

Aus der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
der Universität zu Lübeck

Direktor: Prof. Dr. med. K. Diedrich

**Detektion parametraner Sentinellymphknoten bei Patientinnen mit
Zervixkarzinom**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck

- Aus der Medizinischen Fakultät –

vorgelegt von

Alexander Paseka

aus Kassel

Lübeck 2006

Berichterstatter: PD Dr. med. C. Altgassen

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dr. h.c. mult. Wolfgang Kühnel

Tag der mündlichen Prüfung: 16.01.2007

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 16.01.2007

gez. Prof. Dr. med. Werner Solbach
- Dekan der Medizinischen Fakultät -

Inhaltsverzeichnis

1.	Zusammenfassung	4
2.	Einleitung	6
3.	Fragestellung	13
4.	Material und Methode	14
4.1.	Einschlusskriterien	14
4.2.	Ausschlusskriterien	14
4.3.	Applikation, Detektion und Erfassung der Demarkationszeit	15
4.4.	Gesetzliche und administrative Regelungen	18
4.5.	Statistik	18
4.6.	Datenmanagement und Qualitätssicherung	20
4.7.	Statistische Auswertung	21
5.	Ergebnisse	22
6.	Diskussion	25
7.	Schlussfolgerungen	32
8.	Literatur	32
9.	Tabellen	38
10.	Abbildung	46
11.	Danksagung	49
12.	Lebenslauf	50

1. Zusammenfassung

Die Evaluierung des Sentinelkonzeptes bei Patientinnen mit einem Zervixkarzinom ist Gegenstand der aktuellen gynäkologischen Forschung. Für die Bundesrepublik wird gegenwärtig eine Inzidenz von 16,7/100000 angegeben. Die klinische Stadieneinteilung erfolgt nach der FIGO-Klassifikation. Zur weiteren Therapieplanung wird heutzutage eine chirurgische Klassifikation gefordert, da man weiß, dass der Lymphknotenstatus der wichtigste Personen bezogenen Faktor ist. So sinkt die 5-Jahresüberlebensrate bei einem Befall der Lymphknoten von 85% auf 50%. Um die Lymphknoten evaluieren zu können, wird eine komplette Lymphadenektomie durchgeführt, die mit einer operationsbedingten Morbidität behaftet ist. Das Sentinelkonzept hat zum einen das Ziel, die operationsbedingte Morbidität zu senken, indem die Lymphknoten identifiziert werden, die am wahrscheinlichsten eine Metastasierung aufweisen. Ziel ist es, über diese Lymphknoten eine Aussage über den Nodalstatus der Region zu erhalten, um auf eine komplette Lymphadenektomie verzichten zu können. Zur Markierung der Sentinellymphknoten werden das Radionukleotid Technetium^{99m} und/oder ein Farbstoff verwendet. Die verwendeten Markierungsmodalitäten weisen bislang den Nachteil auf, dass unmittelbar parametran gelegene Sentinellymphknoten intraoperativ nicht erkannt werden können, da entweder eine Überstrahlung oder eine zu intensive Blaufärbung des Bindegewebes vorliegt. So liegt bislang die Rate parametraner Sentinellymphknoten deutlich unter der Rate parametraner Lymphknoten, die in Riesenschnitten anatomisch beschrieben wurden. Die diagnostische Bedeutung parametraner Lymphknoten liegt nun darin, dass sie als einzige Metastasen aufweisen können.

Ziel der Arbeit ist die Klärung, ob durch eine geänderte Farbstoffkonzentration und ein geändertes Farbstoffvolumen eine erhöhte Nachweisrate parametraner Sentinellymphknoten zu erzielen ist.

In einem prospektiven, randomisierten Vergleich wurde die Standardmarkierung von 4ml Patentblau[®] gegen das neue Volumen von 2ml Patentblau[®] mit 8ml NaCl auf ein Gesamtvolumen von 10ml getestet.

Insgesamt wurden 60 Patientinnen in beide Gruppen verteilt. Beide Gruppen unterschieden sich nicht hinsichtlich des Alters, des Body-Mass-Indexes, des histologischen Subtyps, des Gradings und des Befalls des lymphangischen Bereiches. Bei allen Patientinnen wurde eine pelvine Lymphadenektomie durchgeführt. Die Gesamtdetektionsrate an Sentinellymphknoten betrug 93,3%. Das Zeitintervall zur Anfärbung der Sentinellymphknoten lag zwischen 5 und 15 Minuten. Die Nachweisrate von Sentinellymphknoten im medialen und lateralen parametranen Anteil betrug 23,6% aller Patientinnen. Die Aufschlüsselung der Patientinnen mit Nachweis mindestens eines Sentinellymphknotens nach Gruppen ergab, dass im lateralen Bereich der Parametrien mit der neuen Markierungsvariante signifikant häufiger Sentinellymphknoten in den Parametrien nachgewiesen werden konnte (37,0% vs 10,3%). Im medialen parametranen Anteil fand sich kein signifikanter Unterschied der beiden Gruppen in Bezug auf die Detektion von Sentinellymphknoten.

Ziel bisheriger Arbeiten zum Sentinelkonzept bei Patientinnen mit einem Zervixkarzinom war die Erreichung einer hohen Detektionsrate. Dem Umstand parametran gelegener Sentinellymphknoten wurde dabei noch keine Bedeutung zugeschrieben. Unsere Ergebnisse weisen eine höhere Nachweisrate parametran gelegener Sentinellymphknoten nach. Hinsichtlich der Detektionsrate, der Sensitivität und dem negativen Vorhersagewert treten bei gegebener Fallzahl keine signifikanten Unterschiede auf. Dazu ist eine deutlich höhere Fallzahl notwendig, für deren Berechnung die vorliegende Untersuchung valide Grundannahmen liefert.

2. Einleitung

In der Bundesrepublik Deutschland beträgt der Anteil der Patientinnen mit einem Zervixkarzinom rund 3,4% aller Krebserkrankungen¹. Diese Angabe beruht auf Schätzungen des Robert Koch- Institutes, das für das Jahr 2003 7000 Neuerkrankungen erwartete und entspricht den 7017 Neuerkrankungen im Jahre 1998. Hieraus errechnet sich eine gleichbleibende Inzidenz von 16,7/100000. Gemäß dem Statistischen Bundesamt starben 1999 2020 Frauen an den Folgen eines Zervixkarzinoms². Mit der Einführung der Krebsvorsorgeuntersuchung im Bereich der Frauenheilkunde nahm die Inzidenz seit 1970 stetig ab^{1,3}, weil das Zervixkarzinom einer Krebsfrüherkennung zugänglich ist. Dennoch verliert die Diagnostik und Therapie des Zervixkarzinoms in der heutigen Gesellschaft nicht an Wertigkeit. Altersspezifische Inzidenzen zeigen einen zweigipfeligen Verlauf². So wird für das Stadtgebiet München im Jahre 1996/1997 für das Ende des 4. Lebensjahrzehntes eine alterspezifische Inzidenz von 25/100000 Frauen und für das 8. Lebensjahrzehnt eine altersspezifische Inzidenz von 21/100000 Frauen angegeben. Im klinischen Alltag überwiegen jüngere Patientinnen aufgrund der demographischen Verteilung. Für die Entstehung des Zervixkarzinoms sind humane Papillomaviren vom Hochrisikotyp verantwortlich^{1,4}. Als unabhängige Risikofaktoren gelten eine frühe Kohabitarche, häufig wechselnde Partner, eine hohe Kinderzahl, Nikotinabusus und die langjährige Einnahme oraler Kontrazeptiva³.

Das invasive Zervixkarzinom entsteht auf dem Boden einer Präkanzerose im Bereich des Übergangs des Zylinderepithels der Zervix und dem unverhornten Plattenepithel der Portio vaginalis. In der fertilen Phase einer Frau ist dieser Bereich der Kolposkopie, einer lupenoptischen Vergrößerung, zugänglich. Hierbei schwillt durch die Anwendung einer 5%igen Essiglösung das Epithel an und ermöglicht eine bessere Beurteilung der Epithelien. Die Schiller'sche Jodprobe erlaubt es, regelrechtes Plattenepithel von verändertem Plattenepithel zu unterscheiden. Mit den beiden beschriebenen diagnostischen Hilfsmitteln ist

eine gezielte Abstrichentnahme zur zytologischen Diagnostik möglich. Der Nachweis von HPV-high-risk Typen hilft bei grenzwertigen oder suspekten zytologischen Befunden, die Patientinnen herauszufiltern, die einer weiteren, engmaschigen Kontrolle oder einer Biopsie zur weiteren, histologischen Abklärung bedürfen. Klinisch können bei frühen Stadien azyklische Blutungen auf das Vorliegen einer Dysplasie oder gar eines Karzinoms hinweisen. Symptome lokal fortgeschrittener Stadien sind ein wässriger Ausfluss und fötider Odor bei einem nekrotischen Zerfall. Unterbauchbeschwerden, inguinale Lymphome oder ein Harnaufstau sind Symptomaten eines fortgeschrittenen Tumors, der bereits seine unmittelbare Umgebung infiltriert haben kann. Die klinische Stadieneinteilung wird nach FIGO⁵ vorgenommen. Sie hat die rektovaginale Untersuchung in Zusammenhang mit bildgebender Diagnostik und einer Zysto-/Rektoskopie zur Grundlage. Mit diesen Untersuchungen soll die Größe des Karzinoms eingeschätzt werden und der Ausschluss eines Befalls der benachbarten Organe zur Therapieplanung erfolgen. Die Überprüfung der klinischen Stadieneinteilung durch ein chirurgisch-laparoskopisches Staging ergab, dass zu 22% eine neue Bewertung des Stadiums erfolgen musste⁶. Das bestätigt die Forderung, eine chirurgische Stadieneinteilung vorzunehmen. Die empfohlene Therapie für das Frühstadium IA1, L0 besteht in Abhängigkeit von der Familienplanung in einer Konisation im Gesunden oder einer einfachen Hysterektomie⁷. In den Tumorstadien IA2 bis zum Stadium IIB wird die radikale Hysterektomie mit pelviner und ggf. paraaortaler Lymphadenektomie empfohlen. Die radikale, abdominale Hysterektomie mit pelviner Lymphadenektomie stellt die am häufigsten durchgeführte Operationsmethode des Zervixkarzinoms dar. Bei fortgeschrittenen Tumorstadien führte die alleinige Strahlenbehandlung zu vergleichbaren Ergebnissen wie ein operatives Vorgehen⁸.

Der Lymphknotenstatus ist neben der Tumorgröße und der Invasionstiefe der wichtigste tumorbezogene Prognosefaktor⁹⁻¹⁴. So sinkt die 5-Jahresüberlebensrate bei einem Befall der Lymphknoten von 85% auf 50%^{12,14}. Der Nodalstatus kann nur durch ein invasives Vorgehen sicher erfasst werden. Mit der Lymphadenektomie wird ein exaktes histopathologisches Staging ermöglicht. Dieses überführt die klinische Stadieneinteilung in eine chirurgisch, patho-anatomische Stadieneinteilung (pTNM-Klassifikation), die wiederum die Basis für die weitere, adjuvante Therapieplanung ist. Der histopathologische Lymphknotenstatus dient auch in Kombination mit dem pTNM-Stadium zur Abschätzung der weiteren Prognose der Patientin. Patientenbezogene Prognosefaktoren, wie Tumormarker, quantitative zytologische Faktoren, biologische und immunologische Faktoren oder klinisch diagnostische Verfahren sind bislang ohne nachgewiesenen prognostischen Wert. Im FIGO-Stadium IB muss in 18,9% der Fälle mit Mikro- oder Makrometastasen in Lymphknoten gerechnet werden¹⁵. Die Häufigkeit von Lymphknotenmetastasen korreliert mit dem Stadium der Erkrankung. In den FIGO-Stadien I und II wird ein pelviner Lymphknotenbefall in 0%-34% und ein Befall paraaortaler Lymphknoten von 10%-51% angegeben¹⁶⁻²⁰. In den FIGO-Stadien III und IV werden die Häufigkeiten pelviner und paraaortaler Lymphknotenmetastasen mit 32%-67% bzw. 66%-75% angegeben^{18,20-23}. Auch wenn eine Lymphadenektomie zum exakten Staging benötigt wird, muss festgehalten werden, dass bei mehr als 90% der Patientinnen die entfernten Lymphknoten histopathologisch frei von einer Metastasierung sind^{24,25}. Die Entfernung pelviner und paraaortaler Lymphknoten bedingt eine zusätzliche Morbidität. Hierzu zählen intra- und postoperative Blutungen, Nervenverletzungen, die Bildung von Serozelen, die Bildung von Lymphödemen und Adhäsionen. Einerseits steht die Morbidität mit der Anzahl exstirpierter Lymphknoten in Zusammenhang, andererseits kann die Entfernung metastasenfreier Lymphknoten mit einer Herabsetzung der Immunkompetenz

verbunden sein, wie eine Untersuchung nach radikaler Lymphadenektomie bei Patienten mit Karzinomen aus dem HNO-Bereich nachweist²⁶.

