

Diplomarbeit

Die paraaortale Lymphadenektomie
des operablen Zervixkarzinoms

eingereicht von

Raimund Winter

Mat.Nr.: 0533465

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der
Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Klinische Abteilung für Gynäkologie

unter der Anleitung von
Prof. Dr. Arnim Bader

Ort, Datum

(Unterschrift)

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am

Unterschrift

Vorwort

Danksagungen

Inhaltsverzeichnis

I. Abbildungsverzeichnis	4
II. Tabellenverzeichnis/ Diagrammverzeichnis	5
1 Einleitung	6
1.1 Motivation zur Durchführung der Studie	6
1.2 Zusammenfassung	7
1.3 Abstract	9
2 Anatomie	11
2.1 Systematik und Topographie der pelvinen LK	11
2.2 Systematik und Topographie der paraaortalen LK	17
3 Pathologie und FIGO-Stadien	18
3.1 Lokale Tumorausbreitung	18
3.2 FIGO Stadien(13)	23
3.3 Lymphknoten Metastasen	24
4 Therapie der 119 Patientinnen	26
4.1 Operative Therapie	26
4.2 Adjuvante Therapie	28
4.2.1 Chemotherapie	28
4.2.2 Tele- und Brachytherapie	29
4.2.3 Radiochemotherapie	29
5 Fragestellung der Studie	29
6 Material & Methode	30
6.1 Patientinnen	30
6.2 Histologie	31
6.3 Stadien	31
6.4 Statistik	32
7 Ergebnisse der Studie	32
7.1 Lymphknotenmetastasen	32
7.2 Adjuvante Therapie	33
7.3 Überlebensanalyse	35
7.3.1 Gesamtüberleben (OS)	35
7.3.2 Rezidivfreies Überleben (DFS)	35
7.3.3 Rezidivrate	38
7.4 Rezidivlokalisation	38
7.4.1 Rezidivlokalisation der 119 Patientinnen	38
7.4.2 Rezidivlokalisation der 97 paraaortal negativen Patientinnen	39
7.4.3 Rezidivlokalisation der 22 paraaortal positive Patientinnen	40
7.4.4 Rezidivlokalisation in verschiedenen FIGO Stadien 41	
8 Diskussion	44
9 Schlussfolgerung	52
10 Literaturverzeichnis	54

I. Abbildungsverzeichnis

Abbildung (Abb.) 1: Anatomie der pelvinen Lymphknoten:
Frontale Ansicht (1)

Abb. 2: Anatomie der pelvinen Lymphknoten:
Sagittale Ansicht (2)

Abb. 3: Anatomie der paraaortalen Lymphknoten (3)

Abb. 4: Carcinoma in situ *

Abb. 5: Durchbruch der Basalmembran und Invasion der
Tumorzellen *

Abb. 6: Konisationspräparat; Stadium Ia1 *

Abb. 7: Konisationspräparat; Stadium Ia2 *

Abb. 8: Wertheimpräparat: Großflächenschnitt des Uterus mit
Scheidenmanschette und Parametrien; Stadium Ib1; *

Abb. 9: Wertheimpräparat: Großflächenschnitt des Uterus mit
Scheidenmanschette und Parametrien, Stadium Ib2 *

Abb. 10: Wertheimpräparat: Großflächenschnitt des Uterus mit
Scheidenmanschette und Parametrien; Stadium IIa1 *

Abb. 11: Exenterationspräparat Stadium IIa2 *

Abb. 12: Wertheimpräparat: Großflächenschnitt des Uterus mit
Scheidenmanschette und Parametrien; Stadium IIb *

Abb. 13: Kaplan-Meier Überlebenskurve OS

Abb. 14: Kaplan-Meier Überlebenskurve DFS

Die mit * gekennzeichneten Abbildungen wurden mit der
Genehmigung der Universitäts Frauenklinik Graz verwendet.

II. Tabellenverzeichnis/ Diagrammverzeichnis

Tabelle 1 : Stadien, Histologie, Grading, Alter der Patientinnen

Tabelle 2 : Adjuvante Therapie

Tabelle 3 : Lymphogene Metastasierung in den jeweiligen Stadien

Tabelle 4 : 5yr OS für N0, parametranne Metastasen(META), pelvine(PEL) META und paraaortale (PAL)META

Tabelle 5 : 5yr DSF N0, parametranne Metastasen(META), pelvine(PEL) META und paraaortale (PAL)META

Diagramm 1: Rezidivlokalisierung der 119 Patientinnen

Diagramm 2: 34 Rezidive von 97 paraaortal negativen Patientinnen im zeitlichen Verlauf

Diagramm 3: 15 Rezidive von 22 paraaortal positiven Patientinnen im zeitlichen Verlauf

Diagramm 4: Rezidivlokalisierung im Stadium Ib/Ib1/Ib2

Diagramm 5: Rezidivlokalisierung im Stadium IIb

1 Einleitung

1.1 Motivation zur Durchführung der Studie

Schon mehrere Jahrzehnte wird die paraaortale Lymphadenektomie (PALA) bei Patientinnen mit operablem Zervixkarzinom (ZK) durchgeführt.

Der Gedanke möglichst radikal sämtliche LK, die im Falle eines ZKs Metastasen enthalten können, zu entfernen und damit die Ausbreitung des Karzinoms zu stoppen, ist das Ziel der paraaortalen Lymphadenektomie.

Wie groß jedoch der Nutzen dieser erweiterten Lymphknotenentfernung tatsächlich ist und ob andere Behandlungsmethoden stattdessen erfolgreicher wären, konnte bis jetzt nicht zur Gänze geklärt werden.

Die Frauenklinik der Medizinischen Universität Graz (UFK) hatte über Jahrzehnte hinweg ein sehr großes Patientinnenkollektiv, das systematisch paraaortal lymphadenektomiert wurde. Im Durchschnitt lag das Follow-up der 119 Patientinnen bei 7,9 Jahren. Diese seltenen Voraussetzungen schufen die optimale Gelegenheit die Effekte der paraaortalen Lymphadenektomie auf Patientinnen mit operablem ZK, zu studieren.

1.2 Zusammenfassung

Bis zum heutigen Tage stellt die optimale Therapie des lymphogen metastasierten Zervixkarzinoms (ZK) eine Herausforderung dar. Der Goldstandard in der Therapie des fortgeschrittenen ZK ist die Radiochemotherapie (RCT). Ihr therapeutischer Effekt bei paraaortalen Lymphknotenmetastasen (PALK META) ist jedoch fraglich.

Aus diesem Grund haben wir eine retrospektive Analyse der Datenbank der Frauenklinik der Universität Graz (UFK Graz) über den Zeitraum von 1985-2008 durchgeführt. Hundertneunzehn Patientinnen mit einem ZK der FIGO-Stadien Ib bis IIIb, bei welchen eine systematische pelvine (PLA) und paraaortale Lymphadenektomie (PALA) vollzogen wurde, konnten eingeschlossen werden und in Bezug auf 5-Jahres Gesamtüberleben, rezidivfreies Überleben, Rezidivrate und Rezidivlokalisierung hin untersucht werden. Das mediane Follow-up lag bei 7,9 Jahren.

Bei 81 Patientinnen (68%) konnten Lymphknotenmetastasen (LK META) nachgewiesen werden.

Von den 119 Fällen waren 38 (32%) nodal negativ (N0), 2 (2%) hatten parametran positive LK, 57 (48%) waren pelvin positiv und 22 (18%) paraaortal positiv. Alle Patientinnen, bis auf eine, mit PALK META hatten auch Metastasen in den pelvinen LK (PEL META).

Die Rezidivrate betrug für N0 22,2%; für PEL META 39,7% und für PALK META 74,6%.

Die Rezidive zeigten sich bei 31 Patientinnen (26%) im Becken, bei 9 (7%) disseminiert in verschiedenen Organen, bei weiteren 9 (8%) in singulären Organen lokalisiert und 70 der 119 Patientinnen (59%) überlebten ohne Rezidive.

Unter 22 Fällen mit PALK META traten alle 15 Rezidive innerhalb der ersten 4 Jahre post operationem (post OP) auf. Bei 34 Patientinnen die keine PALK META hatten, traten 3

Rezidive nach 5 Jahren post OP auf. Ein Rezidiv trat im 6. Jahr, 1 Rezidiv im 7. Jahr und ein Rezidiv im 14. Jahr nach der Erstbehandlung auf.

Adjuvant sind 86 Patientinnen (72%) therapiert worden.

Patientinnen ohne LK META (N0), mit PEL META und PALK META hatten ein 5-Jahres-Gesamtüberleben (5-yr OS) von 80,4%; 63%; 52,4%.

Das Rezidivfreie Überleben nach 5 Jahren (5-yr DFS) lag bei 77,8%; 60,3%; 25,4%.

Die paraaortale Lymphadenektomie (PALA) scheint einen kurativen und lebensverlängernden Effekt speziell beim nodal positiven ZK zu haben.

Sie könnte kombiniert mit einer radikalen Hysterektomie nach Wertheim mit einer anschließenden adjuvanten Therapie oder einer TMMR, die Therapie der Wahl beim paraaortal metastasierten ZK sein.

1.3 Abstract

Until now the ideal therapy of the cervical carcinoma remains challenging.

Although chemoradiation is gold standard for treatment of locally advanced cervical cancer, the therapeutic benefit for women with metastasis to para-aortic lymph nodes (PA-LN) is highly questionable.

In this context we performed a retrospective database analysis including women who were treated at the UFK Graz (women's hospital Graz) for carcinoma of the cervix (FIGO Ib-IIIb) between 1985 and 2008. In all patients a systematic pelvic and para-aortic lymph node dissection was performed. We evaluated the 5-year overall survival rate, the disease-free survival rate and relaps rate as well as location. The median follow-up was 7,9 years.

Lymph node metastasis presented in 81 patients (68%), 38 (32%) were nodal negativ (N0), 2 (2%) had metastases in the parametrial LNs, 57 (48%) had metastasis in the pelvic LNs (PEL META) and 22 (18%) had para-aortic positiv nodes (PA META). All patients with para-aortic positive LNs also had positive pelvic LNs, except one. The relaps rate was for N0 22,2%, for PEL META 39.7% and for PA META 74,6% respectively. Localisation of reccurences was in 31 patients (26%) in the pelvis, 9 patients (7%) showed a disseminated involvement of the organs, 9 patients (8%) had reccurence in single organs and 70 patients (59%) survived without recurrence. In 15/22 women with PALK META recurrence was diagnosed within 4 years postoperatively. In 34 women without PA META, 3 reccurences arrised later than 5 years postoperatively, one in the 6th year, one in the 7th and in

one patient 14 years post operatively. Adjuvant therapy was administered in 86 patients (72%). The overall 5 year survival was 80.4% for N0, 63% for PEL META and 50,4% in PALK META. The 5-year-disease free survival was 77,8%; 60,3%; 25,4% respectively.

Para-aortic lymph node dissection seems to have curative and life-prolonging effect especially in nodal positive carcinoma of the cervix.

Additional para aortic lymphnode dissection in combination with radical hysterectomy followed by an adjuvant therapy or TMMR (total mesometrial resection) could be the therapy of choice in the para-aortic positive carcinoma of the cervix.

2 Anatomie

2.1 Systematik und Topographie der pelvinen LK

Die Kenntnis des Lymphabflusssystems der Cervix uteri und die Topographie der regionären LK sind für den operativ tätigen Gynäkologen von größter Bedeutung. Die Nomenklatur der Becken-LK ist mannigfaltig. Sie können beispielsweise anhand der Organe benannt werden, die sie drainieren oder nach ihrer Beziehung zu Nachbarorganen.

Das Studium der pelvinen LK und ihre Nomenklatur haben eine jahrzehntelange Tradition an der UFK Graz.

Bereits 1951 begann Prof. Dr. Reiffenstuhl, Oberarzt an der UFK Graz, die pelvinen Lymphgefäße und LK zu untersuchen. Im Jahre 1956 wurde sein Buch „Das Lymphsystem des weiblichen Genitale“ veröffentlicht(4). Elf Jahre später erscheint das Werk „Das Lymphknoten Problem beim Carcinoma colli uteri und die Lymphirradiatio pelvis“(5).

Bis heute hat die von ihm herausgebrachte Nomenklatur der pelvinen LK Gültigkeit und ist auf minimale Änderungen noch immer in Verwendung. Das Kapitel 2.2 meiner Diplomarbeit fußt auf diesen so eben erwähnten Büchern.

