

Sentinel-Konzept bei gynäkologischen Tumoren

gynécologie
suisse

Wegbereiter und doch in den Kinderschuhen

In der chirurgischen Behandlung des Mamma-Karzinoms kann die Sentinel-Lymphknoten-Biopsie SLKB die komplette axilläre Lymphonodektomie in immer mehr Fällen heute ersetzen. Die Ergebnisse sind vergleichbar gut und vielen Frauen bleiben so der grössere Eingriff und seine Folgen erspart. In anderen gynäkologischen Regionen wird die SLKB ebenfalls propagiert, dieser Beitrag fast den aktuellen Stand der Erkenntnisse für Mamma-, Vulva-, Zervix- und Endometrium-Karzinom, wie er beim SGGG-Kongress diskutiert wurde, kurz zusammen.

Beim Mammakarzinom werden die Tumore heute früher entdeckt und die Radikalität der Brustkrebschirurgie ist deutlich abnehmend. Darauf verwies Prof. Dr. Dr. Walter Jonat, Gynäkologe aus Kiel, beim SGG in Lugano. An seiner Klinik werde seit 1996 die Sentinel-Lymphknoten-Biopsie (SLKB) beim Mammakarzinom eingesetzt und die Erfahrungen sind so gut, dass die komplette axilläre Lymphonodektomie (ALND) immer seltener nötig sei. Prof. Jonat stellte die Frage in den Raum: „Ist die axilläre Lymphadenektomie beim Mammakarzinom ein Auslaufmodell?“

Um zur Antwort zu kommen, listete er die für ihn relevanten Fakten auf: An der Universitätsfrauenklinik Kiel sei nur noch bei einem Fünftel der Frauen ein nodal-positiver Befund zu verzeichnen, der Früherkennung sei Dank. Der Sentinel sei in 40-70% der einzigen positive Lymphknoten und der wahrscheinlichste Ort der axillären Metastasierung. Die SLKB ermöglicht eine präzise pathologische Aufarbeitung von wenig Gewebe. Es resultiert eine erhöhte Detektionsrate an Mikrometastasen. Die Radiatio nach Brust-erhaltender Therapie habe auch trotz moderner Bestrahlungsplanung eine Wirkung in der Axilla. Bei nodal positiven Patientinnen greife die hohe Wirksamkeit der adjuvant systemischen Therapien.

Axilladisektion kein Fehler

Beim Mammakarzinom haben zahlreiche Studien die Sicherheit und Effektivität der SLKB demonstriert. Zum Verzicht auf die Axilladisektion bei einer Mikrometastase im Sentinel wurden mehrere kleine und zwei grosse randomisierte Studien (IBCSG 23-01, ACOSOG Z-0011) aufgelegt, beide aber abgebrochen [1, 2], berichtete Prof. Jonat. Die randomisierte Z0011-Studie der Oncology Group des American College of Surgeons konnte dennoch mit erstaunlichen Ergebnissen aufwarten. Bei der Hälfte der 891 Patientinnen mit invasivem Mammakarzinom im Stadium T1-T2 ohne tastbare Lymphknoten wurde nach einem positiven Sentinel-Befund auf eine weitere Lymphadenektomie verzichtet. Bei der zweiten Gruppe wurden im Durchschnitt 17 Lymphknoten entfernt. Die Rate der axillären Rezidive in beiden Gruppen waren gleich: 0,9% nach alleiniger Entfernung der Sentinel-Lymphknoten und 0,5% nach axillärer Lymphadenektomie. Diese geringe Zahl von Lokalrezidiven trotz dem häufig zu vermutenden Befall der Lymphknoten ist aller Voraussicht nach der Chemotherapie und der Radiotherapie zu verdanken. Im Endergeb-

nis war die Gesamtsterblichkeit, der primäre Endpunkt der Studie in beiden Gruppen, gleich [1, 2]. Vor einer unkritischen Übernahme der Daten in die klinische Routine warnte Prof. Jonat. Eine positive Axilla erfordere weiterhin bei positivem Nodalstatus eine gezielte lokale Therapie. Prof. Jonat betonte: „Noch ist die Axilladisektion kein Fehler.“

Auch wenn noch offene Fragen bleiben zur Indikation, besten Technik der Markierung und Aufarbeitung, ist für Prof. Jonat die SLNB wenn immer möglich erste Wahl. Das Expertengremium der AGO 2011 und auch die St. Galler Konsensuskonferenz sind bei negativem und auch positivem Sentinel einverstanden, auf die Axilladisektion zu verzichten [3, 4]. „Für viele Patientinnen stellt die Axilladisektion wahrscheinlich eine Übertherapie dar“, führte Prof. Jonat aus. Der Verzicht sei erlaubt. Das gelte natürlich nur, wenn eine multimodale Therapie mit Bestrahlung (und adjuvanter Chemotherapie) folge. Wely et al. zeigten in einem systematischen Review von 45 Studien mit über 23000 Patientinnen die Bedeutung der Bestrahlung auf [5].