Die Exstirpation metastasenfreier Lymphknoten, die mit der Lymphadenektomie assoziierten Morbidität und der potentiellen Herabsetzung der Immunkompetenz führen aus klinischer Sicht zu der Frage, ob die Lymphadenektomie gezielt durchgeführt werden kann. Beim Mammakarzinom konnte in prospektiven Studien gezeigt werden, dass der sogenannte Sentinellymphknoten –auch Wächterlymphknoten genannt- den Lymphknotenstatus des regionären Lymphabflussgebietes korrekt vorhersagt²⁷⁻²⁹. Daher fand das Sentinelkonzept rasche Verbreitung in der Senologie.

Unter einem *Sentinellymphknoten* versteht man den Lymphknoten, der als erster im Lymphabflussweg einer Region zwischengeschaltet ist. Funktional-anatomisch nachgeschaltete Lymphknoten werden Echelon-Lymphknoten genannt. Einem Sentinellymphknoten wird in der Theorie unterstellt, dass in ihm die erste Metastasierung stattfindet, bzw. in ihm am wahrscheinlichsten eine Metastasierung nachgewiesen werden kann. Idealerweise spiegelt er den Nodalstatus der Region wieder: ist der Sentinellymphknoten frei von einer Metastasierung, sind alle weiteren regionären Lymphknoten ebenfalls frei von einer Metastasierung. In diesem Fall könnte auf eine komplette Lymphadenektomie verzichtet werden.

Mit dem *Sentinelkonzept* hingegen werden drei strategische Ziele verfolgt:

1. Senkung der Morbidität, indem die Lymphadenektomie auf die Sentinellymphknoten beschränkt wird und keine komplette Lymphadenektomie durchgeführt wird, ohne die onkologische Sicherheit zu kompromittieren.

2. Komplettierung der Lymphadenektomie dadurch, dass aberrante, möglicherweise prognostisch relevante Lymphknoten, erkannt und deshalb mitentfernt werden.
3. Steigerung der diagnostischen und prognostischen Aussagekraft, indem an den Sentinellymphknoten arbeits- und kostenintensive Untersuchungen durchgeführt werden. Sie sollen im Weiteren einerseits eine bessere Abschätzung der Prognose ermöglichen, andererseits könnten fälschlicherweise als nicht gefährdet eingeschätzte und deshalb untertherapierte Patientinnen identifiziert werden, die dann einer gezielten Therapie zugeführt werden könnten.

Zur Darstellung von Sentinellymphknoten werden in oder um den Tumor Markierungssubstanzen appliziert, die vom Lymphsystem aufgenommen und abtransportiert werden. In Folge des Transportes kommt es zur Anreicherung der Markierungssubstanz in den abführenden Lymphknoten. Verwendung findet das Radionukleotid Technetium^{99m}. Es besitzt eine Halbwertszeit von 6 Stunden. Zur Markierung wird es an Albumine unterschiedlicher Partikelgröße gebunden (Nanocoll[®], Albu-Res[®]). Lymphknoten mit einer Aktivitätsanreicherung können dann mit einer γ -Sonde detektiert werden und werden als Sentinellymphknoten bezeichnet. Eine Alternative stellt die Verwendung eines blauen Farbstoffs dar (Patentblau[®], Lymphazurin[®]). In diesem Falle sind Lymphbahnen und Sentinellymphknoten blau gefärbt. Beide Markierungssubstanzen werden auch kombiniert verwendet.

Erste Arbeiten zur Sentineldiagnostik wurden beim Peniskarzinom durchgeführt^{30,31}. Über eine konsequente Erforschung beim malignen Melanom³² und fortgeschrittene Arbeiten zum Brustkrebs²⁷⁻²⁹ fand diese diagnostische Methode über das Vulvakarzinom^{33,34} Eingang in die Gynäkologie.

Erste Arbeiten zum Sentinelkonzept bei Patientinnen mit Zervixkarzinom stammen aus dem Jahre 1999^{35,36}. Medl et al. berichten über drei Patientinnen³⁶. Bei der Verwendung von Lympazurin[®] wurden bei allen Patientinnen Sentinellymphknoten dargestellt. Alle Sentinellymphknoten waren in der histopathologischen Untersuchung metastasiert und gaben damit den nodalen Status korrekt wieder. In einer weiteren Untersuchung unter Verwendung von Lympazurin[®] konnte bei 2 von 12 Patientinnen mit kompletter pelviner Lymphadenektomie mindestens ein Sentinellymphknoten dargestellt werden³⁵. Die Detektionsrate betrug 16,7%. Bei beiden Patientinnen wurde der regionale Lymphknoten durch die Sentinellymphknoten korrekt wiedergegeben. Ermutigt von Untersuchungen bei anderen Tumorentitäten wurde zunehmend Technetium^{99m} verwendet. Durch die kombinierte Verwendung von ⁹⁹Tc und einem blauen Farbstoff konnte die Detektionsrate von 79% auf 93% gesteigert werden³⁷. Weitere Untersuchungen erzielten bei kleineren Studienpopulationen Detektionsraten von 96%-100%³⁸⁻⁴⁰. Bei der Verwendung radioaktiver Substanzen müssen aufgrund der geltenden Strahlenschutzrichtlinien Vorgaben erfüllt werden, die umfangreiche logistische und organisatorische Regelungen notwendig machen. Für die klinische Routine wäre es von Vorteil, wenn mit einer Farbstoffmarkierung Ergebnisse erzielt werden könnten, die mit der kombinierten Markierung vergleichbar sind.

Dargent et al. verwendeten in ihren systematischen Untersuchungen Patentblau[®] und konnten die Detektionsrate u.a. durch eine Steigerung der Farbstoffmengen von 50% auf 90% steigern^{41,42}.

Bei der Applikation der Markierungssubstanz verfärbten sich die Parametrien als unmittelbare Umgebung der Zervix intensiv blau, so dass eine Detektion der in der Regel sehr kleinen Sentinellymphknoten mit dem Auge des Operateurs nicht zu leisten ist. Das trifft auch auf die Verwendung radioaktiver Kolloide zu, bei denen es die Strahlung aus der Zervix unmöglich macht, kleine, angereicherte

Lymphknoten mit der γ -Sonde zu isolieren. Man kann somit im Bereich der Parametrien von einem blinden Fleck der Untersuchungsmethode sprechen.

Die Rate parametran detektierter Sentinellymphknoten liegt in Untersuchungen zwischen 11%⁴³ und 17,4%⁴⁴. Das erscheint auffallend niedrig, weisen Untersuchungen an Riesenschnitten parametran gelegene Lymphknoten in einem Prozentsatz von 59%-78% nach^{19,45}. Die diagnostische Bedeutung parametraner Lymphknoten wird in diesen Untersuchungen deutlich, da bei 12%-23% der Patientinnen metastasierte parametraner Lymphknoten nachgewiesen werden konnten.

Im Falle der Verwendung eines Farbstoffes hat sich heute das Injektionsvolumen von 4ml Patentblau[®] als Standardverfahren durchgesetzt. Die Steigerung der Detektionsrate wird durch die Ausblendung des parametranen Bereiches erkauft. Initiale, eigene Untersuchungen, bei denen nur 2ml Patentblau[®] mit 0,9%iger NaCl verdünnt auf ein Gesamtvolumen von 10ml verwendet wurden, verursachten eine geringere Verfärbung der Parametrien. In der vorliegenden Untersuchung soll nun der Frage nachgegangen werden, ob durch die Verwendung einer verdünnten Farbstofflösung, bei gesteigertem Injektionsvolumen, häufiger parametraner Sentinellymphknoten nachgewiesen werden können und wie sich beide Farbstoffmarkierungsverfahren in ihrer praktischen Anwendung unterscheiden.

3. Fragestellungen

- Unterscheidet sich die Rate parametran detektierter Sentinellymphknoten in Abhängigkeit von der verwendeten Dosierung:

Standarddosierung (Gruppe A) → 4ml Patentblau[®]

Testdosierung (Gruppe B) → 2ml Patentblau[®] verdünnt mit
8ml 0,9% NaCl auf das
Gesamtvolumen von 10ml.

- Welche Detektionsrate kann insgesamt bei der Verwendung von Patentblau[®] erzielt werden?
- Welcher negative Vorhersagewert kann insgesamt bei der Verwendung von Patentblau[®] erzielt werden?
- Wie lange ist die Zeitspanne zwischen Applikation von Patentblau[®] bis zur Anfärbung der Sentinellymphknoten?
- unterscheiden sich die Detektionsraten, der negative Vorhersagewert und das Zeitintervall bis zur Demarkierung der Sentinellymphknoten in Abhängigkeit von der verwendeten Farbstoffdosierung (Standarddosierung vs. Testdosierung)?

4. Material und Methode

Die vorliegende Untersuchung zur Beantwortung der Studienfragen wurde im Januar 2001 begonnen. Alle Patientinnen wurden mit dem Verdacht auf ein Zervixkarzinom in die Städt. Frauenklinik Kassel zur Sicherung der Diagnose eingewiesen. Nach sorgfältiger Anamneseerhebung, Sicherung der Diagnose und Abgleichung mit den Ein- und Ausschlusskriterien wurde der Patientin die Teilnahme an der Studie angeboten.

4.1. Einschlusskriterien:

- histologischer Nachweis eines Zervixkarzinoms
- Ausschluss einer Schwangerschaft
- unterschriebene Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der Studie
- operatives Vorgehen in kurativer Absicht
- alle FIGO-Stadien

4.2. Ausschlusskriterien:

- Patientin aus chirurgischer Sicht oder anästhesiologischer Einschätzung nicht operabel bzw. narkosefähig
- bestehende Schwangerschaft
- vorausgegangene Radio- oder Chemotherapie
- vorausgegangene pelvine und/oder paraaortale Lymphadenektomien
- Zweitkarzinom im Adnexegebiet
- Tumorausdehnung erlaubt keine subepitheliale Injektion in die Zervix
- bildgebender Verdacht auf eine Lymphknotenmetastasierung (CT, MRT)
- fehlende Bereitschaft zur Speicherung und Weitergabe der persönlichen Krankheitsdaten im Rahmen des Protokolls
- bekannte Überempfindlichkeit gegen die verwendeten Markierungssubstanzen
- vorausgegangene Lymphszintigraphie

Besonderer Wert wurde dabei darauf gelegt, dass die Teilnahme freiwillig geschah und der Patientin bewusst war, dass bei einer Nicht-Teilnahme es zu keiner Verschlechterung der Behandlungsqualität gekommen wäre. Nach Einwilligung der Patientin zur Studienteilnahme wurde dem externen Monitorer die neue Patientin gemeldet. Dieser wiederum teilte dem Operateur das anzuwendende Markierungsverfahren entsprechend der ihm vorliegenden Randomisierungsliste mit. Der Operateur selbst protokollierte die Patientin und das angewandte Markierungsvolumen gesondert.

4.3. Applikation, Detektion und Erfassung der Demarkationszeit

Vor der Operation erfolgte die Indikationsstellung durch eine histologische Sicherung des Zervixkarzinoms und eine klinische, rektovaginale Untersuchung zur Abschätzung der Operabilität.

Nach der Lagerung und Narkoseeinleitung wurde die Patientin vaginal und abdominal steril abgewaschen. Ein transurethraler Katheter zur Harnableitung wurde gelegt.