Beckenlymphknoten:

Wir unterscheiden 12 Gruppen von Lymphonodi(Lnn.) im Becken. Ihre Nomenklatur leitet sich nach ihrer Lage zu den Blutgefäßen und Organen ab.

Wir unterscheiden:

- I. Lnn. iliaci communales laterales(lat.)
superficiales(superf.) et profundi(prof.)
- II. Lnn. iliaci communales mediales (med.)
- III. Lnn. iliaci externi lat. superf. et prof.
- IV. Lnn. interiliaci a)Lnn. iliaci externi med.
b)Lnn. obturatorii*
c)Lnn. anuli femoralis
- V. Lnn. glutei superiores
- VI. Lnn. glutei inferiores
- VII. Lnn. sacrales
- VIII. Lnn. subaortici
- IX. Lnn. rectales
- X. Lnn. parauterini**
- XI. Lnn. vesicales lat.
- XII. Lnn. vesicales anteriores(ant.)

*es kann eine Portion cranial und eine caudal der A. obturatoria unterschieden werden/ ** Synonym für parametranen LK

I. Lnn. iliaci communales lat. superf. et prof.

Es werden oberflächliche und tiefe Knoten unterschieden. Sie bedecken die Arteria (A.) iliaca communis an ihrem lat. oberflächlichen Rand und in der Tiefe zwischen der A. und Vena(V.) iliaca communis und dem Musculus(M.) psoas.

II. Lnn. iliaci communales med.

Befinden sich am med. Rand der A. iliaca communis

III. Lnn. iliaci externi lat. superf. et prof.

Die oberflächlichen LK liegen an der lat. Seite der A.iliaca externa. Die tiefen LK liegen zwischen der A. und V. iliaca communis externa und dem M. psoas.

- IV. Lnn. interiliaci
- a) Lnn. iliaci externi med.
 - b) Lnn. obturatorii
 - c) Lnn. anuli femoralis

Sämtliche Lnn. die zwischen dem med. Rand der A. iliaca externa dem lat. Rand der A. iliaca interna und dem oberen Rand der A. obturatoria zu finden sind.

Diese Knoten werden unterteilt in a) jene Portion, die der med. Hälfte der A. iliaca externa anliegen; b) jene Portion, die der A. obturatoria kranial anliegen; c) jene Portion, die direkt am Anulus femoralis liegt und medial von den vordersten Knoten der Lnn. iliaci externi mediales und lateral vom vordersten Ln. iliacus externus lat. gebildet wird.

V. Lnn. glutei superiores

Befinden sich an der direkt an der Abgangsstelle der A. glutea superior, medial von der A. ilica interna.

VI. Lnn. glutei inferiores

Sie befinden sich an der Abgangsstelle der gleichnamigen Arterie und der A. pudenda interna. Die LK erstrecken sich entlang der A. pudenda int. bis diese aus dem Foramen infrapiriforme das Becken verlässt. Sie befinden sich ebenfalls hinter den Arterien und dem Plexus sacralis.

VII. Lnn. sacrales

Befinden sich im mittleren Teil des Sacrums der Aa. sacrales lat. und mediana anliegend.

VIII. Lnn. subaortici

Liegen kaudal der Bifurkation der Aorta dem Promontorium auf.

IX. Lnn. rectales

Befinden sich der A. rectalis superior anliegend.

X. Lnn. parauterini

Dem Ligamentum (Lig.) latum anliegende Knoten

XI. Lnn. vesicales lat.

Liegen dem Lig. umbilicale lat. und der Blasenwand an.

XII. Lnn. vesicales anteriores (ant.)

Befinden sich zwischen Symphyse und Blase.

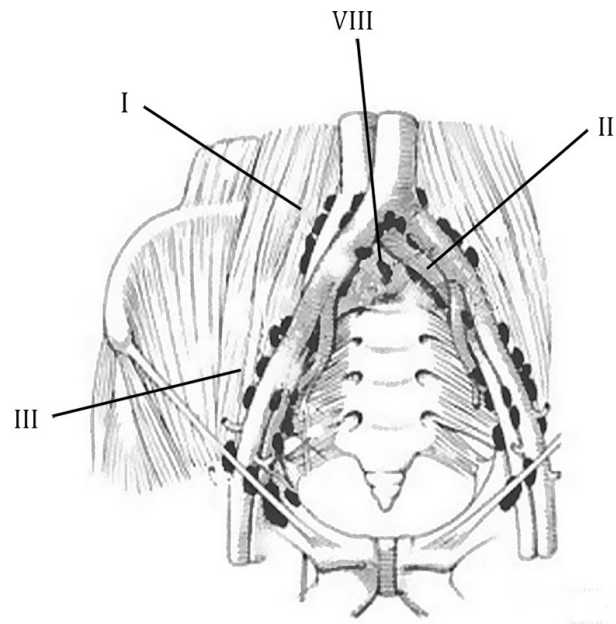


Abbildung (Abb) 1:
Anatomie der pelvinen Lymphknoten: Frontale Ansicht

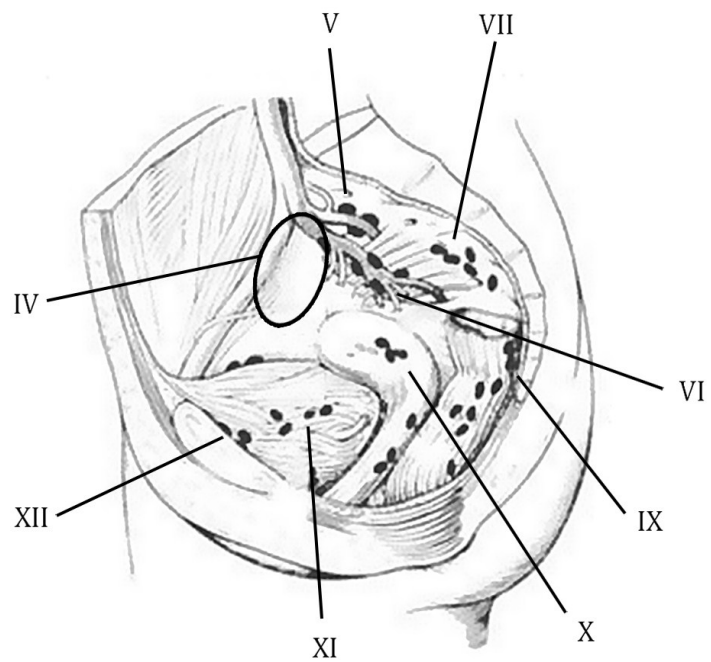


Abb 2:
Anatomie der pelvinen Lymphknoten: Sagittale Ansicht

2.2 Systematik und Topographie der paraaortalen LK

Die Nomenklatur der paraaortalen LK leitet sich, wie jene der pelvinen LK, von ihrer topographischen Beziehung zu den Blutgefäßen ab. Pierluigi Benedetti Panici et al. beschrieben 1992 basierend auf Reiffenstuhls Erkenntnissen in ihrer Studie „Anatomical study of para-aortic and pelvic lymph nodes in gynecologic malignancies.“ die Nomenklatur der pelvinen und paraortalen LK(6).

Die Nomenklatur der PALK soll im folgenden Kapitel auf Basis dieser Studie erfolgen.

Wir unterscheiden bei den PALK 8 Untergruppen:

- I. Lnn. paracavales
- II. Lnn. precavales
- III. Lnn. retrocaval
- IV. Lnn. interaortocavales supf.
- V. Lnn. interaortocavales prof.
- VI. Lnn. paraaortales
- VII. Lnn. preaortales
- VIII. Lnn. retroaortales

Diese Untergruppen befinden sich wie es ihre lateinischen Präfixe angeben um (para-), vor(pre-), hinter (retro-) oder zwischen (inter-) der Aorta und der V. cava abdominalis.

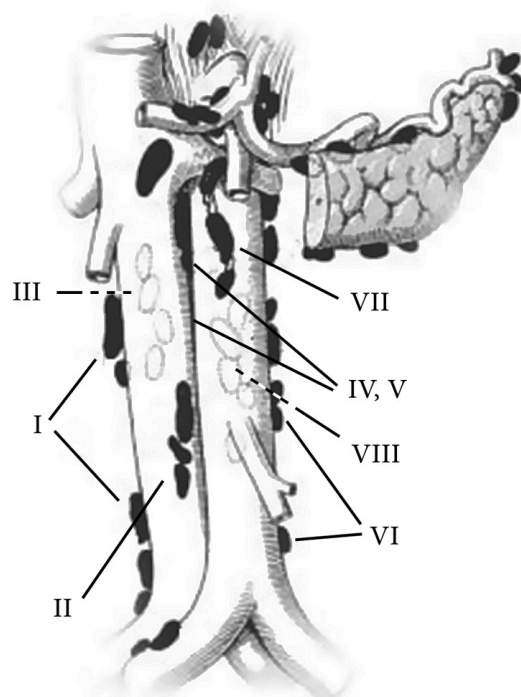


Abb.3
Anatomie der paraaortalen Lymphknoten

3 Pathologie und FIGO-Stadien

3.1 Lokale Tumorausbreitung

Das ZK entsteht als Carcinoma in situ. Bis zu 90% dieser Läsionen sind Plattenepithelkarzinome (7). Dieses Präinvasive Karzinom, das definitionsgemäß die Basalmembran der Zervix uteri nicht durchbrochen hat, kann nach heutigen Erkenntnissen nicht metastasieren (Abb.1).

Nach dem Durchdringen der Basalmembran infiltriert das Karzinom das Zervixstroma und ist zunächst noch auf dieses beschränkt (Abb. 2-6). Klinisch präsentiert sich das ZK als ein endophytisch oder exophytisch wachsender Tumor.

Vom Stroma ausgehend, breitet sich das ZK in die Parametrien und die Vagina aus(8) (Abb. 7-9).

Die parametranne Infiltration des Karzinoms kann kontinuierlich, oder diskontinuierlich erfolgen(9). Die Häufigkeit der Infiltration der Parametrien ist assoziiert mit der Größe des Primärtumors(10,11).

Die Infiltration der Vagina kann sich ebenfalls kontinuierlich oder diskontinuierlich über Lymphgefäße ereignen(12).

Über die Parametrien erreicht das Karzinom die Beckenwand, welche es infiltrierte. Am Weg zur Beckenwand werden häufig die Ureteren, die im Parametrium verlaufen, stenosiert. Dies kann zu einer Hydronephrose führen. Das weitere lokale Voranschreiten des Tumors ist in Richtung Rektum und Blase, welche er ebenfalls infiltrieren kann(8).

