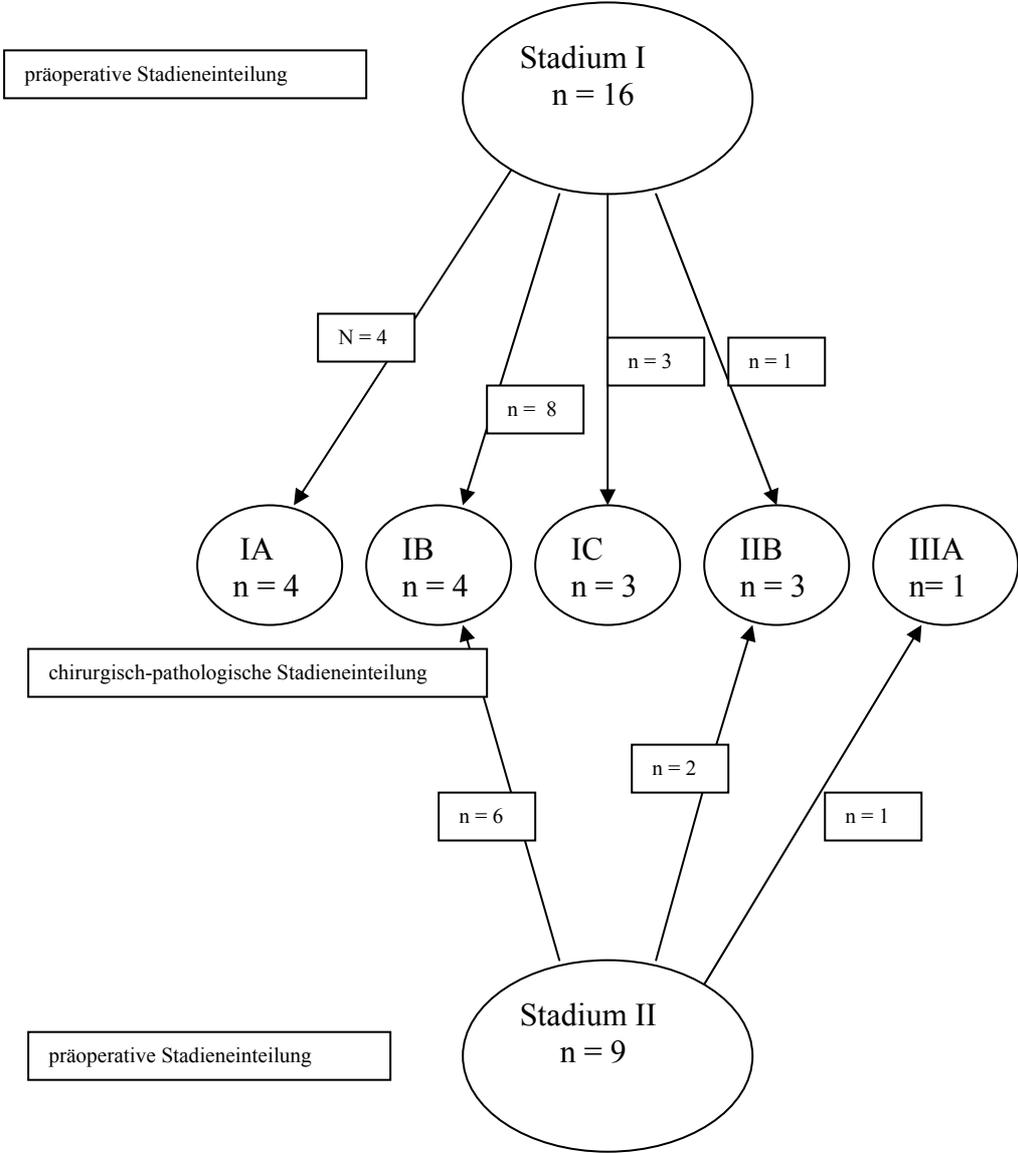


Tabelle 3: durchgeführte Lymphadenektomien (LNE),
Anzahl der exstirpierten Lymphknoten
und der Sentinellymphknoten

	n = 25
komplette pelvine LNE (n)	23
Anzahl pelviner LKs inkl. SLNs	20,5
Median	9
Interquartilabstand min-max	11 – 36
Anzahl pelviner SLNs Median	2,0
Interquartilabstand min-max	1 1 – 7
paraaortale LNE (n)	15
Anzahl paraaortaler LK's* inkl SLNs	7,5
Median	8,0
Interquartilabstand min-max	3 – 26