Zunächst wurde das Abdomen durch eine Längslaparotomie schichtweise eröffnet. Das Abdomen wurde exploriert und Spülzytologien entnommen. Es folgte das Abstopfen des Intestinums und die Präsentation des kleinen Beckens. Nach dem klinisch-visuellen Ausschluss eines Durchbruchs oder einer Infiltration der Nachbarorgane wurde das Peritoneum viszerale scharf eröffnet und die Fossa obturatoria, die Fossa pararectalis, die Fossa lumbosacralis und der Bindegewebsraum lateral der Vasa iliaca externa schonend stumpf und weitgehend atraumatisch eröffnet. Der Operateur wechselte nun nach vaginal, um die Applikation des Farbstoffes durchzuführen.

Unter sterilen Kautelen wurde die Portio vaginalis eingestellt und die Schiller'sche Jodprobe durchgeführt. Die Applikation der Markierungssubstanz (Gruppe A → 4ml Patentblau[®], Gruppe B → 2ml Patentblau[®] verdünnt auf 10ml Gesamtvolumen) erfolgte durch den Operateur selbst. Unter kolposkopischer

Kontrolle wurde mit einer geschliffenen 22G Spinalnadel das Gesamtvolumen auf die vier Quadranten der Portio vaginalis aufgeteilt und subepithelial injiziert. Es wurde darauf geachtet, dass es zu keinem Rückfluss kam.

Bei einer zu oberflächlichen, intraepithelialen Applikation und bei einer zu tiefen, stromalen Applikation sind außerordentlich hohe Kolbendrücke notwendig. Sie können zu einer Entkopplung von Spritze und Injektionsnadel führen, deren Folge eine Kontamination der Umgebung ist. (Abb. 1). Die Anwendung von Patentblau[®] kann eine allergische Reaktion hervorrufen (1-2%). Das tritt in Narkose auf und wird von den anästhesiologischen Kollegen bemerkt, die normalerweise die Behandlung übernehmen. Hingegen kommt es oft zu einem pulsoxymetrisch gemessenen Sättigungsabfall über 3-5 Minuten (bis z.T. auf 89%-O₂-Sättigung). Eine arterielle Blutgasanalyse schafft Klärung in der augenblicklichen Situation und weist auf ein messtechnisches Problem hin. Am Tag nach der Operation erscheinen die Patientinnen aschfahl, bis der Farbstoff über den Urin im Laufe des folgenden Tages ausgeschieden wird.

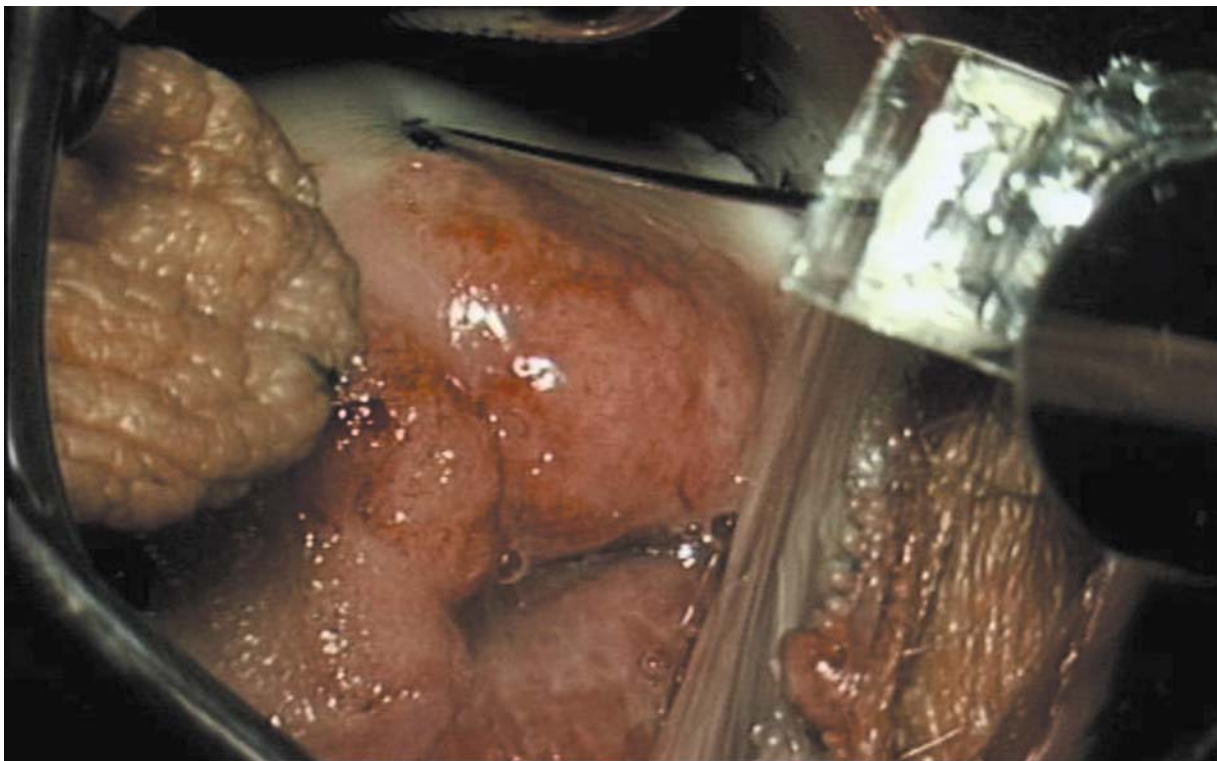


Abb. 1: Patentblauapplikation bei einem Plattenepithelkarzinom FIGO-Stadium IIB

Nach Applikation der Markierungssubstanz desinfizierte sich der Operateur erneut und zog neue sterile Kleidung an, um von abdominal die möglicher Sentinellymphknoten zeitlich genau identifizieren zu können.

Als *Sentinellymphknoten* wurde jeder Lymphknoten bezeichnet, der eindeutig blau gefärbt ist. Ein zweifelhaft gefärbter Lymphknoten wurde nicht als Sentinellymphknoten gewertet. Ebenso wurden Lymphknoten am Ende einer gefärbten Lymphbahn nicht als Sentinellymphknoten gewertet, wenn sie nicht selbst blau gefärbt waren. Alle Sentinellymphknoten wurden separat zur histopathologischen Untersuchung gegeben. Es folgte nun die komplette, pelvine Lymphadenektomie und die Stadien adaptierte radikale Hysterektomie^{46,47}. In Abhängigkeit von dem histopathologischen Ergebnis der Schnellschnittuntersuchung der pelvinalen Lymphknoten folgte gemäß den klinikinternen Richtlinien eine paraaortale Lymphadenektomie.

Zur Lokalisation der Sentinellymphknoten wurde eine Skizze verwendet (Abb. 2), in die die jeweilige Lage der Sentinellymphknoten während der Operation eingezeichnet wurde.

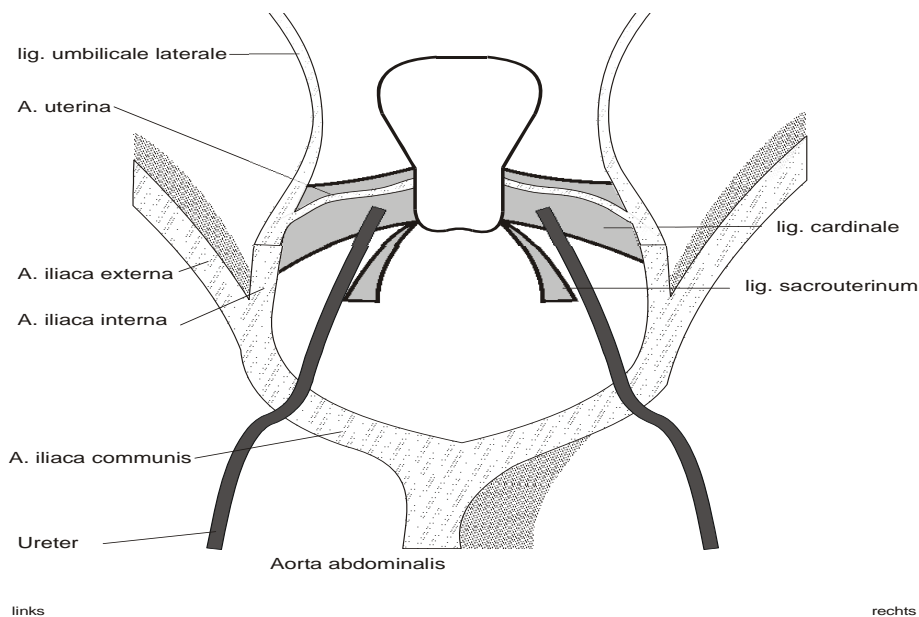


Abb. 2: verwendete Lageskizze

Als parametran gelegene Lymphknoten werden Lymphknoten bezeichnet, die im Bereich des Lig. cardinale liegen. Medial der A. uterina gelegene parametranale Lymphknoten werden als *parametran innen* bezeichnet. Lateral der A. uterina gelegene Lymphknoten werden als *parametran außen* bezeichnet. Bei der Eintragung der Sentinellymphknoten wurde auch die Zeitdauer bis zur Anfärbung protokolliert, so dass von jedem einzelnen Sentinellymphknoten die exakte Zeitdauer bis zur Anfärbung und die Lage bekannt sind. Nach Bestimmung der Sentinellymphknotenparameter wurde die pelvine Lymphadenektomie vervollständigt und die Gebärmutter radikal entfernt. Eine paraaortale Lymphadenektomie wurde nur bei Patientinnen mit im Schnellschnittverfahren metastasierten pelvinen Lymphknoten durchgeführt. Das entspricht dem Vorgehen in Deutschland, da die Wertigkeit der paraaortalen Lymphadenektomie nach wie vor unterschiedlich beurteilt wird^{7,46}.

4.4. Gesetzliche und administrative Regelungen

Die Untersuchungen wurden nach Erteilung eines positiven Ethikvotums der zuständigen Kommissionen durchgeführt (Ethikkommission der Friedrich-Schiller-Universität Jena, Bearbeitungsnummer: 0175-02/00). Die Empfehlungen einer Guten Klinischen Praxis (GCP) in der Version vom 17.01.1997 wurden berücksichtigt. Eine Probandenversicherung und die Genehmigung zur Verwendung der Markierungssubstanz durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) lagen im Rahmen der übergeordneten Multizenterstudie (AGO Uterus 3) vor.

4.5. Statistik

Zum Vergleich der verwendeten Markierungstechniken und zur Beantwortung der Studienfragen wurden die Patientinnen in Gruppe A, markiert mit 4ml Patentblau[®], oder in Gruppe B, markiert mit 2ml Patentblau[®] verdünnt auf ein

Gesamtvolumen von 10ml, eingeteilt. Die Aufteilung erfolgte präoperativ mit Hilfe einer permutierten Blockrandomisierung.

Bei dem Sentinelkonzept geht es zunächst um die Evaluierung eines diagnostischen Tests, der beschreiben soll, ob der Nodalstatus der Sentinellymphknoten den Status der dazugehörenden Region korrekt widerspiegelt. Hierbei beschreibt die Detektionsrate die Anzahl der Patientinnen, bei denen ein oder mehrere Sentinellymphknoten aufgefunden wurden zu der Gesamtanzahl der Patientinnen, 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 histopathologischen 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, regionären Lymphknotenregion sind.

In bisherigen Untersuchungen werden nur selten parametraner Sentinellymphknoten erfasst. Das steht im Gegensatz zur Häufigkeit des Vorkommens parametraner Lymphknoten. Daher wurde in der vorliegenden Studie untersucht, ob durch die Verwendung einer reduzierten Farbstoffkonzentration (Gruppe B) eine zu intensive Verfärbung der unmittelbaren parametranen Region vermieden werden kann und somit die

Nachweisrate unmittelbar parametrisch gelegener Sentinellymphknoten gesteigert werden kann.

Zielkriterium des diagnostischen Tests ist einerseits die Bestimmung der Detektionsrate bei der Verwendung von Patentblau[®] in zwei unterschiedlichen Dosierungen und Gesamtvolumina. Andererseits stellt der negative Vorhersagewert eine wichtige Kennzahl des diagnostischen Tests dar. Er deutet uns an, mit welcher Wahrscheinlichkeit uns histopathologisch nicht metastasierte Sentinellymphknoten 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: $nVW = \frac{r.n.}{r.n.+f.n.}$.