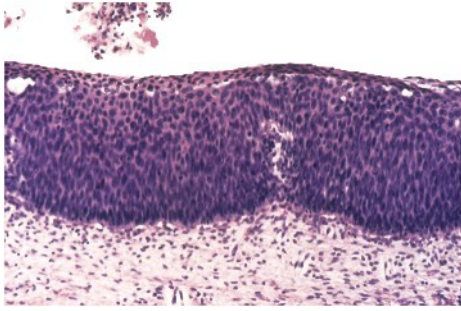


Abb. 4: Carcinoma in situ

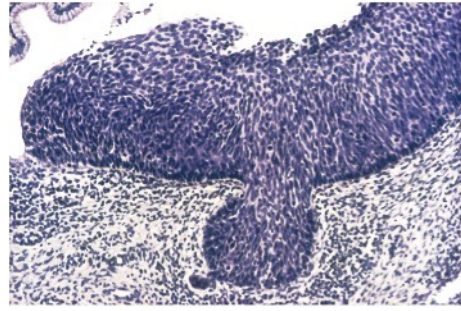


Abb.5: Durchbruch der Basalmembran und Invasion der Tumorzellen

Abb.6: Konisationspräparat;
Stadium Ia1

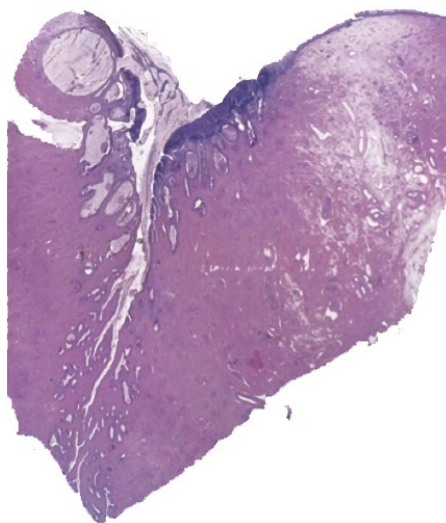


Abb.7:
Konisationspräparat;
Stadium Ia2

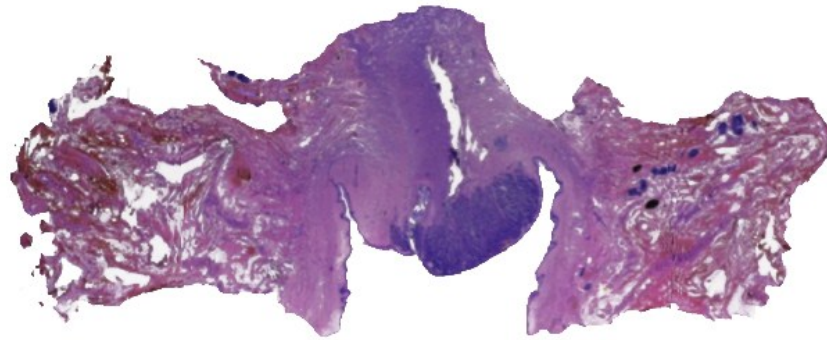


Abb.8: Wertheimpräparat: Großflächenschnitt des Uterus mit Scheidenmanschette und Parametrien; Stadium Ib1;

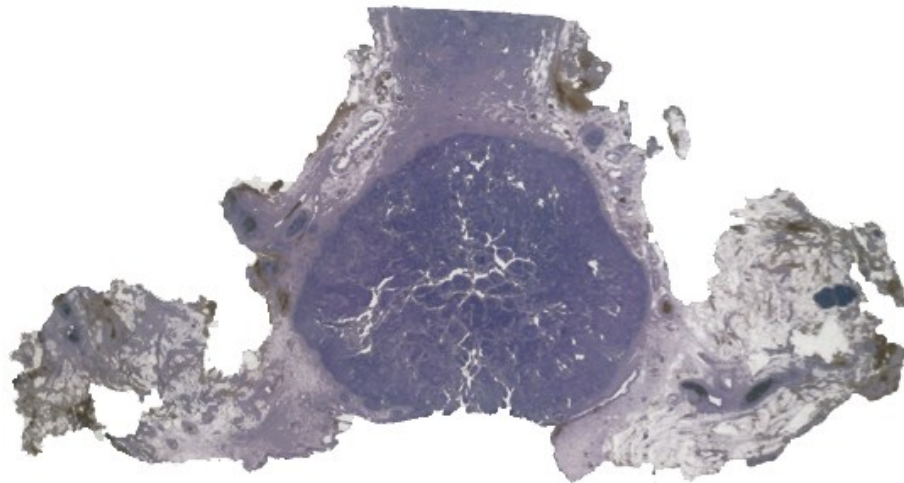


Abb.9: Wertheimpräparat: Großflächenschnitt des Uterus mit Scheidenmanschette und Parametrien, Stadium Ib2

Abb.10:
Wertheimpräparat:
Großflächenschnitt
des Uterus mit
Scheidenmanschette
und Parametrien;
Stadium IIa1

Infiltration der
Scheide

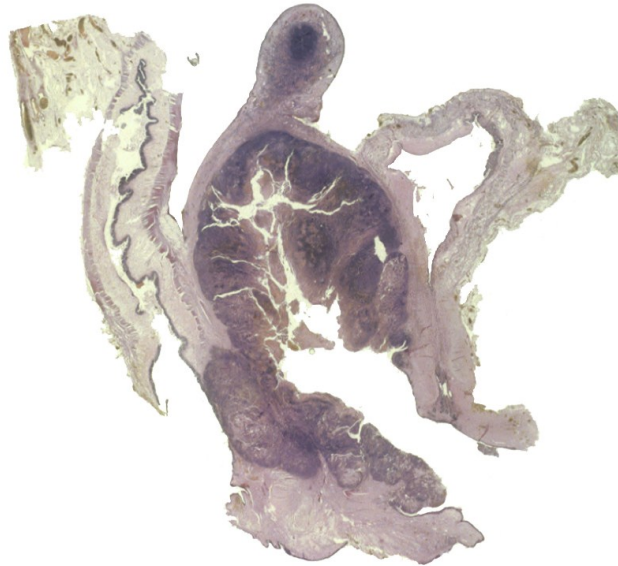
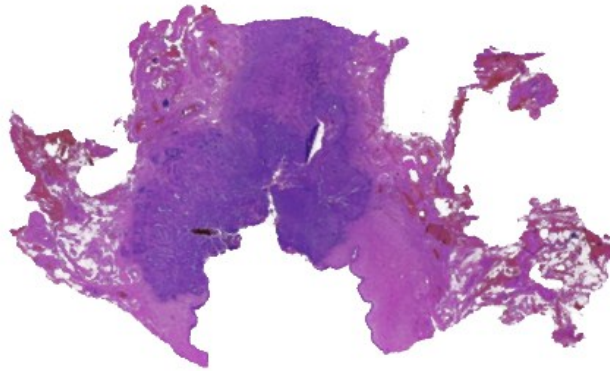


Abb.11:
Exenterationspräparat
Stadium IIa2;

Infiltration der
Scheide

Die Mukosa des
Rektums ist intakt
aus diesem Grund ist
es kein Stadium IVa



Abb.12:
Wertheimpräparat:
Großflächenschnitt
des Uterus mit
Scheidenmanschette
und Parametrien;
Stadium IIb

Infiltration des
Parametrium

3.2 FIGO Stadien(13)

TNM	FIGO	Kriterien
TX		Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0		Kein Anhalt für einen Tumor
Tis	(„Carcinoma in situ“)	Kein Durchbruch durch die Basalmembran ins gesunde Gewebe, entspricht einem CIN 3
T1	I	Zervixkarzinom begrenzt auf den Gebärmutterhals
1a	IA	Nur mikroskopisch sichtbar, Stromainvasion bis einschließlich 5 mm (unter 7 mm horizontale Ausdehnung)
1a1	IA1	Nur mikroskopisch sichtbar, Stromainvasion bis einschließlich 3 mm (unter 7 mm horizontale Ausdehnung)
1a2	IA2	Nur mikroskopisch sichtbar, Stromainvasion mehr als 3 bis einschließlich 5 mm (unter 7 mm horizontale Ausdehnung), sogenanntes Mikrokarzinom
1b	IB	Klinisch erkennbare Läsionen, begrenzt auf die Cervix uteri oder subklinische Läsionen mit größeren Maßen als Stadium IA
1b1	IB1	Klinisch erkennbare Läsionen, nicht größer als 4 cm
1b2	IB2	Klinisch erkennbare Läsionen, größer als 4 cm
T2	II	Zervixkarzinom, das die Gebärmuttergrenze überschritten hat, aber weder die Beckenwand noch das untere Drittel der Vagina erreicht
2a	IIA	Ohne Infiltration des Parametrium
2a1	IIA1	Ohne Infiltration des Parametriums, nicht größer als 4 cm
2a2	IIA2	Ohne Infiltration des Parametriums, größer als 4 cm
2b	IIB	Mit Befall des Parametriums
T3	III	Befall des unteren Drittels der Vagina und/oder der Beckenwand und/oder Nierenstauung und/oder Nierenausfall
3a	IIIA	Befall des unteren Drittels der Vagina, kein Befall der Beckenwand
3b	IIIB	Befall der Beckenwand und/oder Hydronephrose oder Nierenausfall
T4	IV	Befall der Blase, des Enddarmes, Fernmetastasierung
4	IVA	Befall von Blase oder Rektum und/oder Überschreitung des kleinen Beckens
4	IVB	Fernmetastasen oder keine Beurteilung der Fernmetastasen
Nx		Es kann keine Aussage zu regionären Lymphknotenmetastasen getroffen werden.
N0		Keine Metastasen in den regionären Lymphknoten.
N1		Metastasen in den regionären Lymphknoten.
M0		Keine Fernmetastasen nachweisbar.
M1		Der Tumor hat Fernmetastasen gebildet.
1a		Metastasen in anderen Lymphknoten (nicht regionäre, beispielsweise paraaortale, Lymphknoten).
1b		Metastasen in den Knochen.
1c		Metastasen in anderen Organen und/oder Strukturen.

3.3 Lymphknoten Metastasen

Lymphknotenmetastasen stellen einen der wichtigsten prognostischen Faktoren des ZK dar(14). Die Rate an positiven LK wird von der Operationsmethode und der histologischen Aufarbeitung stark beeinflusst(12).

Wird eine systematische Lymphadenektomie mit anschließender Serienschnittuntersuchung der LK durchgeführt, ist die Anzahl der positiven LK ungleich höher als nach einer sogenannten „Sampling-Lymphadenektomie“, bei welcher lediglich vergrößerte LK entfernt werden(15).

Die Relevanz der Serienschnitttechnik spiegelt die Tatsache wieder, dass bei einem alleinigen singulären Schnitt durch den LK in mindesten 26% der Fälle Metastasen übersehen werden(16).

Das ZK metastasiert zunächst in regionäre pelvine LK und anschließend in paraaortale LK.

Das Auftreten von PEL LK-META hängt signifikant vom Volumen des Tumors, der damit verbundenen tiefen Stroma Invasion und der Invasion der Parametrien ab(12,17).

Die Häufigkeit des pelvine LK-Befalls steigt mit zunehmendem klinischen Stadium(18). Der unilaterale Befall der PEL LK ist wesentlich häufiger als der bilaterale(19,20).

Ein genaues Metastasierungsmuster ist nicht bekannt. Zahlreiche Studie weisen jedoch darauf hin, dass die Lnn. obturatorii, Lnn. iliaci communales et externi und die Lnn. parauterini (parametrane LK) die am häufigsten betroffenen LK-Gruppen sind(8,17,21-23). Allen voran sind hierbei die Gruppe der Lnn. obturatorii positiv(24).

Betrachtet man solitäre PEL LK-META, kommen diese am häufigsten in den Lnn. iliaci externi et obturatorii vor(21).

PALK zählen nicht zu regionären LK(13,25). Beim lokal fortgeschrittenen ZK werden in 15-30% der Fälle PALK META erwartet(26). Die Wahrscheinlichkeit einer META in PALK steigt wie bei PEL META mit zunehmendem Stadium(18).

Sakuragi et al. berichtet in seiner Studie über 208 Patientinnen mit ZK, über die wichtigsten Risikofaktoren für PALK META(17).

Diese waren die Invasion des Corpus uteri, die tiefe Invasion der Zervixstromas, die Invasion der Parametrien, und allem voran, bilaterale, multiple PEL META und Metastasen in den Lnn. iliaci communales.

Patientinnen mit bilateralen PEL META und META in den Lnn. iliaci communales wiesen 26,8 Mal häufiger PALK META auf als die Vergleichsgruppe ohne bilaterale PEL META und ohne Befall der Lnn iliaci communales.

PALK META ohne gleichzeitige PEL META sind äußerst selten(21), können jedoch nicht ausgeschlossen werden(27). Ebenfalls sehr unwahrscheinlich sind Metastasen in PALK oberhalb der Arteria mesenterica inferior wenn PALK unterhalb dieser negativ sind(17,28).

Ein genaues Metastasierungsmuster kann wie bei den PEL LK nicht beschrieben werden. Benedetti-Panici et al. beschreiben in Ihrer Studie über 255 Patientinnen mit ZK die Lnn. paracavales, die Lnn. paraaortales und die Lnn. interaortocavales als die am häufigste betroffenen LK-Gruppen. Dennoch sind in allen paraaortalen LK- Gruppen Metastasen gefunden worden(22).

Die prognostische Relevanz von PALK META wird dadurch unterstrichen, dass jene Patientinnen in 60% der Fälle Fernmetastasen aufweisen(29).

4 Therapie der 119 Patientinnen

4.1 Operative Therapie

Die operative Therapie bestand aus der radikalen Hysterektomie nach Wertheim mit PLA, und falls die Indikation gegeben war (siehe Material & Methode) der PALA(30).

Der erste Schritt der PLA ist das Aufsuchen der Ligg. infundibulopelvicum und teres uteri, und Durchtrennung selbiger Ligg. Soll die Adnexe erhalten werden wird ein Schnitt medial des Lig. infundibulopelvicum in Richtung der Bifurkation der Aorta unter besondere Berücksichtigung des Ureters durchgeführt(31).