LNE: Lymphadenektomie

LK's: Lymphknoten

SLN's: Sentinellymphknoten

*bei drei Patientinnen wurden paraaortal
gelegene SLN's detektiert

Tabelle 4: Verteilung der pelvinen SLNs

	n = 49	n = 53
fossa obturatoria, A. iliaca interna, Aufteilung der A. iliaca communis (%)	36,7	34,0
A. iliaca externa (%)	55,1	50,8
A. iliaca interna (%)	8,2	7,6
paraaortal (%)	-	7,6

Verteilung der Sentinellymphknoten in Prozent.

Erste Spalte: Betrachtung des pelvinen Region (=100%)

Zweite Spalte: Betrachtung unter Berücksichtigung aller Lagen, wobei es bei einer Patientin zur Detektion eines präsakralen Sentinel-lymphknotens kam, der als paraaortal gewertet wurde.

Tabelle 5: Ergebnisse des Sentinelverfahrens

	n= 25
keine Detektion	2
Detektionen	23
nicht anwendbar	2
richtig negativ	18
richtig positiv	2
falsch negativ	1

Detektion= es konnte mindestens ein SLN dargestellt werden

nicht anwendbar= es wurde keine komplette Lymphadenektomie durchgeführt, so dass keine Bewertung durchgeführt werden kann

richtig negativ = die detektierten SLNs und alle weiteren entfernten Lymphknoten waren in der histopathologischen Untersuchung frei von einer Metastasierung.

richtig positiv = mindestens ein SLN war in der histopathologischen Untersuchung metastasiert.

falsch negativ = die detektierten SLNs waren in der histopathologischen Untersuchung frei von einer Metastasierung, obwohl mindestens ein Nicht-Sentinellymphknoten in der histopathologischen Untersuchung metastasiert war.

Tabelle 6: Ergebnisse des diagnostischen Tests

	n=25
Detektionsrate	
(%)	92,0
CI ₉₅	74,0-99,0
Sensitivität	
(%)	62,5
CI ₉₅	6,8– 93,2
Negativer Vorhersagewert*	
(%)	92,5
CI ₉₅	68,3 – 98,8

CI₉₅ 95% Konfidenzintervall

9. Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei dem Leiter der Frauenklinik, Herrn Univ.- Prof. Dr. med. K. Diedrich des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, bedanken für die Möglichkeit, diese Arbeit an seiner Klinik durchzuführen.

Herrn PD Dr. Altgassen gebührt mein Dank für die stete Unterstützung und Hilfe bei der Durchführung und Anleitung während der Arbeit.

Ferner gilt mein Dank auch dem gesamten OP-Team der Frauenklinik, das am Entstehen meiner Arbeit maßgeblich beteiligt war.

Meinen Eltern möchte ich an dieser Stelle besonders für ihre liebe Unterstützung während des gesamten Studiums danken.

10. Lebenslauf

Name: Jette Pagenstecher
geboren: 18. April 1982
Geburtsort: Kröppelshagen-Fahrendorf
Eltern: Horst Günter Rösel und Dorothee Pagenstecher

Schulausbildung:

1989 – 1993 Grundschule Sanderstraße in Hamburg – Bergedorf
1993 – 2001 Gesamtschule Bergedorf
13.06.2001 Abitur

Studium

Oktober 2001 Immatrikulation an der Universität zu Lübeck zum
Studium der Medizin
12.09.2003 ärztliche Vorprüfung