4.6. Datenmanagement und Qualitätssicherung

Die Auswahl der Markierung fand anhand einer Randomisierungsliste statt. Nachdem die Patientin in die Untersuchung eingewilligt hat, wurde sie dem externen Monitorer gemeldet, der die Markierungsart für jede einzelne Patientin unmittelbar vor Operation dem Operateur mitteilte. Der Operateur trug dann die durchgeführte Markierungsart in einem weiteren Bogen ein, der ihm vorlag. Am Ende der Rekrutierung wurden beide Listen vom externen Untersucher auf ihre Übereinstimmung hin überprüft. 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 ACCESS[®]-Datenbank (Microsoft, Redmond, OR, USA) erfasst. Die Daten wurden mittels BIAS[®] (Bias für Windows, Version 7, Frankfurt, www.bias-online.de) sowie SAS[®] (Version 9.1, SAS Institute, Cary, NC, USA) ausgewertet. Alle Patientenbezogenen Daten werden in pseudonymisierter Form erfasst. Jede Patientin wird durch eine Identifikationsnummer, die bei der Registrierung zugewiesen wird,

unverwechselbar gekennzeichnet. Fehlende Daten wurden im Nachhinein abgefragt. Nach Erstellung der Datenbank werden sämtliche Daten auf Plausibilität geprüft. Abweichungen wurden somit erfasst und im Falle von Unstimmigkeiten erneut eingelesen. Falls keine Klärung herbeigeführt werden konnte, wurde der Datensatz komplett ausgeschlossen.

4.7. Statistische Auswertung

Zur Beantwortung der Fragestellung wurden die Daten der Gruppe A mit denen der Gruppe B verglichen. Kategoriale Variablen werden als absolute und relative Häufigkeiten berichtet. Kontinuierliche Daten werden als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben. *P*-Werte zum Vergleich zwischen den Gruppen wurden mittels Student's t-Test bzw. U-Test nach Mann-Whitney berechnet. Für den Vergleich von dichotomen Variablen wurde der exakte Test nach Fisher verwendet. Ein *P*-Wert kleiner als 5% wird als signifikanter Unterschied berichtet. Zur Schätzung der mittleren Anfärbezeit der Sentinellymphknoten wurde ein nicht-parametrisches Bootstrap-Verfahren herangezogen. Mit Hilfe der sogenannten Resampling-Methode wurde der Mittelwert und ein einseitiges 95% Konfidenzintervall der Anfärbezeit berechnet. In Folge wurde eine Weibull-Verteilung an die beobachteten Anfärbezeiten angepasst und aus dieser Verteilung das 95%-Quantil berechnet. Zusätzlich wurden die Anfärbezeiten mit Hilfe einer Kaplan-Meier-Methode dargestellt. Dabei wurde für Patientinnen, für die kein Sentinellymphknoten beobachtet wurde, eine Wartezeit von 15 min angenommen.

5. Ergebnisse

Im Untersuchungszeitraum von Januar 2001 bis März 2005 suchten 152 Patientinnen die Städtischen Frauenkliniken Kassel zur Primärbehandlung eines Zervixkarzinoms auf. 27 Patientinnen wurden aus klinischer Sicht als inoperabel eingestuft und direkt einer Radiochemotherapie zugewiesen. Bei 38 Patientinnen bestand der präoperative Verdacht auf eine Lymphknotenmetastasierung. 27 Patientinnen lehnten eine Teilnahme an der Studie ab. 60 Patientinnen, die die oben genannten Einschlusskriterien erfüllten, stimmten in die Teilnahme an der vorliegenden Studie zu. Die Patientinnen wurden entsprechend der Randomisierungsliste in die Gruppe A (4ml Markierungsfarbstoff) und in die Gruppe B (2ml Markierungsfarbstoff auf 10ml Gesamtvolumen verdünnt) eingeteilt.

Das mediane Alter aller Patientinnen war 43 Jahre (Interquartilabstand 12 Jahre; min-max 27-77 Jahre). Der mediane Body-Mass-Index betrug 25 kg/m^2 (Interquartilabstand $6,4 \text{ kg/m}^2$; min-max $17,4\text{-}40,7 \text{ kg/m}^2$). 75% der Patientinnen waren an einem Plattenepithelkarzinom und 15% an einem Adenokarzinom erkrankt (Tab. 1). Mit 51,7% befanden sich die meisten Patientinnen im pTNM-Stadium IB1 (Tab. 2). Gruppe A und Gruppe B unterschieden sich statistisch nicht im Hinblick auf das Alter, den Body-Mass-Index, den histologischen Subtyp des Zervixkarzinoms, dem Grading und einem Befall des lymphangischen Raumes.

Bei allen Patientinnen wurde eine pelvine Lymphadenektomie durchgeführt. Dabei wurden insgesamt median 25 Lymphknoten, einschließlich detektierter Sentinellymphknoten, entfernt (Interquartilabstand 12,5 Lymphknoten; min-max 5-57 Lymphknoten) (Tab. 3). Hierunter waren median 2 Sentinellymphknoten (Interquartilabstand 1,2 Sentinellymphknoten; min-max 1-4 Sentinellymphknoten) detektiert (Tab. 4). Bei 8 Patientinnen wurde aufgrund des Schnellschnittergebnisses der pelvinen Lymphknoten, gemäß den Vorgaben der Abteilung, eine paraaortale Lymphadenektomie durchgeführt. In Gruppe A

wurde bei 2 Patientinnen eine paraaortale Lymphadenektomie durchgeführt. Hierbei wurden 3 bzw. 9 Lymphknoten exstirpiert. In Gruppe B wurde bei 6 Patientinnen eine paraaortale Lymphadenektomie durchgeführt, bei der median 16 Lymphknoten exstirpiert (Interquartilabstand 7,7 Lymphknoten; min-max 6-23 Lymphknoten). Insgesamt wurden bei allen 8 Patientinnen median 12,5 Lymphknoten exstirpiert (Interquartilabstand 10,2 Lymphknoten; min-max 3-23 Lymphknoten). Lediglich bei einer Patientin, bei der keine explizite paraaortale Lymphadenektomie durchgeführt worden war, fand sich ein präsakraler Sentinellymphknoten, der dem pelvinen Bereich zugeschlagen wurde. Bei der weiteren Auswertung der Studie wurde in Folge davon ausgegangen, dass es zu keiner Detektion paraaortaler Sentinellymphknoten gekommen ist.

Die mediane Anzahl detektierter Sentinellymphknoten der Patientinnen, bei denen ein Sentinellymphknoten detektiert wurde, unterschied sich in beiden Gruppen nicht (Tab. 4). Bei 3 Patientinnen wurde kein Sentinellymphknoten detektiert, es wurde eine Wartezeit von 15 Minuten angenommen. Das Zeitintervall bis zur Anfärbung des ersten Sentinellymphknotens wurde in einer Kaplan-Meier-Kurve dargestellt (Abb. 4). Die mediane Anfärbezeit betrug 5 Minuten mit einer Grenze des 95% Konfidenzintervalls der medianen Anfärbezeit von 6 Minuten zum Nachweis des ersten Sentinellymphknotens. Zwischen den Gruppen gab es keinen Unterschied. Der Nachweis eines weiteren Sentinellymphknotens dauerte im gleichen Berechnungsverfahren median eine weitere Minute. Das 95% Quantil der angepassten Weibul-Verteilung betrug 14,4 Minuten. In diesem Zeitintervall wird bei 95% der Patientinnen, bei denen ein Sentinellymphknoten detektiert werden kann, der erste Sentinellymphknoten beobachtet. Die *goodness of fit* Testung ergab bei der Anpassung an die Weibul-Verteilung einen *p*-Wert von 0,04 (Abb. 5).

Am häufigsten waren die 111 Sentinellymphknoten im Bereich der A. iliaca externa mit 29,6% aufzufinden, gefolgt vom Gabelungsbereich der A. iliaca communis mit 18,0%. In der Fossa obturatoria und im Bereich der A. iliaca

externa waren Sentinellymphknoten jeweils mit 10,8% zu finden. Parametran lagen 17,2% aller Sentinellymphknoten. Beim Vergleich der Gruppen kam es zu signifikanten Unterschieden. In Gruppe A lagen mit 40,6% der Sentinellymphknoten signifikant mehr Sentinellymphknoten im Bereich der A. iliaca externa als in Gruppe B, wohingegen mit 25% signifikant mehr Sentinellymphknoten in Gruppe B parametran lagen als in Gruppe A (Tab. 5) (Abb. 3).

Die Gesamt-Detektionsrate betrug 93,3% (CI₉₅ 83,8-98,2%). Die Gesamt-Akkuratesse des diagnostischen Tests betrug 92,9% (CI₉₅ 82,7-98,0%). Die Gesamt-Sensitivität betrug 73,3% (CI₉₅ 44,9-92,2%). Der negative Vorhersagewert aller Patientinnen betrug 91,1% (CI₉₅ 78,8-97,5%). Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede im Bezug auf die Detektionsraten und den Ergebnissen des diagnostischen Tests zwischen Gruppe A und Gruppe B (Tab. 6 und Tab. 7).

Unter den Patientinnen mit einem Nachweis von Sentinellymphknoten wurde im medialen Anteil der Parametrien, medial der Kreuzung der A. uterina mit dem Ureter, bei insgesamt 7,1% aller Patientinnen mindestens ein Sentinellymphknoten detektiert. Im lateralen Anteil der Parametrien, lateral der Kreuzung der A. uterina mit dem Ureter, wurden bei 17,9% aller Patientinnen mit Nachweis eines Sentinellymphknotens mindestens ein Sentinellymphknoten detektiert. Die Nachweisrate von Sentinellymphknoten im medialen oder lateralen parametranen Anteil betrug 23,6% aller Patientinnen.

Die Aufschlüsselung der Patientinnen, mit Nachweis eines Sentinellymphknotens nach Gruppen ergab, dass im lateralen Bereich in Gruppe B (29,6%) bei signifikant mehr Patientinnen mindestens ein Sentinellymphknoten zu detektieren war als in Gruppe A (6,9%) ($P=0,04$). Dieser signifikante Unterschied kann ebenso beobachtet werden, wenn man die Detektion im gesamten parametranen Bereich betrachtet. Hierbei kann bei 10,3% der Patientinnen in Gruppe A mindestens ein Sentinellymphknoten nachgewiesen

werden. In Gruppe B betrug der Nachweis von mindestens einem parametran gelegenen Sentinellymphknoten bei 37,0% ($P=0,03$). Im inneren parametranen Anteil fand sich kein signifikanter Unterschied der beiden Gruppen in Bezug auf die Detektion von Sentinellymphknoten.

6. Diskussion

Die Bewertung der Sentineldiagnostik bei Patientinnen mit einem Zervixkarzinom ist ein aktuelles Thema in der gynäkologischen Onkologie. Mit der wachsenden Zahl von Veröffentlichungen kristallisieren sich weitere wichtige Fragestellungen heraus. Hierzu gehört die Rate parametran gelegener Sentinellymphknoten. Sie liegt in Untersuchungen zwischen 2% und 17%^{37,38,40,41,43,44,48-53}. Andererseits weisen Untersuchungen an Riesenschnitten parametran gelegene Lymphknoten in einem Prozentsatz von 59%-78% nach^{19,45}. Die diagnostische Bedeutung parametraner Lymphknoten wird in diesen Untersuchungen deutlich, da bei 12%-23% der Patientinnen metastasierte parametraner Lymphknoten nachgewiesen werden konnten.

Für die Bewertung des Sentinelverfahrens ist es nun von Bedeutung, dass metastasierte Lymphknoten möglichst als Sentinellymphknoten erkannt werden. Hinzu kommen metastasenfremde Sentinellymphknoten bei nodal negativen Patientinnen. Somit müsste aus theoretischer Überlegung ein Nachweis parametraner Sentinellymphknoten von mehr als 20% erzielt werden.