Durch das Absetzen der Ligg. und die Exstirpation der Adnexe entsteht ein annähernd dreieckiges Fenster im Peritoneum, durch welches das Spatium subperitoneale eröffnet wird. Dieser Zugang wird erweitert indem das vordere und hintere Blatt des Lig. latum in Richtung des Uterus gespalten wird.

Die erste wichtige Leitstruktur der PLA, das Lig. umbilicale, wird aufgesucht und lateral dieser Struktur wird parallel zur Hinterfläche der Symphyse das Spatium paravesicale eröffnet.

Das streng zur Symphyse parallele Einführen der Instrumente ist von besonderer Bedeutung(32), da dieser avaskuläre Raum vor allem dorsal (Parametrium, Paracolpium) und medial(Paracystium)von dem stark von Gefäßen durchzogenen Corpus intrapelvinum begrenzt wird(33).

Dorsal des lateralen Parametrium findet sich zwischen der Beckenwand bzw. der A. iliaca interna und der lateralen Fläche des Lig. sacrouterinum das Spatium pararectale, welches ebenfalls eröffnet wird.

Durch die Darstellung des Spatium paravesicale und pararectale können die nun ersichtlichen Lymphknotenstationen entfernt werden. Die PLA erstreckt sich vom Anulus femoralis bis zur Bifurcatio aortae um die gesamte Circumferenz der Gefäße. Entfernt werden die Lnn. iliaci externi, die Lnn. iliaci interni, die Lnn. iliaci communes, die Lnn. obturatorii, die Lnn. presacrales und die Lnn. subaortici(31). (Genauere Aufschlüsselung der Lymphknoten siehe Kapitel 2 Anatomie)

Nach der PLA wird mittels der radikalen Hysterektomie nach Wertheim der Primärtumor entfernt.

Anschließend wird das Peritoneum über der Aorta von deren Bifurkation bis zum Treitz'schen Band eröffnet. Die Pars horizontalis und descendens duodeni wird mobilisiert und eleviert um den Nierenstiel zu exponieren(31).

Darauf wird das gesamte Lymphfettgewebe zunächst bis zur A. mesenterica inf. und anschließend bis zur Oberkante der V. renalis precaval, paracaval, retrocaval, interaortocaval, preaortal, paraaortal und retroaortal entfernt(31).

Sowohl die radikale Hysterektomie, die PLA als auch die PALA sind per medianer Unter- und Oberbauch Laparotomie durchgeführt worden(6).

4.2 Adjuvante Therapie

4.2.1 Chemotherapie

1985 und 1986 wurden Patientinnen mit positiven LK oder Gefäßinvasion mit folgendem Chemotherapie-Schema therapiert (34):

Vier Chemotherapiezyklen:

Tag 1 Vincristin 0.5 mg/ m², Bleomycin 30.0 mg, Cisplatin 50.0 mg/ m²,

Tag 2 Mitomycin-C 10.0 mg/ m²,

Tag 4 Vincristin 0.5 mg/ m²,

Tag 21 Cisplatin 50.0 mg/ m²,

Nach 1986:

Sechs Chemotherapiezyklen:

Tag 1 Carboplatin 400.0 mg/ m², Bleomycin 30.0 mg

4.2.2 Tele- und Brachytherapie

Für die Teletherapie wurden indirekt ionisierende Strahlen, die aus einem Linearbeschleuniger stammten, verwendet. Die Strahlen wurden in Einzeldosen von 1,8 bis 2,0 Gray (Gy) pro Tag, fünf mal die Woche, vier bis sechs Wochen lang verabreicht.

Bei der HDR-Brachytherapie (High-Dose-Rate-Brachytherapie) wurden Nuklide intrazervikal oder intravaginal eingebracht. Es wurden 3 bis 6 Behandlungen mit Einzeldosen zwischen 4 und 8 Gy durchgeführt (35).

4.2.3 Radiochemotherapie

Die adjuvante Radiochemotherapie setzte sich aus Cisplatin 70mg/ m²/Tag, am Tag 1+22+43+64 (2-h-Infusion) und 5-Flurouracil 1000mg/ m²/Tag am Tag 1-4, 22-25, 43-46 und 64-67, zusammen. Parallel zu den ersten beiden Chemotherapiezyklen wurde eine Radiotherapie verabreicht (36).

5 Fragestellung der Studie

- Wie hoch war das Overall Survival in Abhängigkeit des Lymphknotenbefalls?
- Wie hoch war das Disease Free Survival in Abhängigkeit des Lymphknotenbefalls?
- Wie hoch war die Rezidivrate?
- Wo waren die Rezidive lokalisiert?

6 Material & Methode

6.1 Patientinnen

Zwischen 1985 und 2008 wurden 119 Patientinnen, mit fortgeschrittenem Zervixkarzinom, einer radikalen Hysterektomie mit systematischer, pelviner und paraaortaler Lymphadenektomie (PLA und PALA) unterzogen.

Die Indikation zur PALA war gegeben, falls bei der intraoperativen Gefrierschnittuntersuchung ≥ 2 pelvine Lymphknotenmetastasen nachgewiesen wurden oder einer der Lnn. iliac. communes befallen war. Vor 1990 war die primäre Indikation ein Tumordurchmesser von 4 cm oder ein Stadium \geq II. Patientinnen mit positiven Lymphknoten(LK)erhielten, bei gegebener Tauglichkeit, eine Chemotherapie.

Konnte der Tumor nicht oder nur knapp im Gesunden entfernt werden, wurde eine Tele- und Brachytherapie verabreicht. Nach dem Jahre 2002 wurde als adjuvante Maßnahme die Radiochemotherapie bevorzugt. (siehe 4.2 Adjuvante Therapie) Ausgeschlossen aus der Studie wurden jene Patientinnen, die eine neoadjuvante Chemotherapie erhielten und all jene die eine primäre Radiochemotherapie bekamen.

6.2 Histologie

Alle Lymphknoten (LK) wurden für die endgültige Beurteilung in Serienschnitttechnik in Hämatoxylin-Eosin-Färbung (HE) untersucht.

Die Serienschnitte wurden im Abstand von 200 Mikrometer angelegt.

Histologisch waren die Karzinome in 105 Fällen Plattenepithelkarzinome (88%), in 13 Fällen Adenokarzinome (11%) und in einem Fall ein Adenosquamöses Karzinom (1%). Die Differenzierung war in 11 Fällen Grad 1, in 38 Fällen Grad 2 und in 70 Fällen Grad 3. Das Tumolvolumen, das biomathematisch aus den Großflächen-Serienschnitten des gesamten Tumors, berechnet wurde, lag im Durchschnitt bei 29.3 ccm. Dies entspricht einem durchschnittlichen Tumordurchmesser von 4cm, das sphärische Wachstum bei allen 119 Fällen vorausgesetzt. Siehe Tabelle 1

6.3 Stadien

Die Stadien nach der Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO) waren wie folgt aufgeteilt; 18 Patientinnen hatten ein Stadium Ib (15%), 5 Patientinnen ein Stadium Ib1 (4%), 3 Patientinnen ein Stadium Ib2 (3%), 3 Patientinnen ein Stadium IIa (3%), 87 Patientinnen ein Stadium IIb (73%), 1 Patientin ein Stadium IIIa (1%) und 2 Patientinnen mit einem Stadium IIIb (2%).

Im Jahr 1994 änderte die FIGO die Kriterien der Stadien des Zervixkarzinoms und untergliederte das Stadium Ia und Ib in die Stadien Ia1, Ia2, Ib1 und Ib2. Aus diesem Grund laufen 15% der Patientinnen, die vor 1994 behandelt wurden, unter dem Stadium Ib. Siehe Tabelle 1

6.4 Statistik

Die Statistik wurde mit SPSS berechnet.

Das OS und DFS wurde mit der Kaplan-Meier Methode berechnet und mit Log Rank Tests getestet. Der P-Wert wurde mit 0.05 oder kleiner als signifikant angesehen(37,38).

Das OS wurde vom Datum der OP bis zum Eintritt des Todes, sofern dokumentiert, oder bis zum Datum des letzten Kontaktes berechnet. Das DFS wurde als Zeitraum zwischen OP und Auftreten eines Rezidivs, welches klinisch oder pathologisch detektiert wurde, den Eintritt des Todes, oder bis zum Datum des letzten Kontaktes berechnet.

7 Ergebnisse der Studie

7.1 Lymphknotenmetastasen

Im Durchschnitt wurden den 119 Patientinnen 43.9 pelvine (median 40; 21-82) und 16.9 paraaortale (median 16;3-43)Lymphknoten entfernt. Bei 38 Patientinnen wurden keine LK Metastasen (LKM) gefunden (32%), bei nur 2 Patientinnen konnten parametane LKM nachgewiesen werden (2%).Bei 57 Patientinnen wurden pelvine LKM (48%), bei 22 Patientinnen paraaortale LKM(18%)diagnostiziert. Unter den 22 paraaortal positiven Patientinnen wurden im Median 17,5 LK entfernt, von welchen im Median 2 positiv waren. Die Verteilung auf die Stadien ist in Tabelle 3 ersichtlich.

7.2 Adjuvante Therapie

Von 119 Patientinnen wurden 86 (72%) adjuvant therapiert. Nach der radikalen Hysterektomie mit systematischer PLA und PALA, erhielten 62% der Patientinnen eine Chemotherapie, 9% eine Radiotherapie, 1% Radiochemotherapie. 28% wurden keiner adjuvante Therapie unterzogen. Siehe Tabelle 2

	N / Daten	%
Total	119	100
Alter Mittel (Jahre)	46.9	(24a- 69a)
Tumorvolumen Mittel (ccm)	29.3	(~4cm Ø)
FIGO stage		
Ib	18	15
Ib1	5	4
Ib2	3	3
IIa	3	3
IIb	87	73
IIIa	1	1
IIIb	2	2
Histologie		
Plattenepithelkarzinom	105	88
Adenokarzinom	13	11
Adenosquamöses Karzinom	1	1
Differenzierung		
Grad 1	11	9
Grad 2	38	32
Grad 3	70	59

Tabelle 1

		Paraaortale LK pos.	Pelvine LK pos.	Parametrane LK pos.	N0
Gesamt	N=119	22	57	2	38
keine Adj. Therapie	28%	2	3	-	28
Chemotherapie	62%	19	48	2	5
Radiotherapie	9%	-	6	-	5
Radiochemotherapie	1%	1	-	-	-

Tabelle 2

	Paraaortale LK pos.	Pelvine LK pos.	Parametrane LK pos.	N0
Total				38
N=119	22 (18%)	57 (48%)	2 (2%)	(32%)
FIGO stage				
Ib	4	7	1	6
Ib1	2	3	-	-
Ib2	-	3	-	-
IIa	-	2	-	1
IIb	16	40	1	30
IIIa	-	1	-	-
IIIb	-	1	-	1

Tabelle 3

7.3 Überlebensanalyse

7.3.1 Gesamtüberleben (OS)

Das Gesamtüberleben (OS) war signifikant (Medianes Follow-up: 7,9a; LOG RANK TEST: $P < 0,001$) vom Ausmaß der lymphogenen Metastasierung abhängig. So wiesen die nodal neg. (N0) Patientinnen ein durchschnittliches 5-Jahres OS von 80,4% auf (MEAN OS 18,4 a; Conf. Interval 95%, 15,8-21,1). Das Patientinnenkollektiv deren pelvine LK positiv (PEL META) waren, wies ein 5-yr OS von 63% auf (MEAN 11,6a; Conf. Interval 95%, 9,1-14,2) und von jenen die paraaortale Lymphknotenmetastasen (PALK META) hatten, überlebten 52,4% die folgenden 5 Jahre (MEAN 6,7a; Conf. Interval 95%, 4,1-9,3). Siehe Kaplan-Meier Überlebenskurve OS, sowie Tabelle 4.

7.3.2 Rezidivfreies Überleben (DFS)

Das rezidivfreie Überleben (DFS) war ebenfalls signifikant (Medianes Follow-up: 7,9a; LOG RANK TEST: $P < 0,001$) vom Grad der lymphogenen Metastasierung abhängig. Patientinnen mit dem Status N0 hatten ein 5-yr DFS von 77,8% (MEAN DFS 17,8; Conf. Interval 95%, 14,9-20,6.) Patientinnen mit PEL META hatten ein 5-yr DFS von 60,3% (MEAN DFS 11,1a; Conf. Interval 95%, 8,5-13,7). Waren die PALK betroffen, überlebten 25,4% ohne Rezidiv 5 Jahre (MEAN DFS 4,9a; 2,4-7,4).