„Fakt ist an unserer Klinik, dass die SLKB die axilläre Lymphonodektomie für histopathologisch nodal-negative Patientinnen abgelöst hat“, erklärte er. Bisher sei die ALND jedoch noch immer der Goldstandard für nodal-positive Patientinnen. Bei Verzicht auf die ALND drohen womöglich auch rechtliche Implikationen, die Aufklärung der Patientinnen sei besonders wichtig, warnte der Kieler.

Vulvakarzinom

Die SLKB beim Vulva-Karzinom kann operativ eine Herausforderung sein, die Erfahrungen sind bei diesem selteneren Tumor noch nicht so aussagekräftig wie bei der Mamma. Prof. Dr. Michael D. Müller aus Bern zeigte kurz auf, welche neuen Schnittführungen es gebe und wie die Inguino-Femoral-Lymphadenektomie (IFLA) erfolgt. Eine holländische Studie von Gaarenstrom et al. [6] zeigte 2003 bei 187 IFLA, dass es bei 66% zu Komplikationen kam. Wunddehiszenz, Cellulitis, Lymphozelen, Lymphödem und chronisches Lymphödem schränken die Lebensqualität stark ein. Die Patientinnen beklagten sich vor allem auch über die fehlende Aufklärung [7].

TAB. 1 Komplikationen	
→ Vulvektomie + Lymphonodektomie	
Wunddehiszenz	15–52%
Cellulitis	7–28%
Lymphozelen	15–20%
Lymphödem	6–65%
Chronische Lymphödeme	27–28%

Quelle: Prof. Müller, Bern

Eine SLKB kann beim Vulvakarzinom in 92 bis 99,6% Fälle eine Metastase aufdecken. Die Grösse der Metastase im Sentinel LK hat einen Einfluss auf die Prognose. Wenn ein Karzinom früh entdeckt wird, die Infiltration noch nicht tief ist, sind meist die LK noch nicht befallen. Falls bereits eine LK-Metastase aber noch ohne extrakapsuläre Ausbreitung vorliegt, so ist das prognostisch günstig.

Als Bedingungen für ein SLKB führte Prof. Michl an: 1. bioptisch gesichertes Vulvakarzinom, Stadium T1a, 2. Lymphabflusszintigraphie am Vortag, subdermal mit blauer Farbe und Technetium markiert in allen vier Quadranten um den Tumor. 3. Klinisch unauffällige Lymphknoten. 4. Da beim Vulvakarzinom die Metastasierung nicht regelmässig erfolgt, sei auch ein Fusions-CT unverzichtbar, um die paraaortalen, iliakalen, inguinalen und femoralen Lymphknoten genau zu lokalisieren. Intraoperativ werde mittels Gammadetektor und optisch der Sentinel aufgesucht und entnommen. Die Rate an positiven Sentinel-LK sei in Bern gering, führte Michl aus. Das liege wohl an der sehr sensiblen Region, die Frauen gehen früh zum Arzt, wenn da was sei. In der Literatur finden sich ähnliche Resultate [8]. Die SLKB hat sich als Methode durchgesetzt. Nach einer SLKB könne gelegentlich auch ein Lymphödem auftreten, ist aber weniger ausgeprägt.

PD Dr. med. Zsuzsanna Varga, Pathologin am USZ, diskutierte das aktuelle Protokoll der SLN bei Vulva- und Mammakarzinom (Abb. 1, Tab. 2).

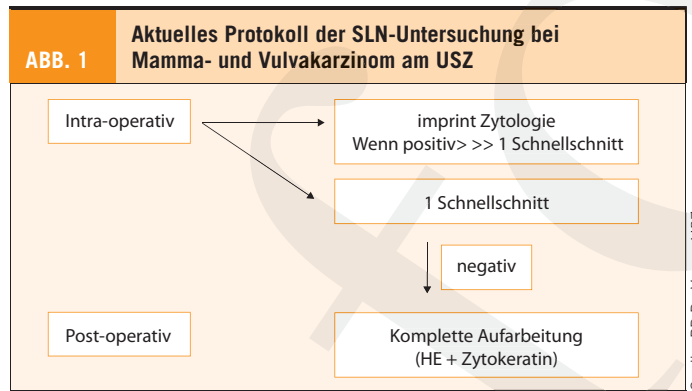
Zur Prädiktion: Ist der LK positiv, sind die Tumorzellen aber nur histochemisch nachweisbar, dann sind die anderen LK meist frei. Wenn in den LK grössere Ansammlung von Karzinomzellen sind, dann ist auch die Gefahr grösser, dass in weiteren LK was drin ist. Beschrieben sind auch Fälle mit Rezidiv unabhängig vom Sentinel. Bei positivem Sentinel ist die IFLA dringend anzuraten. Die Prognose für Patientinnen mit Metastasen über 2 mm im Sentinel ist schlecht. Die ESGO hat schon 2007 die SLKB beim Vulvakarzinom als Standard erhoben [9].