Die vorliegende Arbeit widmet sich deshalb der Frage, ob sich die Detektionsrate parametran gelegener Sentinellymphknoten durch die Veränderung der Konzentration und des Volumens des Markierungsfarbstoffes steigern lässt. In bisher veröffentlichten Studien zur Detektion von Sentinellymphknoten schwankt die Rate parametran gelegener Sentinellymphknoten zwischen 2% und 17%^{37,38,40,41,43,44,48-53}.

Schon vor mehr als 100 Jahren bereitete die anatomische Beschreibung der Existenz und der Lage der kleinen parametranen Lymphknoten Schwierigkeiten^{54,55}. Untersuchungen an Riesenschnitten weisen parametran liegende Lymphknoten zu 78%-98% nach^{45,56}. In diesen Untersuchungsreihen lagen im FIGO-Stadium IB ein histopathologischer Befall der parametranen Lymphknoten in 9%-31% der Patientinnen vor^{45,56,57}. Wichtig ist hierbei, dass parametranen Lymphknotenmetastasen nachgewiesen wurden, obwohl bei allen weiteren entfernten pelvinen Lymphknoten kein Nachweis einer Metastasierung geführt werden konnte⁴⁵. Im Stadium IB sank die rezidivfreie 5-Jahresrate von 85,7% auf 60,6%, wenn in parametran gelegenen Lymphknoten eine Metastasierung nachgewiesen werden konnte⁴⁵. Die prognostische Bedeutung eines parametranen Lymphknotenbefalls wird in einer neueren Arbeit in Frage gestellt⁵⁷. Die Autoren beschreiben einen deutlichen, jedoch nicht signifikanten negativen Effekt beim rezidivfreien Überleben, wenn positive parametranen Lymphknoten nachgewiesen wurden. Da dieser Effekt bei kleinen Tumorumfängen nicht auftrat, erklärten die Untersucher diesen Befund damit, dass große Anteile der Parametrien entfernt worden waren und dies der eigentliche therapeutische Effekt sei. Statistisch gesehen bedarf es jedoch bei kleinen Tumorumfängen einer deutlich höheren Fallzahl, um einen signifikanten Effekt nachweisen zu können.

Für die vorliegende Untersuchung bedeutet dies, dass der Nachweis parametraner Sentinellymphknoten gerade bei Frühformen des Zervixkarzinoms wichtig ist, da hier die ersten Metastasen vorkommen können. Und die Frühformen sind es, denen ein schonendes, d.h. morbiditätssparendes Vorgehen ermöglicht werden soll, um eine Einschränkung des reproduktiven Potentials im Falle einer radikalen Trachelektomie zu vermeiden, ohne Abstriche an der onkologischen Sicherheit einzugehen.

Die Detektionsrate parametran gelegener Sentinellymphknoten liegt bei einer alleinigen Farbstoffmarkierung zwischen 11% und 17%^{41,44} und damit deutlich höher als bei alleiniger Tc-Markierung mit 3% - 4%^{40,50,51}. Untersuchungen zur kombinierten Markierung geben parametran gelegene Sentinellymphknoten in einem Prozentsatz von 2% - 16% an^{37,38,43,48,49,52,58}. Eine Bewertung der Studien mit kombinierter Markierung ist nur bedingt möglich, da nicht alle Patientinnen in den jeweiligen Untersuchungsreihen kombiniert markiert worden waren und die Ergebnisse keine detaillierte Aufschlüsselung nach Art der Demarkierung der Sentinellymphknoten erlaubten. Ein Beispiel verdeutlicht das: Bei der kombinierten Markierung konnten mit der γ -Sonde keine parametranen Sentinellymphknoten detektiert werden, wohingegen es mit der Blaumarkierung zu einer parametranen Detektionsrate von 4% kam⁵³. Die Detektionsraten schwanken daher bei der kombinierten Markierung zwischen den Werten der reinen Tc-Markierung und der alleinigen Farbstoffmarkierung.

Plante et al.³⁷ beschreiben bei der kombinierten Markierung von 70 Patientinnen zwei Fälle, bei denen histopathologisch metastasierte, parametran gelegene Lymphknoten erst im Hysterektomiepräparat erkannt wurden. Bei einer Patientin handelte es sich um den einzigen metastasierten Lymphknoten. Sie bekräftigen damit die Feststellung von Levenback et al.⁴³, dass parametranen Lymphknoten aufgrund der unmittelbaren Nähe zur Zervix einer Detektion entgehen können. Methodologisch ist das durch eine Überstrahlung im Falle der Verwendung von Technetium und bei der Verwendung des Standardfarbstoffvolumens durch die intensive Blauverfärbung der Parametrien zu erklären.

Die Auswertung der vorliegenden Untersuchung ergab eine signifikant höhere Detektionsrate parametraner Sentinellymphknoten bei der zu testenden Farbstoffdosierung (37,0%) im Vergleich zur Standardmarkierung (10,3%). Ebenso deutlich kommt der Unterschied zum Tragen, wenn nur Sentinellymphknoten in den lateralen Anteilen der Parametrien betrachtet

werden. Bei der zu testenden Farbstoffdosierung konnten bei 29,6% der Patientinnen Sentinellymphknoten in den lateralen parametranen Abschnitten detektiert werden im Vergleich zu 6,93% der Patientinnen, die eine Standardmarkierung erhalten hatten. Wir erklären das durch die geringere Verfärbung der parametranen Umgebung. Dadurch wird es möglich, auch kleine Knoten visuell zu entdecken und sie gemäß dem Sentinelkonzept verfeinerten Untersuchungsmethoden zuzuführen. Doch auch bei geringerer Verfärbung der perizervikal, median gelegenen parametranen Abschnitte bleibt die Detektion von Sentinellymphknoten erschwert. Das wird durch die sich nicht unterscheidenden Detektionsraten im Bereich der inneren Parametrien verdeutlicht.

Das Standardmarkierungsvolumen hatte sich nach systematischen Entwicklungsarbeiten von Dargent et al.⁴¹ etabliert, da gezeigt werden konnte, dass verbesserte Detektionsraten erzielt werden können. Die Abhängigkeit der Detektionsrate von dem injizierten Farbstoffvolumen wurde von einer weiteren Arbeitsgruppe bestätigt⁵⁹. Ziel der Arbeiten war es vornehmlich, eine hohe Detektionsrate zu erreichen. Dem Umstand parametran gelegener Sentinellymphknoten wurde dabei noch keine Aufmerksamkeit zugeschrieben. Unser prospektiv, randomisierter Vergleich verschiedener Markierungsvolumina zum Nachweis parametraner Sentinellymphknoten führt mit dem neuen Markierungsvolumen zu einer höheren Nachweisrate parametran gelegener Sentinellymphknoten. Hinsichtlich der Detektionsrate, der Sensitivität und dem negativen Vorhersagewert treten bei gegebener Fallzahl keine signifikanten Unterschiede auf. Um einen Unterschied im Bezug auf den wichtigen negativen Vorhersagewert mit einer Power von 80% beurteilen zu können, müssen insgesamt 2531 Patientinnen in eine prospektive, randomisierte Studie eingebracht werden. Zu Beginn der Untersuchung lagen jedoch keine validen Ergebnisse aus anderen Untersuchungen zur Abschätzung einer Fallzahl vor, so

dass wir uns für 30 Patientinnen pro Studienarm entschieden hatten. Diese Zahl entspricht der Anzahl an Patientinnen mit einem Zervixkarzinom, die in einer größeren Abteilung pro Jahr operiert werden.

Bei den 60 untersuchten Patientinnen wurde eine Detektionsrate von 93,3% erzielt. 1999 und 2000 wurden die ersten Arbeiten zur Detektion von Sentinellymphknoten bei Patientinnen mit einem Zervixkarzinom veröffentlicht. Medl et al.³⁶ beschreiben die erfolgreiche Durchführung an drei Patientinnen, bei denen es jeweils zur korrekten Vorhersage des metastasierten Nodalstatus gekommen war. Echt et al.³⁵ erzielten eine Detektionsrate von 15,4%. Verwendet wurde eine Injektionsmenge von 1,5ml Lymphazurin, das parazervikal in das laterale Scheidengewölbe injiziert worden war, bzw. 2ml Lymphazurin, das in das zervikale Stroma gegeben wurde. Dargent et al.⁴¹ bearbeiteten die Applikation von Patentblau[®] zur Darstellung von Sentinellymphknoten bei Patientinnen mit einem Zervixkarzinom. Durch die Steigerung des Injektionsvolumens von 1,5ml Patentblau[®] auf 4ml Patentblau[®] und die Verlagerung des Injektionsortes vom lateralen Scheidengewölbe hin zu einer subepithelialen, perizervikalen Applikation in die vier Quadranten der Zervix, stieg die Detektionsrate auf 90%. Aufgrund der niedrigen Fallzahl erreichten die Beobachtungen jedoch kein Signifikanzniveau. Die Erhöhung der Detektionsrate durch eine Steigerung des Farbstoffvolumens wurde für die Verwendung von Methylenblau von einer weiteren Arbeitsgruppe bestätigt⁵⁹. Allgemein wird einer kombinierten Markierung mittels einem Farbstoff und ^{99m}Tc-Kolloiden der Vorzug gegeben, weil sich durch die kombinierten Markierungen bei Untersuchungen an 10 – 39 Patientinnen Detektionsraten von 100% erzielen lassen^{40,43,58,60,61}. Zutreffend ist, dass die Detektionsraten bei einer alleinigen Farbstoffmarkierung zwischen 15% und 100% schwanken^{35,59}. Das weist auf die methodische Sensibilität der Verwendung eines Farbstoffes zur Markierung von Sentinellymphknoten hin, die sich in einer Lernkurve widerspiegeln müsste. Lag die Detektionsrate bei 35 Patientinnen noch bei

85,5%⁴¹, wurde sie bei der Erweiterung der Fallserie auf 91 Patientinnen auf 90% gesteigert⁴². Zum Aspekt einer Lernkurve liegen jedoch keine systematischen Untersuchungen vor. Insgesamt erscheint die Verwendung eines Farbstoffes zur Sentinellymphknotenmarkierung anfällig zu sein. Unter pharmakokinetischen Gesichtspunkten hängt die Darstellung bzw. Anfärbung eines Sentinellymphknotens von dem Abfluss aus der Injektionsregion und der Anflutung in den Sentinellymphknoten ab. Darüber hinaus spielt der Abfluss aus dem Sentinellymphknoten eine wichtige Rolle. So ist es theoretisch möglich, dass der prompte Abfluss aus dem Sentinellymphknoten dazu führen kann, dass es niemals zu einer ausreichenden Farbstoffmenge im Sentinellymphknoten kommen kann, um ihn erkennen zu können.

Das mediane Zeitintervall zur Anfärbung von 100 Sentinellymphknoten bei 39 Patientinnen betrug 7 Minuten (Interquartilabstand 5-16,5 Minuten)⁴³. Die Anfärbung hielt im Median für 21 Minuten an (Interquartilabstand 9,5-30 Minuten). In einer weiteren Untersuchung an 21 Patientinnen wurde eine Anfärbung üblicherweise nach 5 Minuten beobachtet⁴⁴. Bei 6 Patientinnen wurde nach 10 Minuten keine weitere Anfärbung beobachtet. In beiden Studienentwürfen wurde die Markierung zur Feststellung des Zeitintervalls nach Eröffnung des Bauchraumes vorgenommen. Im Widerspruch zu den beschriebenen Zeitintervallen steht die Untersuchung an 41 Patientinnen, die mit Methylenblau 90-400 Minuten vor Operationsbeginn markiert worden waren. Die Detektionsrate betrug 75,6%. Hierbei bleibt es unklar, ob die niedrige Detektionsrate auf die Verwendung von Methylenblau anstelle von Patentblau[®] zurückzuführen ist.