Siehe Kaplan-Meier Überlebenskurve DFS, sowie Tabelle 5.

Overall Survival

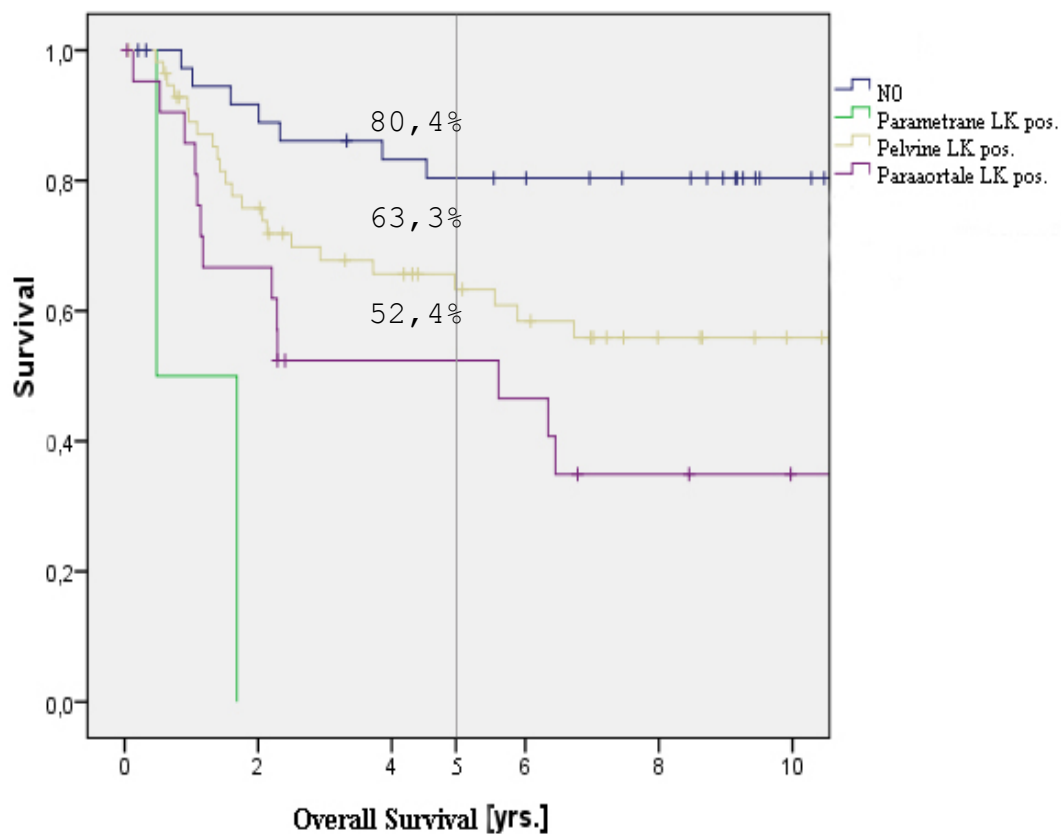


Abb 13: Kaplan-Meier Überlebenskurve OS

LOG RANK TEST: $P < 0,001$

	N	Mean OS	95% Conf. Interval	5-yr OS
NO	38	18,4	15,8-21,1	80,4%
Parametr LK pos.	2	1,1	0-2,2	0%
Pelvine LK pos.	57	11,6	9,1-14,2	63,3%
Paraaort LK pos.	22	6,7	4,1-9,3	52,4%

Tabelle 4

Medines Follow-up: 7,9a; LOG RANK TEST: $P < 0,001$

Disease Free Survival

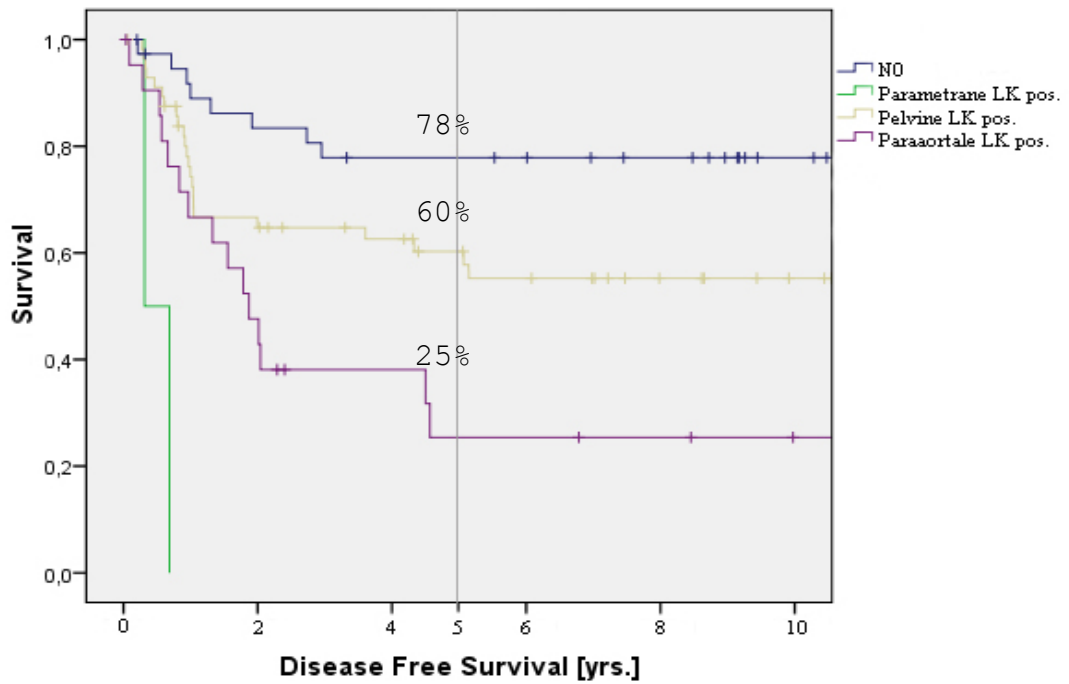


Abb. 14: Kaplan-Meier Überlebenskurve DFS

LOG RANK TEST: $P < 0,001$

	N	Mean OS	95% Conf. Interval	5-yr DFS
NO	38	17,8	14,9-20,6	77,8%
Parametr LK pos.	2	0,5	0,1-0,8	0%
Pelvine LK pos.	57	11,1	8,5-13,7	60,3%
Paraaort LK pos.	22	4,9	2,4-7,4	25,4%

Tabelle 5

Medines Follow-up: 7,9a; LOG RANK TEST: $P < 0,001$

7.3.3 Rezidivrate

Die Rezidivrate lag bei NO Patientinnen bei 22,2% und bei Patientinnen mit PEL META bei 39,7% nach 5 Jahren. War die lymphogene Metastasierung bis in die PALK fortgeschritten, lag die Rezidivrate bei 74,6% nach 5 Jahren.

7.4 Rezidivlokalisierung

7.4.1 Rezidivlokalisierung der 119 Patientinnen.

Von 119 Patientinnen bekamen 49 ein Rezidiv. Am häufigsten traten die Rezidive im Becken (31 Patientinnen) und disseminiert in verschiedenen Organen (9 Patientinnen) auf. Drei Patientinnen bekamen ein Rezidiv in der Leber, 2 Patientinnen in einem Scalenus-LK, 2 Patientinnen in der Lunge, eine Patientin in der Nebenniere und eine Patientin bekam eine Carcinosis peritonei.

Die multilokulären Rezidive waren wie folgt auf die 9 Patientinnen aufgeteilt:

1. Leber und Pankreas
2. Skelettsystem und mediastinaler LK
3. Lunge und Mamma META
4. Becken und Lunge
5. Skelettsystem und Carcinosis meningei
6. Becken und Skelettsystem
7. Carcinosis peritonei und epigastrischer LK
8. Becken , Skelettsystem und Hirn
9. Skelettsystem und supraclaviculärer LK

Die genaue Aufteilung der Rezidivlokalisierung ist anhand des Diagramms 1 ersichtlich.

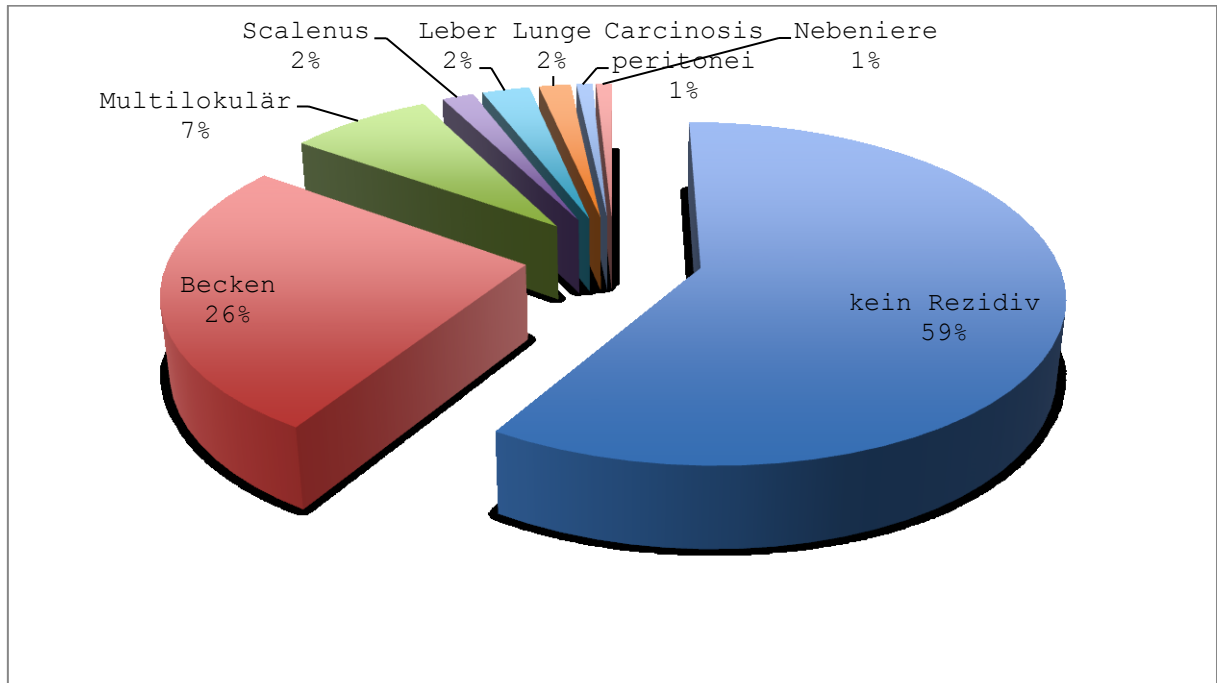


Diagramm 1
Rezidivlokalisierung der 119 Patientinnen

7.4.2 Rezidivlokalisierung der 97 paraaortal negativen Patientinnen

Rezidive fanden sich wie folgt: 24 Fälle eines Rezidivs im Becken, 6 Fälle multilokulärer Rezidive, 2 Rezidive in der Leber sowie jeweils eine Patientin mit Rezidiv in der Lunge bzw. der Nebenniere.

Im zeitlichen Verlauf ist eine Häufung der Rezidive vor allem in den ersten 2 Jahren nach der Operation zu beobachten. In diesen zwei Jahren treten bei 97 paraaortal negativen Patientinnen insgesamt 27 der 34 Rezidive auf. Demzufolge treten 79% der Rezidive, innerhalb der ersten 24 Monate nach der Operation auf.

Der zeitliche Verlauf und die Lokalisation der Rezidive der 97 paraaortal negativen Patientinnen sind im Diagramm 2 ersichtlich.