Eine HPV-Bestimmung ist vor allem bei jungen Frauen anzuraten, führte Prof. Michl zum Schluss aus. Sie sind häufiger HPV-positiv und häufiger zeigt sich dann auch ein schnellerer Verlauf.

Uterine Karzinome

Auch beim Zervix- und Endometrium-Karzinom wird das Konzept des Sentinel verfolgt, um die Morbidität zu reduzieren. Prof. Dr. Dominik Denschlag aus Bad Homburg D wies darauf hin, dass der sehr gute Erfolg bei den Tumoren der Haut- und Hautanhangsgebilde (Mamma, Vulva) nicht so einfach auf den Uterus und weitere parenchymatöse Organe übertragen werden könne.

Die lymphogene Ausbreitung sei beim Zervix-Karzinom der stärkste Prognosefaktor, schon früh war das Interesse auf eine Sentinel-Lymphknoten orientierte Strategie gelenkt. Auch hier ist die Kombination aus Markierung mit Blau und Technetium Standard. van de Lande zeigte auf, dass die Kombination und Injektion in alle vier Quadranten der Zervix die höchste Detektionsrate bringt [10]. Die grösste bisherige Multizenterstudie der GOG musste abgebrochen werden, weil man nicht auf die vorher festgelegte Rate von wenigstens 90% Sensitivität kam. „In der Literatur sind mehr als 20 Publikationen mit jeweils mehr als 20 Fällen zu diesem Thema publiziert“, führte Prof. Denschlag aus. „Leider sind die falsch-negativen Ergebnisse schlechter als beim Vulva-Karzinom mit einer 8-10% falsch negativ Rate. Die Frage ist, ob man das in Kauf nehmen wolle. Insofern ist die SLKB beim Zervix- Karzinom derzeit für die klinische Anwen-



Quelle: PD Dr. Varga, USZ

TAB. 2 **SLN bei Vulva Karzinom (2006–2011)**

	Vulva SLN	Mamma SLN
SLNs/Jahr	10–20	400–500
Diagnose Durchgabe (intra-operativ)	25–35 min	10–15 min
SLNs/Patientin	3–6	1–3
Intra-operativ positiv	5–30%	10–40%

Quelle: PD Dr. Varga, USZ

„nung nicht einsetzbar“. Aktuell werde der Einsatz bei Tumoren kleiner 2 cm evaluiert. „Wenn eine bilaterale Detektion gelingen kann, wäre das noch eine Option“, so der Experte, „wie eine Subgruppenanalyse gezeigt habe [11]“.

Beim Endometrium-Karzinom ist man von einem klinischen Einsatz noch weiter entfernt als beim Zervix-Karzinom. Die Probleme liegen bereits im Grundsätzlichen wie der Frage nach dem besten Injektionsort (Zervix, submukös, subserosal?). „Die Ergebnisse bei der submukösen Injektion zum Beispiel mittels Hysteroskopie entsprachen nicht dem Aufwand“, führte Prof. Denschlag aus. Die Studienpopulationen waren meist klein und heterogen, so dass die angewendeten Techniken noch nicht reif für die Klinik sind. „Das Sentinel-Konzept bei uterinen Karzinomen steckt noch in den Kinderschuhen“, fasste Prof. Denschlag zusammen. Beim Endometriumkarzinom werde generell die Frage der Notwendigkeit einer Lymphonodektomie kontrovers diskutiert [12].

► SMS

Quelle: SGGG Tagung in Lugano vom 23.-25. Juni 2011

Literatur:

- Giuliano AE et al.: Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. JAMA. 2011 Feb 9;305(6):569-75
- Carlson GW, Wood WC.: Management of axillary lymph node metastasis in breast cancer. JAMA 2011; 305: 606-607
- www.ago-online.de
- www.oncoconferences.ch
- van Wely BJ et al.: Systematic review of the effect of external beam radiation therapy to the breast on axillary recurrence after negative sentinel lymph node biopsy. Br J Surg. 2011 Mar;98(3):326-33
- Gaarenstroom KN et al.: Postoperative complications after vulvectomy and inguinofemoral lymphadenectomy using separate groin incisions. Int J Gynecol Cancer. 2003 Jul-Aug;13(4):522-7
- Senn B, Mueller MD et al.: Period prevalence and risk factors for postoperative short-term wound complications in vulvar cancer: a cross-sectional study. Int J Gynecol Cancer. 2010 May;20(4):646-50
- Oonk MH, et al.: Current controversies in the management of patients with early-stage vulvar cancer. Curr Opin Oncol. 2010 Sep;22(5):481-6. Review.
- www.esgo.org
- van de Lande J et al.: Sentinel lymph node detection in early stage uterine cervix carcinoma: a systematic review. Gynecol Oncol. 2007 Sep;106(3):604-13.
- Lécuru F et al.: Bilateral negative sentinel nodes accurately predict absence of lymph node metastasis in early cervical cancer: results of the SENTICOL study. J Clin Oncol. 2011 May 1;29(13):1686-91.
- Kitchener H et al.: Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. Lancet. 2009;373:125-3