Unsere Untersuchung bestätigt frühere Ergebnisse in der Hinsicht, dass das Median des oberen Konfidenzintervalls bis zur Detektion des ersten Sentinellymphknotens 7,2 Minuten betrug. Die zusätzliche Zeit – obere Median- bis zur Anfärbung eines weiteren Lymphknotens betrug 1,5 Minuten. Unsere Ergebnisse lassen allerdings nicht den Schluss zu, dass es sich bei den weiteren

angefärbten Lymphknoten um eigenständige Sentinellymphknoten handelt. Es ist ebenso denkbar, dass es sich bei diesen „Sentinellymphknoten“ um Echelon, d.h. nachgeschaltete Lymphknoten handelt. Zur Klärung dieser Frage wäre eine Untersuchungsmethode sinnvoll, die es ermöglicht, gleichzeitig neben der Anfärbung der Sentinellymphknoten auch die Lymphbahnen zu dokumentieren. Andererseits dauerte es 14 Minuten, bis 95% der ersten Sentinellymphknoten detektiert worden waren. Dieses Zeitintervall wird dadurch verzerrt, dass die maximale Zeit bis zur Anfärbung des ersten Sentinellymphknotens 21 Minuten betrug. Hierbei ging man davon aus, dass es zu keiner Anfärbung eines Sentinellymphknotens gekommen war. Er wurde erst im Laufe der Operation entdeckt. Das spiegelt den wirtschaftlichen Aspekt der Methodik wider. Eine längere intraoperative Beobachtungszeit ist aus wirtschaftlicher Sichtweise unter den heute gegebenen Rahmenbedingungen nicht umzusetzen. Das Fehlen einer oberen Grenze bis zur Feststellung einer Anfärbezeit wurde bei der statistischen Bewertung berücksichtigt.

7. Schlussfolgerung

Die vorliegende Untersuchung weist anhand von 60 Patientinnen nach, dass mit der durchgeführten Änderung der Markierungskonzentration und des Volumens, bei ansonsten unveränderten Parametern des diagnostischen Tests des Sentinellymphknotenverfahrens, eine höhere Rate an parametran gelegener Sentinellymphknoten erzielt werden kann. Dadurch wird das gegebene morphologische Bild präziser. Die Bedeutung parametran gelegener Sentinellymphknoten bleibt solange unklar, wie es keine Einigkeit hinsichtlich der Auswirkung eines isolierten, metastatischen Befalls parametraner Lymphknoten gibt. Der günstige Zeitpunkt zur Darstellung blau gefärbter Lymphknoten beträgt 8 Minuten und erfordert eine rasche Präparation des Retroperitoneums. Idealerweise findet die vaginale Markierung nach der Eröffnung des Abdomens statt.

Die Farbstoffmarkierung zur Darstellung der Sentinellymphknoten bei Patientinnen mit einem Zervixkarzinom ist ein Verfahren, das der Erfahrung des Anwenders bedarf. Dem Verfahren kann eine Lernkurve unterstellt werden. Die Ergebnisse dieser Untersuchung weisen eine überdurchschnittliche Detektionsrate auf.

Bestätigt sich eine hohe Detektionsrate in geübten Händen, könnte es möglich werden, falls sich die Methodik im Allgemeinen durchsetzt, auf die Verwendung von ^{99m}Tc -Kolloiden zu verzichten. Die Verwendung offener Radioaktivitäten verlangt die Einhaltung und Durchführung zahlreicher administrativer Vorschriften, die so vermieden werden könnten.

8. Literatur

1. Beckmann MW, Mehlhorn G, Thiel F, Breuel C, Fasching P, Ackermann S. Therapiefortschritte beim primären Zervixkarzinom. *Dtsch Arztebl* 2005;**104**(14):A 979-986.
2. Engel J, Schubert-Fritschle G. Epidemiologie des Zervixkarzinoms. In: Hillemanns P, ed. Manual Zervixkarzinom. München, Wien, New York: W. Zuckschwert Verlag, 2004: 1-14.
3. Miller B. Epidemiology and Etiology. In: Burghardt E, ed. Surgical Gynecologic Oncology. Stuttgart - New York: Georg Thieme Verlag, 1993: 185-188.
4. Walboomers JMM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human Papillomavirus is a Necessary Cause of Invasiv Cervical Cancer Worldwide. *J Pathol* 1999;**189**(1):12-19.
5. Mayr D, Diebold J. Stadieneinteilung des Zervixkarzinoms. In: Hillemanns P, ed. Manual Zervixkarzinom. München, Wien, New York: W. Zuckschwert Verlag, 2004: 26.
6. Hertel H, Köhler C, Elhawary T, Michels W, Possover M, Schneider A. Laparoscopic staging compared with imaging techniques in the staging of advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2002;**87**(1):46-51.
7. Beckmann MW. Interdisziplinäre Stufe-2-Leitlinie für die Diagnostik und Therapie des Zervixkarzinoms. 1. Auflage München: W. Zuckschwert Verlag, 2004.
8. Röper B, Sommer H, Lindner H, Panzer M, Schaffer P. Strahlentherapie und Radiotherapie des Zervixkarzinoms. In: Hillemanns P, ed. Manual Zervixkarzinom. München Wien New York Verlag, 2004: 43-57.
9. Bonney V. The Treatment Of Carcinoma Of The Cervix By Wertheim Operation. *Am J Obstet Gynecol* 1935;**30**:815-830.
10. Baalbergen A, Ewing-Graham P, Hop W, Struijk P, Helmerhorst T. Prognostic factors in adenocarcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 2004;**92**:262-267.
11. Metcalf KS, Johnson N, Calvert S, Peel KR. Site specific lymph node metastasis in carcinoma of the cervix: Is there a sentinel node? *Int J Gynecol Cancer* 2000;**10**:411-416.
12. Delgado G, Bundy B, Zaino R, Sevin BU, Creasman W, Major F. Prospective Surgical Pathological Study of Disease-Free Intervall in Patients with Stage IB Squamous Cell Carcinoma of the Cervix: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 1990;**38**:352-357.
13. Delgado G. Lymphovascular Space Involvement in Cervical Cancer: An Independent Risk Factor. *Gynecol Oncol* 1998;**68**:219.
14. Fuller AF, Elliott N, Kosloff C, Hoskins W, Lewis JL. Determinants of Increased Risk for Recurrence in Patients Undergoing Radical Hysterectomy for Stage IB and IIA Carcinoma of the Cervix. *Gynecol Oncol* 1989;**33**:34-39.

15. Zander J, Baltzer J, Lohe K, Ober K, Kaufmann C. Carcinoma of the cervix: An attempt to individualize treatment. *Am J Obstet Gynecol* 1981;**139**(7):752-759.
16. Cherry CP, Glücksmann A. Lymphatic Embolism and Lymph-Node Metastasis in Cancers of Vulva and of Uterine Cervix. *Cancer* 1955;**8**(3):564-575.
17. Cherry C, Glücksmann A, Dearing R, Way S. Observations on Lymph Node Involvement in Carcinoma of the Cervix. *J Obstet Gynaec Brit Emp* 1953;**60**:368.
18. Meigs JV, Parsons L, Nathanson IT. Retroperitoneal Lymph Node Dissection in Cancer of the Cervix. *Am J Obstet Gynecol* 1949;**57**(6):1087-1097.
19. Benedetti-Panici P, Maneschi F, Scambia G, et al. Lymphatic spread of Cervical cancer: An Anatomical and Pathological Study Based on 225 Radical Hysterectomies with systematic Pelvic and Aortic Lymphadenectomy. *Gynecol Oncol* 1995;**62**:19-24.
20. Burghardt E, Pickel H. Local Spread and Lymph Node Involvement in Cervical Cancer. *Obstet Gynecol* 1978;**52**(2):138-145.
21. Nogales F, Botella-Llusià J. The frequency of invasion of the lymph nodes in cervical cancer of the uterine cervix. *Am J Clin Oncol* 1965;**93**(1):91-94.
22. Chung CK, Nahhas WA, Zaino R, Stryker JA, Mortel R. Histologic Grade and Lymph Node Metastasis in Squamous Cell Carcinoma of the Cervix. *Gynecol Oncol* 1987;**12**:348-354.
23. Ferraris G, Lanza A, Re A, Raspollini M, Proserpio D, Bellino R. The significance of lymph node status at pelvic, common iliac and para-aortic levels. *Baillière's Clinical Obstetrics and Gynecology* 1988;**2**(4):913-920.
24. Noguchi H, Shiozawa I, Sakai Y, Yamazaki T, Fukuta T. Pelvic Lymph Node Metastasis of Uterine Cervical Cancer. *Gynecol Oncol* 1985;**27**:150-158.
25. Kenter GG, Hellebrekers BWJ, Zwinderman KH, van de Vijver M, Peter LAW, Trimbos JB. The case for completing the lymphadenectomy when positive lymph nodes are found during radical hysterectomy for cervical carcinoma. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000;**79**(1):72-76.
26. Cortesina G, De Stefani A, Giovarelli M, et al. Treatment of Recurrent Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck With Low Doses of Interleukin-2 Injected Perilymphatically. *Cancer* 1988;**62**:2482-2485.
27. Gemignani M. Sentinel Lymph Node Mapping in Breast Cancer and Melanoma. *Operative Techniques in Gynecologic Surgery* 1996;**6**(1):16-20.
28. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, Viale Gea. Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet* 1997;**349**:1864-1867.

29. 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.
30. Riveros M, Garcia R, Cabanas R. Lymphadenectomy of the dorsal lymphatics of the penis. *Cancer* 1967;**20**:2026-2031.
31. Cabanas RM. An Approach for the Treatment of Penile Carcinoma. *Cancer* 1977;**39**:456-466.
32. Morton D, Wen D, Wong J, Economou J, Cagle L, Storm F. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992;**127**:392-399.
33. De Hullu JA, Doting E, Piers DA. Sentinel Lymph Node Identification With Technetium-99m-labeled Nanocolloid in Squamous Cell Cancer of the Vulva. *J Nucl Med* 1998;**39**:1381-1385.
34. De Hullu J, Oonk M, Ansink A, Hollema H, Jager P, van der Zee A. Pitfalls in the sentinel lymph node procedure in vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 2004;**94**:10-15.
35. 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.
36. Medl M, Peters-Engl C, Schutz P, Vesely M, Sevelde P. First Report of Lymphatic Mapping with Isosulfan Blue Dye and Sentinel Node Biopsy in Cervical Cancer. *Anticancer Res* 2000;**20**(2B):1133-1134.
37. Plante M, Renaud M-C, Tetu B, Harel F, Roy M. Laparoscopic sentinel node mapping in early-stage cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2003;**91**:494-503.
38. Martinez-Palones J, Gil-Moreno A, Pérez-Benavente M, Roca I, Xercavins J. Intraoperative sentinel node identification in early stage cervical cancer using a combination of radiolabeled albumin injection and isosulfan blue dye injection. *Gynecol Oncol* 2004;**92**:845-850.
39. Pitynski K, Basta P, Oplawski M, et al. Lymphatic Mapping and Sentinel Node Lymphoscintigraphy in Patients with Early Advanced Cervical Cancer. 13th International Meeting of the Society of Gynecological Oncology 2003, Brussels: 95-96.
40. Maggioni A, Colombo N, Landoni F, et al. Sentinel Node Detection in Cervical Cancer. 13th International Meeting of the Society of Gynecological Oncology 2003, Brussels: 104.
41. 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.
42. Dargent D. Sentinel Node and Cervical Cancer. International Journal of Gynecological Cancer 2003, 13th International Meeting of the Society of Gynecological Oncology: 122.
43. 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).
44. O'Boyle JD, Coleman RL, Bernstein SG, Lifshitz S, Muller CY, Miller DS. Intraoperative Lymphatic Mapping in Cervix Cancer Patients Undergoing Radical Hysterectomy: A Pilot Study. *Gynecol Oncol* 2000;**79**(2):238-243.
 45. Girardi F, Lichtenegger W, Tamussino K, Haas J. The Importance of Parametrial Lymph Nodes in the Treatment of Cervical Cancer. *Gynecol Oncol* 1988;**34**:206-211.
 46. Kolben M, Maurer S, Höß C, Oberlechner E, Hillemanns P. Operative Therapie des Zervixkarzinoms. In: Hillemanns P, ed. *Manual Zervixkarzinom, Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*. München, Wien, New York: W. Zuckschwerdt Verlag, 2004: 35-42.
 47. Piver S, Rutledge F, Smith JP. Five Classes of Extended Hysterectomy for Women With Cervical Cancer. *Obstet Gynecol* 1974;**44**(2):265-370.
 48. Malur S, Krause N, Kohler C, Schneider A. Sentinel Lymph Node Detection in Patients with Cervical Cancer. *Gynecol Oncol* 2001;**80**(2):254-257.
 49. Niikura H, Okamura C, Akahira J, et al. Sentinel lymph node detection in early cervical cancer with combination 99mTc phytate and patent blue. *Gynecol Oncol* 2004;**94**:528-532.
 50. Lantzsch T, Wolters M, Grimm J, et al. Sentinel node procedure in Ib cervical cancer: a preliminary series. *Br J Cancer* 2001;**85**(6):791-794.
 51. van Dam P, Hauspy J, Vanderheyden T, et al. Intraoperative sentinel node identification with Technetium-99m-labelled nanocolloid in patients with cancer of the uterine cervix: A feasibility study. *Int J Gynecol Cancer* 2003;**13**:182-186.
 52. Rhim CC, Park JS, Bae SN, Namkoong SE. Sentinel Node Biopsy as an Indicator for Pelvic Nodes Dissection in Early Stage Cervical Cancer. *J Korean Med Science* 2002;**17**(4):507-511.
 53. Gil-Moreno A, Diaz-Feijoo B, Roca I, et al. Total laparoscopic radical hysterectomy with intraoperative sentinel node identification in patients with early invasive cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2005;**96**:187-193.
 54. Bruhns C. Ueber die Lymphgefäße der weiblichen Genitalien nebst einigen Bemerkungen über die Topographie der Leistendrüsen. *Archiv für Anat Physiol, Anatomische Abteilung* 1898:57-80.
 55. Leveuf J, Godard H. Les lymphatiques de l'utérus. *Rev de chir* 1923;**61**:219-256.
 56. Benedetti-Panici P, Maneschi F, D'Andrea G, et al. Early Cervical Carcinoma. The Natural History of Lymph Node Involvement Redefined on the Basis of Thorough Parametrectomy and Giant Section Study. *Cancer* 2000;**88**(10):2267-2274.
 57. Winter R, Haas J, Reich O, et al. Parametrial Spread of Cervical Cancer in Patients with Negative Pelvic Lymph Nodes. *Gynecol Oncol* 2002;**84**:252-257.