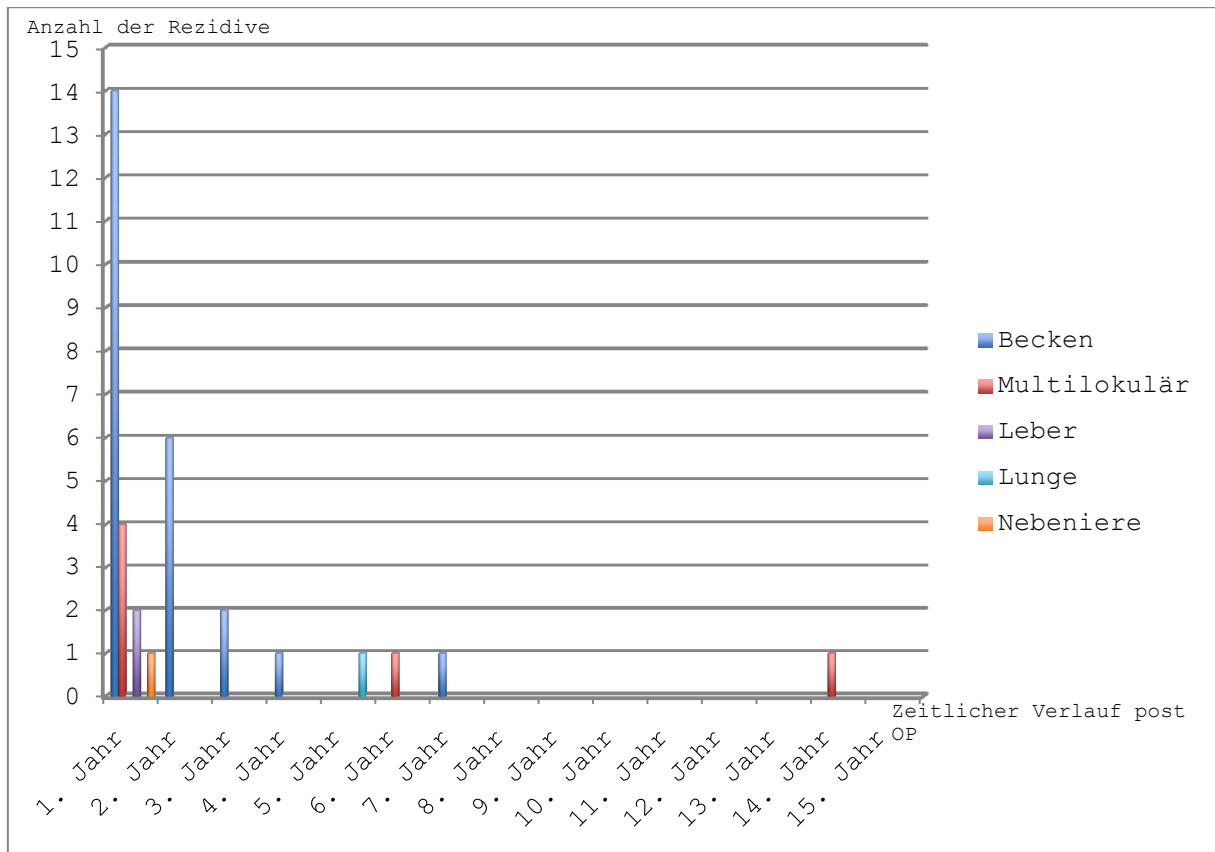


Diagramm 2
34 Rezidive von 97 paraaortal negativen Patientinnen im zeitlichen Verlauf

7.4.3 Rezidivlokalisierung der 22 paraaortal positive Patientinnen

In dieser Gruppe der Patientinnen bekamen 15 ein Rezidiv. Sieben der 15 Rezidive traten im Becken auf, 3 Rezidive waren multilokulär, eines war in einem Scalenus-LK, eines

trat in der Leber auf, ein weiteres trat in der Lunge auf und bei einer Patientin wurde eine Carcinosis peritonei diagnostiziert.

Trotz der bereits weit fortgeschrittenen lymphogenen Metastasierung traten 47% der Rezidive im Becken auf, wenn 15 Fälle 100% darstellen.

Der zeitliche Verlauf und die Lokalisation der Rezidive der 15 paraaortal positiven Patientinnen sind im Diagramm 3 ersichtlich.

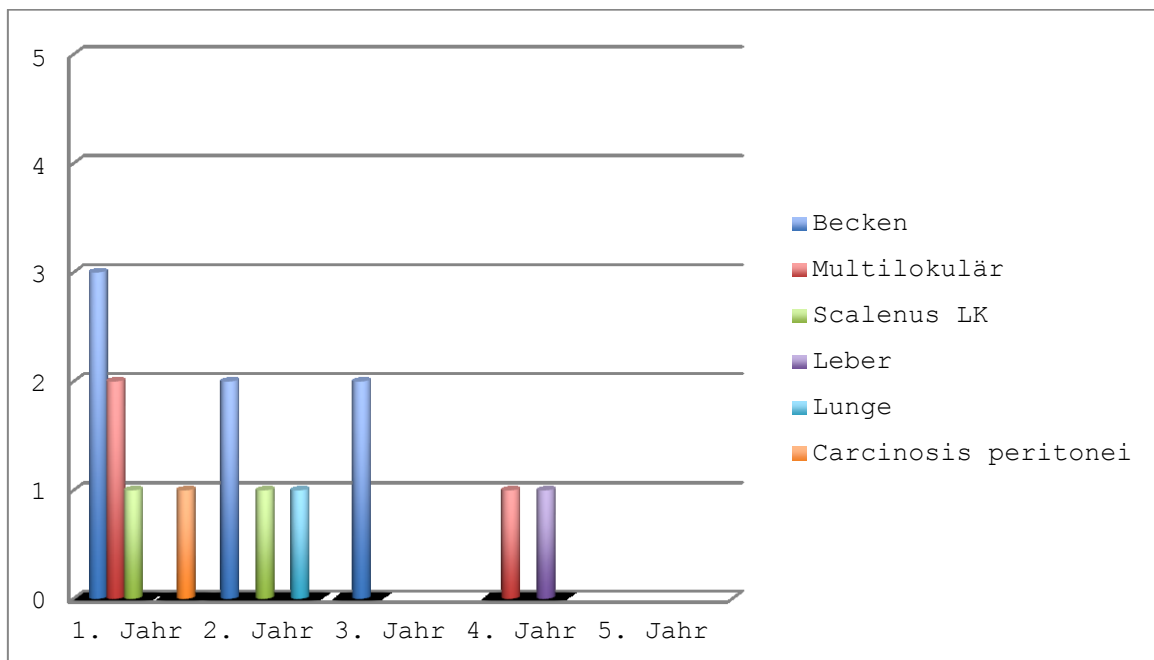


Diagramm 3
15 Rezidive von 22 paraaortal positiven Patientinnen im zeitlichen Verlauf

7.4.4 Rezidivlokalisierung in verschiedenen FIGO Stadien

Da die 15% der Patientinnen vor der Nomenklaturänderung behandelt wurden (siehe 6.3) ist die Rezidivlokalisierung bezogen auf die FIGO Stadien in 2 Gruppen geteilt.

Die erste Gruppe betrifft die Stadien 1b/1b1/1b2, deren Rezidivlokalisierung sich wie folgt aufteilt:

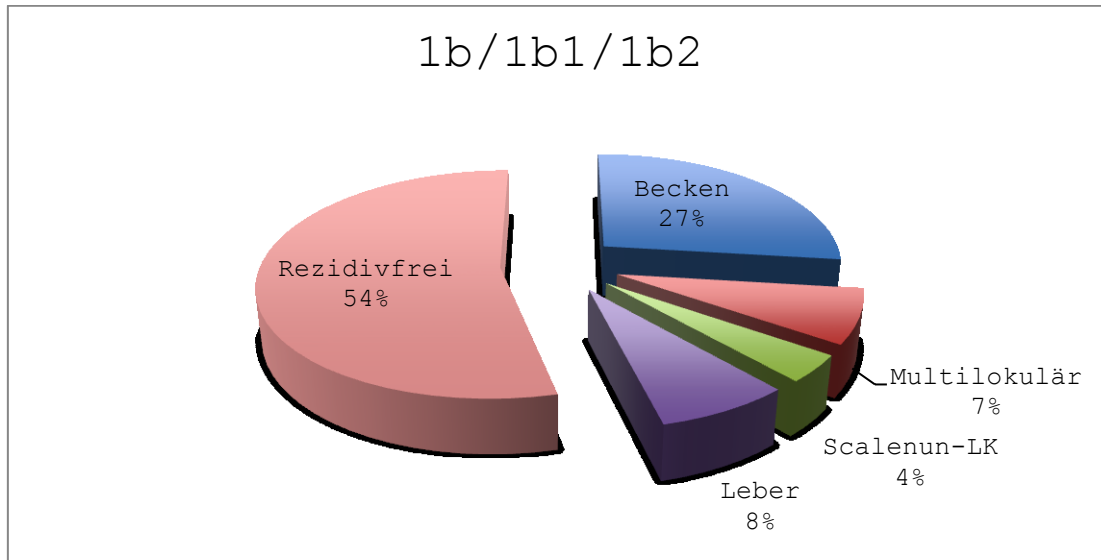


Diagramm 4

Die 2. Gruppe betrifft das FIGO Stadium 2b. Für die Stadien 2a, 3a und 3b wurde kein eigenes Diagramm erstellt, da die Fallzahl zu gering ist.

2b

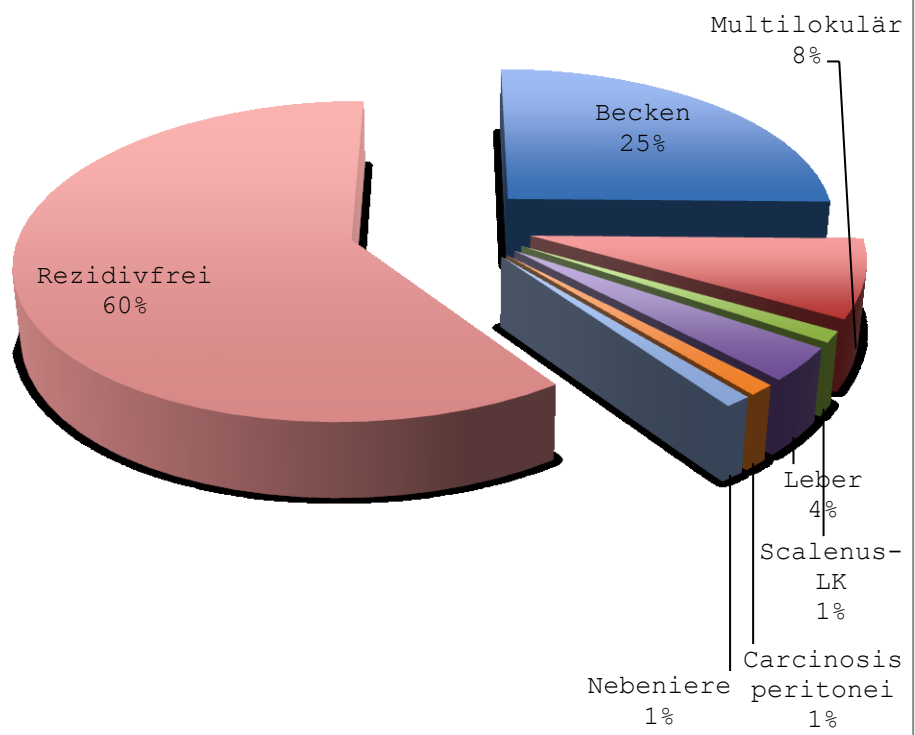


Diagramm 5

8 Diskussion

Das Zervixkarzinom (ZK) ist die tritt häufigste gynäkologische Krebserkrankung. Im Jahre 2008 traten geschätzte 530000 Neuerkrankungen weltweit auf. Es starben ca. 275000 Frauen an dieser Erkrankung(39). In den Industrieländern, ist es ebenso von Bedeutung, wie in Entwicklungsländern, in welchen es die häufigste durch Krebs hervorgerufene Todesursache darstellt (40). In Österreich, liegt die Häufigkeit bei ca. 6/100.000 Frauen im Jahr 2008 (39).

Das ZK ist das einzige gynäkologische Karzinom, dessen Einteilung der Stadien auf Basis der klinischen Untersuchung erfolgt mit Ausnahme des Mikrokarzinoms im Stadium Ia1 und Ia2. Durch diese nicht objektivierbare Untersuchungsmethode ist das Staging vom jeweiligen Untersucher, dessen Erfahrung und die unterschiedliche und subjektive Interpretation der Befunde stark beeinflusst.

Ich darf diesen Umstand durch ein Beispiel kurz erläutern:

Zum Stagen eines ZK von 4cm Durchmesser wird unter Anderem eine rektovaginale Untersuchung durchgeführt. In Klinik A wird dieses 4 cm große Karzinom als FIGO-Stadium Ib1 gewertet. In Klinik B wird dasselbe Karzinom als FIGO-Stadium IIb gewertet, weil der Untersucher, die Untersucherin, möglicherweise verkürzte Parametrien tastet und damit eine Infiltration dieser annimmt.

Auf diese Art kann ein und dasselbe Karzinom unterschiedlich klassifiziert werden. Dies führt zu verschiedenen therapeutischen Maßnahmen.

Beim FIGO-Stadium IB1 wäre eine radikale Hysterektomie mit PLA und möglicherweise PALA indiziert, während beim FIGO-Stadium IIb in den meisten Zentren heute eine primäre Radiochemotherapie durchgeführt wird.

Dadurch sind Daten und Überlebensanalysen nicht mehr miteinander zu vergleichen.

Aus diversen Studie(15,41-46) geht hervor, dass nach erfolgter radikaler Hysterektomie beim ZK FIGO-Stadium IIB bei der anschließenden pathologischen Untersuchung der OP Präparate nur in 21-55% der Fälle eine Infiltration der Parametrien histologisch nachgewiesen werden konnte.

Daraus lässt sich folgern, dass der Irrtum bei der Stadieneinteilung bei 79-45% liegt.

Demzufolge sind klinische Studien und Überlebensstatistiken von Patientinnen im Stadium IIB in 79-45% nicht aussagekräftig.

Eine genau Angabe der präoperativen Tumorgröße wäre auf Grund der Wertigkeit als signifikanter Prognosefaktor ein besserer Parameter zum Vergleich von Daten und Behandlungsergebnissen(8,9).

Die Stadieneinteilung des ZK ist das älteste in der Literatur bekannte Staging von Krebserkrankungen. Es wurden 1928 erstmals verschiedene Stadien der Erkrankung anhand ihrer lokalen Ausdehnung klassifiziert. Seit damals wurden mehrfache Modifikationen vorgenommen. Es ist bis heute die weltweit gültige Methode das ZK zu klassifizieren(47). Ob es sinnvoll ist nach diesem System in westlich Ländern weiterhin die Stadien des ZK einzuteilen, ist fraglich, zumal die klinische Klassifizierung den Lymphknotenstatus, als wesentlichen Prognosefaktor nicht berücksichtigt.

Positive LK, wo und wie viele befallen sind, habe jedoch einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben und das rezidivfreie-Überleben(17,48).

Obwohl das ZK, wie oben erwähnt, ausschließlich laut FIGO-Klassifikation gestaged wird, ist der Vergleich mit der TNM-Klassifikation interessant, in dem das ZK mit einer Lymphknotenmetastase automatisch als Stadium IIIb klassifiziert wird. Jeder Fall mit einer paraaortalen

Metastase, die nach TNM-Einteilung als Fernmetastase eingestuft wird, ist als Stadium IVb zu beurteilen(13,25). Wenn man demzufolge Überlebensstatistiken von Pathologen, die nach dem TNM-System klassifizieren, heranzieht, können diese mit Überlebensstatistiken nach dem FIGO Systems nicht verglichen werden.

Die Ergebnisse der TNM und FIGO-Klassifikation sind demnach nur vergleichbar wenn keine LK-META vorliegen.

Diese Einteilung und vor allem die Prognose widerspricht den Studien von Burghardt et al. in welchen unabhängig von der Lokalisation der positiven Lymphknoten, das 5-Jahren-Gesamtüberleben bei keiner, einer , 2-3 oder mehr als 4 Lymphknoten angibt. Das 5-Jahr-OS ist 89,3%,69,8%,62,1% und 36,9%(48).

Trotzdem spiegelt die Wertigkeit der Lymphknotenmetastasen in der TNM-Klassifikation, die prognostische Relevanz dieser wider.

LK-META sind einer der wichtigsten prognostischen Parameter beim ZK(17). Sie gehören zu den bedeutendsten Einflussgrößen, die zu einem Therapieversagen führen können(49) und zählen zu den Haupteinflussfaktoren für Lokalrezidive, Fernmetastasen und das krankheitsspezifische Überleben(50).

Es stellt sich daher die Frage ob ein chirurgisches oder radiologisches Staging, bei welchem die Lymphknoten beurteilt werden können, in westlichen Ländern nicht die besser geeignete Methode wäre, um das Stadium und die nachfolgende Therapie festzulegen.

Da bildgebende Verfahren wie die Computertomographie (CT) oder die Magnetresonanztomographie (MRT) in einem hohen Prozentsatz (20-50%)beim Aufsuchen von makroskopischen LK-META und bei nahezu allen mikroskopischen LK-META versagen, sind diese in Anbetracht ihrer schlechten Sensitivität, Spezifität und ihrer hohen Kosten zur Diagnose von LK-META

bis heute keine optimale Methode(51-55). Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und PET- CT als funktionelle Untersuchungsmethode ergibt beim Aufsuchen von PALK-META bessere Ergebnisse, obwohl auch bei diesen Verfahren die Sensitivität nur zwischen 38 und 86% liegt(53,56-60).

Das chirurgisches Staging scheint dem radiologischen und dem klinischen Staging nicht nur im Klassifizieren der Stadien und Auffinden von LK-METAs überlegen zu sein, sondern könnte dadurch auch einen Überlebensvorteil mit sich bringen.

Gold et al. berichtet in einer retrospektiven Analyse von randomisierten Studien über ein signifikant besseres OS und Progression Free Survival (PFS) bei Patientinnen, die chirurgisch (S-Gruppe) vs. radiologisch (R-Gruppe) gestaged wurden.

Die S-Gruppe wurde zu Staging-Zwecken laparoskopisch paraaortal lymphadenektomiert, die R-Gruppe wurde nicht lymphadenektomiert. Beide Gruppen wurden mit einer primären Radiochemotherapie behandelt(26).

In dieser Studie wurde die chirurgisch gestagte und die radiologisch gestagete Patientinnengruppe, gleich therapiert.

Die S- Gruppe wies jedoch schlechtere prognostische Faktoren, wie höhere Stadien, größere Primärtumoren, häufigere bilaterale Infiltration der Parametrien auf. Trotz der negativen Selektion der Patientinnen in die S-Gruppe, scheint die paraaortale Lymphadenektomie, als Stagingmethode, zu einem Überlebensvorteil zu führen.

Auch in unserer Studie hat die paraaortale Lymphadenektomie als therapeutische Prozedur mit adjuvanter Therapie bei 22% Ib-Stadien und 73% IIb-Stadien das OS und DFS verlängert und verbessert. Es überlebten 52,4% der paraaortal positiven Patientinnen 5 Jahre (OS) und 25,4% überlebte 5 Jahre ohne das Auftreten eines Rezidivs (DFS). Der Median des Follow-ups lag bei 6,7 Jahren. Im Vergleich berichteten Morice et

al. über 421 Patientinnen, welche zu 71% dem Stadium Ib und 23% I Ib (6%IIa) angehörten. Sie wurden mit radikaler Hysterektomie, systematischer pelviner und paraaortaler Lymphadenektomie und adjuvanter Radiotherapie behandelt. Nodal positive Patientinnen bekamen adjuvant zusätzlich eine Chemotherapie. Das 3-yr-OS betrug in dieser Studie 35%(61). Cunningham et al. berichtet über 415 Patientinnen, welche zu 95% dem Stadium Ib und zu 5% ein Stadium IIA angehörten.

Die Patientinnen wurden einer paraaortalen Sampling-Lymphadenektomie unterzogen und falls eine paraaortale Metastase gefunden wurde, ist die OP abgebrochen und die Therapie mit einer Extended-field Radiotherapie fortgesetzt worden. Das 5-yr-OS betrug in dieser Studie nur 48%(62). Podczaski et al. hatten mit derselben Therapie wie Cunningham et al., jedoch bei höheren Stadien(Ib-IIIb,) ein 5yr-OS von 31%(63). Sakuragi N. et all. hatten trotz radikaler Hysterektomie mit systematischer pelviner und paraaortaler Lymphadenektomie und anschließender Radiotherapie der paraaortalen Region oder adjuvanter Chemotherapie ein 5-yr-OS von 25%(17).

Wenn die Therapie nur auf das Becken beschränkt wird, in Form einer radikalen Hysterektomie oder einer primären Radiotherapie, überleben nach der Studie von Terada K.Y. et al. lediglich 14% der PAL positiven Patientinnen 5 Jahre(64).

Offensichtlich hat die paraaortale Lymphadenektomie einen positiven Effekt auf das OS.

Achtundsechzig Prozent aller Patientinnen, in der von uns durchgeführten Studie, hatten LK-META, 18% aller Patientinnen paraaortale LK-META. Vergleichbare Probandinnen mit ähnlicher Tumorgröße, vergleichbaren Stadien und lymphogener Metastasierung mit besseren Überlebensergebnissen wurden bei der Literaturrecherche nicht gefunden. Die meisten Studien beziehen die

Überlebensergebnisse auf die Stadien und weniger auf den genauen Lymphknotenstatus und erschweren dadurch den Vergleich.

Die Behandlungsmethode in der von uns durchgeführten Studie brachte einen relativ hohen Anteil an Lokalrezidiven mit sich. Insgesamt waren 63% der 49 Rezidive im Becken lokalisiert. Es ist bekannt, dass Lokalrezidive signifikant mit dem Auftreten von Fernmetastasen zusammenhängen und dadurch einen entscheidenden prognostischen Faktor darstellen(65,66). Dennoch sei an dieser Stelle angemerkt, dass Patientinnen von der besten „pelvic control“ mit schlechterem OS und DFS gewiss wenig profitieren.

Der Grund für die relativ hohe Rate an Lokalrezidiven, könnte die adjuvante Behandlung unsere Patientinnen sein, denn 62% erhielten eine Chemotherapie im Vergleich zu 9% die nachbestrahlt wurden. In 28% wurde keine Nachbehandlung verabreicht (siehe Tabelle 2). Eine weitere Erklärung für die erhöhte Rate an Lokalrezidiven können die Erkenntnisse der embryonalen Entwicklung des Beckenbindegewebes und des damit verbundenen Lymphabflusssysteme ergeben.

Nach den anatomischen Studien von Fritsch et al., soll das laterale Parametrium, welches durch namhafte Anatomen wie Corning, Hafferl, Thiel, Luschka, Richter, Pernkopf oder Gynäkologen wie Amreich beschrieben wurde, nicht existieren. Durch die Verfolgung der embryonalen Entwicklung des Beckenbindegewebes, die Untersuchungen an plastinierten Schnitten von Feten, Kleinkindern und Erwachsenen, sowie durch die CT und MR Untersuchungen konnte dies nachgewiesen werden(67,68).

Auf Basis dieser Studien entwickelte Höckel et al. die Totale Mesometriale Resektion des Uterus (TMMR). Dieses Verfahren setzt sich zum Ziel sämtliches Mesenchym, welches aus dem Müller'schen Gängen entstanden ist und damit sämtliches Lymphabflussgebiet zu entfernen. Sie konnten ein

ausgezeichnetes OS und DFS beim ZK FIGO Stadium Ib, IIa und selektionierten Fällen des Stadiums IIb erzielen. Bei 212 Patientinnen wurden nur 5 Lokalrezidive beobachtet. Keine Patientin erhielt eine adjuvante Radiotherapie(69).

Es wäre demzufolge möglich, dass Teile des Beckenbindegewebes bei der radikalen Hysterektomie nach Wertheim nicht erfasst und damit nicht reseziert werden.

Eine weitere Therapie Option wäre die primäre Radiochemotherapie (RCT), welche in den meisten gynäkologischen Zentren die Therapie der Wahl beim fortgeschrittenen ZK darstellt.

In mehreren randomisierten Studien wurde bewiesen, dass die Radiochemotherapie ein signifikant besseres OS und DFS im Gegensatz zur alleinigen Radiotherapie hat. Dennoch waren in sämtlichen auf Platin basierenden, randomisierten Studien, welche die Überlegenheit der RCT bestätigten, alle Patientinnen mit paraaortalen LK-META ausgeschlossen(70-76). Peters et al. schließt diese nicht explizit aus, es geht jedoch aus der Studie hervor, dass lediglich 3% der insgesamt 127 Patientinnen im Radiochemotherapie-Arm positive iliacal comm. LK hatten. Ist die iliacal comm. LK-Gruppe positiv sind bei diesen Patientinnen nach Fujimoto et al. in bis zu 55% paraaortale LK-META zu finden(77). Hieraus könnte man schließen, dass lediglich ein kleiner Prozentsatz, maximal eine Patientin der 127 Patientinnen paraaortal positive Knoten hatte.