58. Rob L, Strnad P, Robova H, et al. Study of lymphatic mapping and sentinel node identification in early stage cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2005;**98**:281-288.
59. 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.
60. Pitynski K, Basta P, Oplawski M, et al. Lymphatic Mapping and Sentinel Node Lymphoscintigraphy in Patients with Early Advanced Cervical Cancer. 13th International Meeting of the Society of Gynecological Oncology 2003, Brussels: 95-96.
61. Verheijen RHM, Pijpers R, van Diest PJ, Burger CW, Buist MR, Kenemans P. Sentinel Node Detection in Cervical Cancer. *Obstet Gynecol* 2000;**96**(1):135-138.

9. Tabellen

Tabelle 1: Patientencharakteristika und Karzinomarten

		Gruppe A (n=30)	Gruppe B (n=30)
Alter° (Jahre)	Median	43	43
	Interquartilabstand	9	15
	(min-max)	27-72	30-77
BMI° (kg/m ²)	Median	24,8	25,3
	Interquartilabstand	6,7	6,1
	(min-max)	18,6-40,7	17,4-38,1
Plattenepithelkarzinom° (%)		76,6	73,3
Adenokarzinom° (%)		13,4	16,7
andere Karzinome° (%)		10,0	10,0

Gruppe A: Patientinnen mit histologisch nachgewiesenem Zervixkarzinom, die mit 4ml Patentblau® markiert worden waren.

Gruppe B: Patientinnen mit histologisch nachgewiesenem Zervixkarzinom, die mit 2ml Patentblau®, mit 0,9% NaCl auf 10ml Gesamtvolumen verdünnt, markiert worden waren.

° keine signifikanten Unterschiede

Tabelle 2: pTNM-Klassifikation der Karzinome^o

	Gruppe A (n=30)	Gruppe B (n=30)
IA1, L1 (%)	16,7	0
IA2 (%)	0	6,7
IB1; (%)	53,2	50,0
IB2 (%)	6,7	23,3
IIA (%)	6,7	6,7
IIB (%)	16,7	13,3

Gruppe A: Patientinnen mit histologisch nachgewiesenem Zervixkarzinom, die mit 4ml Patentblau[®] markiert worden waren.

Gruppe B: Patientinnen mit histologisch nachgewiesenem Zervixkarzinom, die mit 2ml Patentblau[®], mit 0,9% NaCl auf 10ml Gesamtvolumen verdünnt, markiert worden waren.

^o keine signifikanten Unterschiede

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

	Gruppe A (n=30)	Gruppe B (n=30)
pelvine LNE		
Median	24	27
Interquartilabstand	11,7	12
min-max	5-57	12-56

Gruppe A: Patientinnen mit histologisch nachgewiesenem Zervixkarzinom, die mit 4ml Patentblau[®] markiert worden waren.

Gruppe B: Patientinnen mit histologisch nachgewiesenem Zervixkarzinom, die mit 2ml Patentblau[®], mit 0,9% NaCl auf 10ml Gesamtvolumen verdünnt, markiert worden waren.

° keine signifikanten Unterschiede

Tabelle 4: Anzahl der Sentinellymphknoten pro Patientin in Abhängigkeit der Markierungssubstanz^o

	Gruppe A (n=29)	Gruppe B (n=27)
Median	2	2
Interquartilabstand	0	1,5
min-max	1-4	1-3

Gruppe A: Patientinnen mit histologisch nachgewiesenem Zervixkarzinom, die mit 4ml Patentblau[®] markiert worden waren.

Gruppe B: Patientinnen mit histologisch nachgewiesenem Zervixkarzinom, die mit 2ml Patentblau[®], mit 0,9% NaCl auf 10ml Gesamtvolumen verdünnt, markiert worden waren.

^o keine signifikanten Unterschiede

Tabelle 5: Verteilung der 111 pelvinen SLNs der 56 Patientinnen

	Gruppe A (n=59)	Gruppe B (n=52)
Fossa obturatoria [°] (%)	8,5	13,5
A. iliaca externa* (%)	40,6	17,3
A. iliaca interna [°] (%)	10,2	11,5
Aufteilung der A. iliaca communis [°] (%)	16,9	19,3
A. iliaca communis [°] (%)	15,3	11,5
parametran innen [°] (%)	5,1	7,7
parametran außen* (%)	3,4	17,3
präsaacral [°] (%)	0	1,9

Gruppe A: Patientinnen mit histologisch nachgewiesenem Zervixkarzinom, die mit 4ml Patentblau[®] markiert worden waren.

Gruppe B: Patientinnen mit histologisch nachgewiesenem Zervixkarzinom, die mit 2ml Patentblau[®], mit 0,9% NaCl auf 10ml Gesamtvolumen verdünnt, markiert worden waren.

[°] keine Signifikanz, * $P < ,05$; ** $P < ,01$; *** $P < ,001$

Tabelle 6: Ergebnisse des Sentinelverfahrens^o

	Gruppe A (n=30)	Gruppe B (n=30)
Detektionen (n)	29	27
richtig negativ (n)	23	18
richtig positiv (n)	4	7
falsch negativ (n)	2	2

Gruppe A: Patientinnen mit histologisch nachgewiesenem Zervixkarzinom, die mit 4ml Patentblau[®] markiert worden waren.

Gruppe B: Patientinnen mit histologisch nachgewiesenem Zervixkarzinom, die mit 2ml Patentblau[®], mit 0,9% NaCl auf 10ml Gesamtvolumen verdünnt, markiert worden waren.

^o keine signifikanten Unterschiede

Detektion= es konnte mindestens ein SLN dargestellt werden.

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 7: Ergebnisse des diagnostischen Tests[°]

	Gruppe A (n=30)	Gruppe B (n=30)
Detektionsrate (%)	96,7	90,0
CI ₉₅	82,8 – 99,9	73,5 – 97,9
Akkuratesse (%)	93,1	92,6
CI ₉₅	77,2 - 99,2	75,7 – 99,1
Sensitivität (%)	66,7	77,8
CI ₉₅	22,3 – 95,7	40,0 – 97,2
Negativer Vorhersagewert* (%)	92,0	90,0
CI ₉₅	74,0 - 99,0	68,3 – 98,8

Gruppe A: Patientinnen mit histologisch nachgewiesenem Zervixkarzinom, die mit 4ml Patentblau[®] markiert worden waren.

Gruppe B: Patientinnen mit histologisch nachgewiesenem Zervixkarzinom, die mit 2ml Patentblau[®], mit 0,9% NaCl auf 10ml Gesamtvolumen verdünnt, markiert worden waren.

[°] keine signifikanten Unterschiede

CI₉₅ 95% Konfidenzintervall

Tabelle 8: Parametran Sentinellymphknoten
 Prozentsatz der Patientinnen mit parametran gelegenen
 Sentinellymphknoten unter den Patientinnen, bei denen
 Sentinellymphknoten detektiert worden waren

	Gruppe A (n=29)	Gruppe B (n=27)
median parametran [°] (%)	6,9	7,4
lateral parametran* ¹ (%)	6,9	29,6
lateral und median* ² (%)	10,3	37,0

Gruppe A: Patientinnen mit histologisch nachgewiesenem Zervixkarzinom,
 die mit 4ml Patentblau[®] markiert worden waren.

Gruppe B: Patientinnen mit histologisch nachgewiesenem Zervixkarzinom,
 die mit 2ml Patentblau[®], mit 0,9% NaCl auf 10ml Gesamtvolumen verdünnt,
 markiert worden waren.

[°] keine Signifikanz, *¹ $P=0,04$; *² $P=0,03$.

10. Abbildung

Abbildung 1 siehe Seite 16: Applikation von Patentblau

Abbildung 2 siehe Seite 17: Lageskizze

Abbildung 3: Lokalisation der Sentinellymphknoten

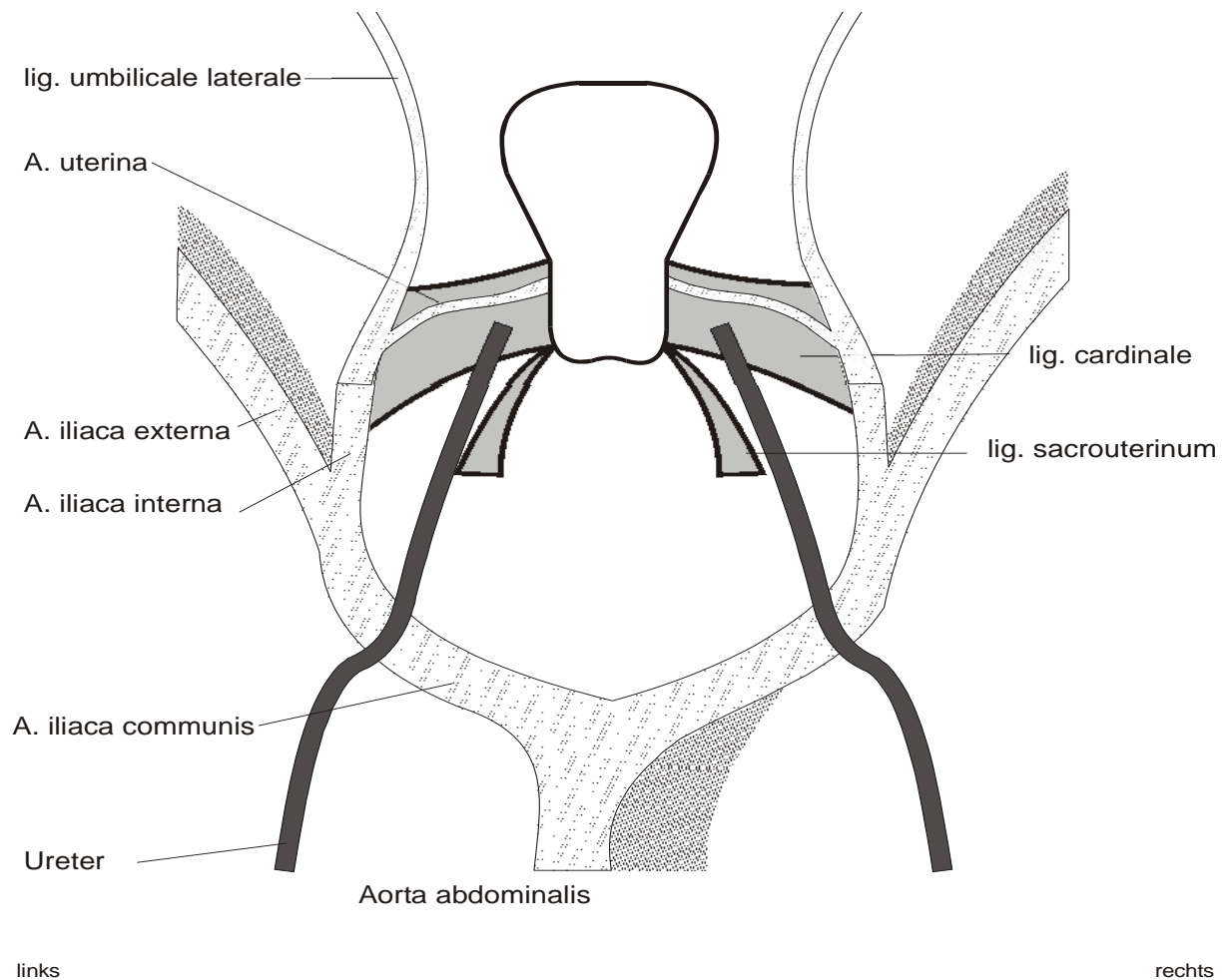


Abb. 3: Verteilung der Sentinellymphknoten in der intraoperativ verwendeten Lageskizze zur Befundübermittlung¹

¹ Die Existenz des Lig. cardinale als Bandstruktur wird in der neueren Anatomie in Frage gestellt. In der operativen gynäkologischen Praxis wird hierunter der Gefäß-führende Anteil des Parametriums beschrieben, das sich nach Darstellung der Fossa pararectalis und der Fossa paravesicalis ergibt.

Sobotta, J.: Atlas der Anatomie des Menschen [Hrsg.: Putz R. und Pabst R.]. Bd 2 (2000); München Jena; Urban & Fischer

Waldeyer Anatomie des Menschen [Hrsg.: Fanghänel J., Pera F., Anderhuber, F. Nitsch, R.] 17. Auflage (2003); Berlin New York; Walter de Gruyter

Abb. 4

Zeit bis zur Anfärbung des ersten Sentinellymphknotens
Kaplan-Meier-Darstellung

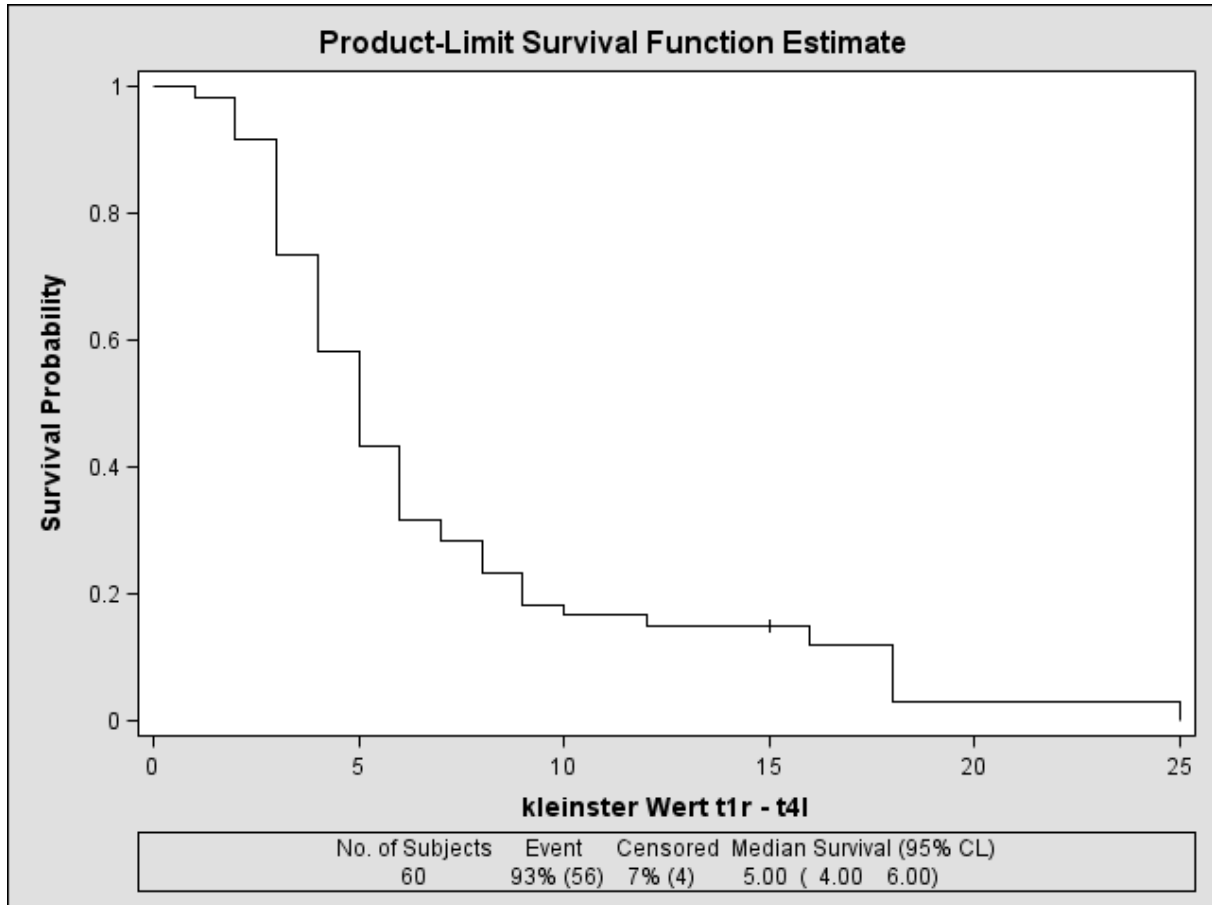
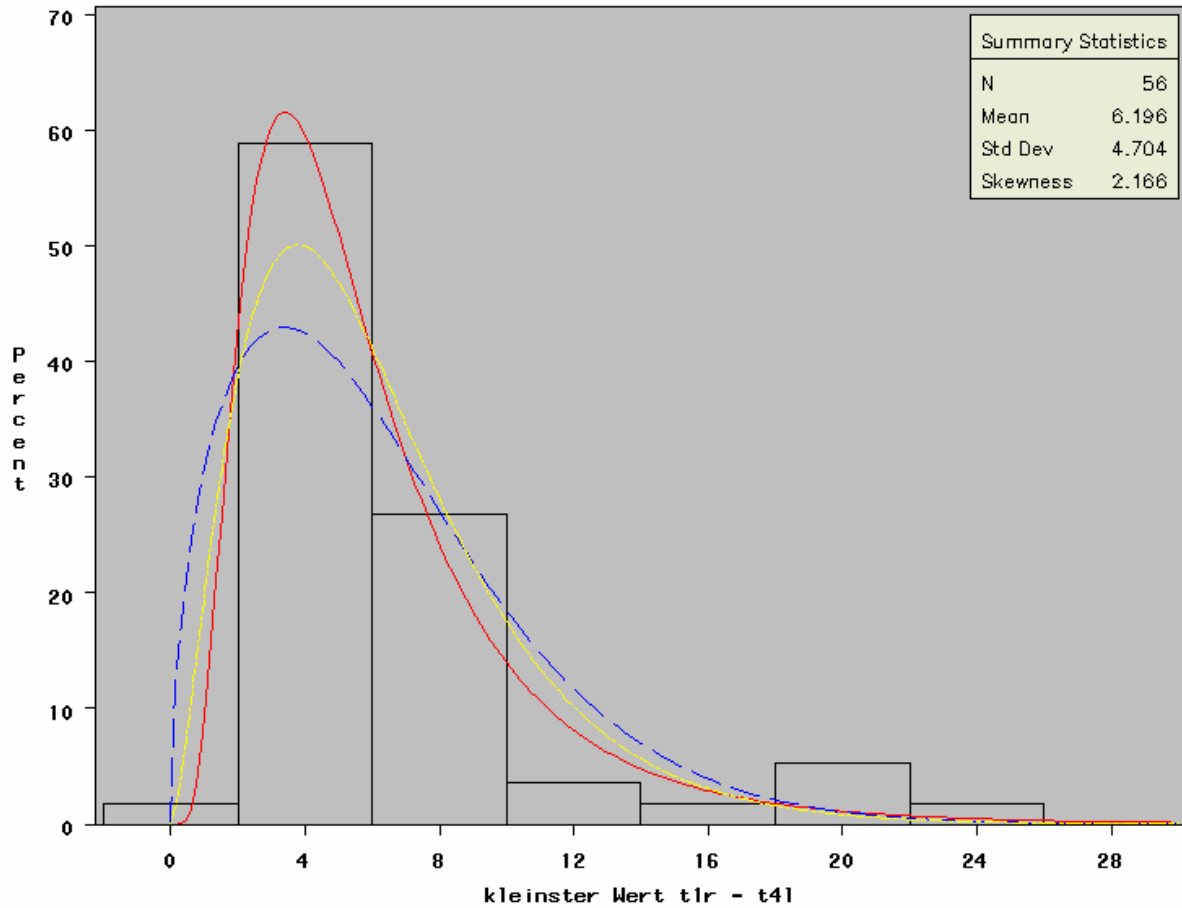


Abb. 5.

Kurvenanpassung der Zeiten bis zur Detektion des ersten Sentinellymphknotens



Kurvenanpassung zur Feststellung der Detektionszeiten bis zur Anfärbung des ersten Sentinellymphknoten bei 56 Patientinnen. Goodness-of-fit Testung wurde nach Grauer von Misses durchgeführt

gelb: γ - Anpassung ($p < .001$)

rot: log normal - Anpassung ($p < .05$)

blau: Weibul - Anpassung ($p < .01$)

11. Danksagung

Mein größter Dank gilt Herrn Univ.-Prof. Dr. K. Diedrich, Lübeck, für die Möglichkeit, die Dissertation an seiner Klinik fortzuführen und zu beenden. Herrn Univ.-Prof. Dr. A. Schneider, Berlin, vormals Jena, danke ich für die Überlassung des Themas, das in der Zusammenarbeit mit seiner Abteilung entstand.

Herrn PD Dr. Chr. Altgassen danke ich für die stetige Begleitung, seine wichtigen und wesentlichen Anregungen, ohne die die Erstellung nicht möglich gewesen wäre.

Herrn Dr. Urbanczyk und Fr. Dr. Schmatloch danke ich für die fachliche und persönliche Präsenz.

Frau G. Dahmen, Institut für Medizinische Biometrie und Statistik, Lübeck, danke ich für die stete Betreuung der Arbeit. Ohne sie hätte die Arbeit nicht durchgeführt werden können. Die initiale Randomisierung verdanke ich Herrn Dr. Michels, Universitätsfrauenklinik, Jena.

Besonderer Dank gilt meinem Vater Iwan Paseka und posthum meiner Mutter Ewdokija Paseka, sowie meiner Familie, die mich immer unterstützt haben.

12. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Alexander Paseka,
Geburtsdatum	18.03.1964
Geburtsort	Truskawez, Ukraine
Eltern	Mutter Evdokia Paseka - Hausfrau Vater Dr. Ivan Paseka - Geologe
Staatsangehörigkeit	deutsch
Familienstand	verheiratet, 1 Sohn

Ausbildung und Berufsausübung

1971-1981	Schule Nr. 2 in Truskawez, Ukraine
1981-1983	Medizinische Hochschule Zaporozje, Ukraine
1983-1987	Medizinische Hochschule Lvov, Ukraine
06.1987	Staatsexamen
1987-1988	AIP- Universitätsklinik Lvov, Ukraine
1988-1990	Ass. Arzt, Klinik für perinatal Medizin und Gyn, Lvov, Ukraine
09.1990	Übersiedlung nach Deutschland
06.1990- 04.1991	Deutschkurs mit Examen und Zertifikat
05.1992-12.1992	Gastarzt in der Frauenklinik, Klinikum Kassel
01.1993-09.1999	Assistenzarzt in der Frauenklinik, Klinikum Kassel
06.1999	Facharztprüfung
seit 10.1999	Oberarzt in der Frauenklinik, Klinikum Kassel