Es ist somit ungewiss, ob eine RCT die adäquate Therapieoption beim paraaortal metastasierten ZK ist(78).

Vielmehr weisen einzelne Studien darauf hin, dass die RCT nicht nur eine suboptimale Therapie für das paraaortal positive ZK darstellt, sondern auch für pelvin metastasierte. Houvenaegel et al. berichten in Ihrer Studie über 113 Patientinnen die mit RCT und adjuvanter radikaler Hysterektomie (RHE) mit pelviner und paraaortaler

Lymphadenektomie therapiert wurden. Nach erfolgter RCT waren 16% der pelvinen LK positiv(79). Classe et al. berichten über 41% positive LK nach Radiochemotherapie, Brachytherapie und RHE mit PLA und PALA(80).

Der prognostische Einfluss von LK-META auf den Therapieerfolg der RCT wird in der Studie von Ferrandina et al. wiedergespiegelt. In dieser Studie haben nodal negative Patientinnen ein 2-yr-OS von 90% und die nodal positiven ein 2-yr-OS von 24% nach neoadjuvanter RCT(81).

In diesem Zusammenhang sei auch erwähnt, dass in den randomisierten Studien, welche die Überlegenheit der RCT speziell in den Stadien II bis IV gegenüber anderen Therapiemethoden aufzeigten, zu einem Großteil nodal negative Patientinnen behandelt wurden.

Diese Studien, die die RCT zum Goldstandard erhoben, weisen ein selektioniertes, paraaortal negatives Patientengut auf. Whitney et al. berichtet über 177 Patientinnen mit ZK FIGO-Stadium IIb-IVa von welchen lediglich 15,8% pelvin positive LKs hatte(70). In der Studie von Morris et al. wird man über 195 Patientinnen mit ZK FIGO-Stadium Ib-IVa informiert, welche zu 25% pelvin positive LK hatten(72). Rose et al. berichtet in drei verschiedenen RCT- Armen über insgesamt 526 Patientinnen mit ZK FIGO-Stadium IIb,III und IVb in den drei Armen hatten 12,5%;12,1%;16,4% pelvin positive Knoten(75). Keys et al. berichtet über 183 Patientinnen mit ZK FIGO-Stadium Ib. Jegliche Lymphknotenbefall führte in dieser Studie zum Ausschluss der Patientin(74).

Im Vergleich hatten in der von uns durchgeführten Studie 68% der Patientinnen Lymphknotenmetastasen.

Die RCT ist zur Zeit der Goldstandard in der Behandlung des lokal fortgeschrittenen ZK. Wie gut diese Therapie beim lymphogen Metastasierten ZK ist und ob eine RHE und adjuvante Chemotherapie in diesem ausgewählten Patientengut

besser wäre muss durch randomisierte multizentrische Studien erforscht werden.

9 Schlussfolgerung

Es konnte in dieser Studie belegt werden, dass das OS und DFS von Patientinnen mit fortgeschrittenem Zervixkarzinom signifikant mit der lymphogenen Metastasierung und ihrem Ausmaß zusammenhängt. Patientinnen ohne LK META (N0), mit pelvinen Metastasen (PEL META) und PALK META hatten ein 5-Jahres-Gesamtüberleben (5-yr OS) von 80,4%; 63%; 52,4%. Das Rezidivfreie Überleben nach 5 Jahren (5-yr DFS) lag bei 77,8%; 60,3%; 25,4%.

Das Auftreten von Rezidiven lag mit N0 bei 22,2%; mit PEL META bei 39,7% und mit PALK META 74,6%. Die Lokalisation der Rezidive schien nicht unmittelbar mit dem Ausmaß der lymphogenen Metastasierung zusammen zu hängen.

Alle 22 Patientinnen mit PALK META, bis auf eine, hatten auch PEL META META. Unter diesen 22 Fällen traten alle 15 Rezidive innerhalb der ersten 4 Jahre post OP auf. Unter 34 Patientinnen die keine PALK META hatten, jedoch trotzdem ein Rezidiv bekamen, traten 3 Rezidive nach 5 Jahre post OP auf. Ein Rezidiv im 6. Jahr, 1 Rezidiv im 7. Jahr und ein Rezidiv im 14. Jahr post OP.

Ein chirurgisches Staging, welches den Lymphknotenstatus berücksichtigt, wäre in Hinblick auf die optimale Therapieplanung von großem Vorteil.

Die paraaortale Lymphadenektomie, als therapeutische Prozedur und als Stagingverfahren, scheint einen lebensverlängernden und kurativen Effekt, speziell beim bereits lymphogen metastasierten ZK, zu haben.

Auf Grund von unzureichenden Daten des Effekts der Radiochemotherapie auf das Überleben von Patientinnen mit nodal positivem ZK, könnte in diesen Fällen die radikale Hysterektomie nach Wertheim oder die TMMR mit anschließender paraaortaler Lymphadenektomie die Therapie der Wahl sein. Um die Überlegenheit dieses Verfahrens eindeutig zu beweisen, müssten groß angelegte, randomisierte, multizentrische Studien durchgeführt werden.

10 Literaturverzeichnis

1. File:Illu lymph chain10.jpg.
<http://commons.wikimedia.org/w/index.php?search=lymph+chain&title=Special:Search>
2. File:Illu lymph chain11.jpg [Internet]. [cited 2012 Jun 27]. Available from:
<http://commons.wikimedia.org/w/index.php?search=lymph+chain&title=Special:Search>
3. File:Illu lymph chain07.jpg.
<http://commons.wikimedia.org/w/index.php?search=lymph+chain&title=Special:Search>
4. Reiffenstuhl G. Das Lymphsystem des weiblichen Genitale: mit 70 Abbildungen. Urban & Schwarzenberg; 1957.
5. Reiffenstuhl G. Das Lymphknotenproblem beim Carcinoma colli uteri und die Lymphirradiatio pelvis: Direkte Bestrahlung des Beckenlymphsystems mit Isotopen. Urban u. Schwarzenberg; 1967.
6. Panici PB, Scambia G, Baiocchi G, Matonti G, Capelli a, Mancuso S. Anatomical study of para-aortic and pelvic lymph nodes in gynecologic malignancies. [Internet]. Obstetrics and gynecology. 1992. p. 498-502.
7. Böcker W, Denk H, Heitz P, Moch H. Pathologie. 4th ed. München: Urban und Fischer Verlag; 2008. p. 954-63.
8. Burghardt E, Girardi F. Local Spread. In: Burghardt E, Webb MJ, Monaghan JM, Kindermann G, editors. Surgical Gynecologic Oncology. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 1993. p. 203-11.
9. Winter R, Haas J, Reich O, Koemetter R, Tamussino K, Lahousen M, et al. Parametrial spread of cervical cancer in patients with negative pelvic lymph nodes. Gynecologic oncology [Internet]. 2002 Feb [cited 2012 Feb 28];84(2):252-7.
10. Burghardt E, Pickel H, others. Local spread and lymph node involvement in cervical cancer. Obstetrics and gynecology. 1978;52(2):138.
11. Piver MS, Chung WS, others. Prognostic significance of cervical lesion size and pelvic node metastases in cervical carcinoma. Obstetrics and gynecology. 1975;46(5):507.
12. Winter R. Gynecologic malignancies: pattern of spread. CME Journal of Gynecologic Oncology. 2000;5(32):100-6.
13. Horn L-C, Schierle K, Schmidt D, Ulrich U, Liebmann A, Wittekind C. Current TNM/FIGO classification for cervical and endometrial cancer as well as malignant mixed müllerian tumors. Facts and background. Der Pathologe [Internet]. 2011 May [cited 2012 Jun 27];32(3):239-43.

14. Delgado G, Bundy B, Zaino R, Sevin BU, Creasman WT, Major F. Prospective surgical-pathological study of disease-free interval in patients with stage IB squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecologic oncology*. Elsevier; 1990;38(3):352-7.
15. Burghardt E, Pickel H, Haas J, Lahousen M. Prognostic factors and operative treatment of stages IB to IIB cervical cancer. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1987;156:988-96.
16. Reich O, Winter R, Pickel H, Tamussino K, Haas J, Petru E. Does the size of pelvic lymph nodes predict metastatic involvement in patients with endometrial cancer? *International Journal of Gynecological Cancer* [Internet]. Wiley Online Library; 1996 [cited 2012 Feb 22];6(6):445-7.
17. Sakuragi N, Satoh C, Takeda N, Hareyama H, Takeda M, Yamamoto R, et al. Incidence and distribution pattern of pelvic and paraaortic lymph node metastasis in patients with Stages IB, IIA, and IIB cervical carcinoma treated with radical hysterectomy. *Cancer* [Internet]. 1999 Apr 1;85(7):1547-54.
18. Hatch KD, Fu YS. Cervical and vaginal cancer. *Novak's Textbook of Gynecology*, ed. 1996;12:1111-53.
19. 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 gynaecology*. 1988;2(4):913.
20. Alvarez RD, Soong SJ, Kinney WK, Reid GC, Schray MF, Podratz KC, et al. Identification of prognostic factors and risk groups in patients found to have nodal metastasis at the time of radical hysterectomy for early-stage squamous carcinoma of the cervix. *Gynecologic oncology*. Elsevier; 1989;35(2):130-5.
21. Bader A a, Winter R, Haas J, Tamussino KF. Where to look for the sentinel lymph node in cervical cancer. *American journal of obstetrics and gynecology* [Internet]. 2007 Dec [cited 2012 Jun 26];197(6):678.e1-7.
22. Benedetti-Panici P, Maneschi F, Scambia G, Greggi S, Cuttillo G, D'Andrea G, et al. Lymphatic spread of cervical cancer: an anatomical and pathological study based on 225 radical hysterectomies with systematic pelvic and aortic lymphadenectomy. *Gynecologic oncology* [Internet]. 1996 Jul;62(1):19-24.
23. Winter R, Petru E, Haas J. Pelvic and paraaortic lymphadenectomy in cervical cancer. *Bailliere's Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 1988;2(4):857.
24. Burghardt E, Winter R, Tamussino K, Pickel H, Lahousen M, Haas J, et al. Diagnosis and surgical treatment of

- cervical cancer. Critical reviews in oncology/hematology. 1994;17(3):181.
25. Sobn LH, Gospodaeowicz MK, Wittekind C, editors. TNM classification of malignant tumours [Internet]. 7th ed. John Wiley & Sons; 2009 [cited 2012 Apr 7]. p. 206-11.
 26. Gold M a, Tian C, Whitney CW, Rose PG, Lanciano R. Surgical versus radiographic determination of para-aortic lymph node metastases before chemoradiation for locally advanced cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. Cancer [Internet]. 2008 May 1 [cited 2011 Aug 16];112(9):1954-63.
 27. Morice P, Haie-Meder C, Rey A, Pautier P, Lhommé C, Gerbaulet A, et al. Radiotherapy and radical surgery for treatment of patients with bulky stage IB and II cervical carcinoma. International Journal of Gynecological Cancer. Wiley Online Library; 2000;10(3):239-46.
 28. Altintas A, Vardar MA, Evrücke C, Aridogan N. Is it essential to perform complete paraaortic lymph node dissection if no metastases have been shown in the lower part of the aorta? European journal of gynaecological oncology. 1995;16(2):120.
 29. Kupets R, Thomas GM, Covens A. Is There a Role for Pelvic Lymph Node Debulking in Advanced Cervical Cancer? Gynecologic Oncology [Internet]. 2002 Nov [cited 2012 Aug 3];87(2):163-70.
 30. Wertheim E. The extended abdominal operation for carcinoma uteri: based on 500 operated cases (Gradd H transl.). Am J Obstet Gynecol Dis Women Child. 1912;66:169-232.
 31. Winter R. Cervical Cancer. In: Burghardt E, Webb MJ, Monaghan JM, Kindermann G, editors. Surgical Gynecologic Oncology. 1st ed. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 1993. p. 281-90.
 32. Winter R, Bader A, Schwager G. Radical Abdominal Hysterectomy and Systematic Pelvic Lymphadenectomy: The Graz Method. In: Vergote I, Devi UK, editors. Atlas of Gynaecological cancer Surgery. 1st ed. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers; 2009. p. 89-97.
 33. Hafferl A. Lehrbuch der topographischen Anatomie. 3rd ed. Thiel W, editor. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag; 1969.
 34. Lahousen M. Cervical Cancer. In: Burghardt E, editor. Surgical Gynecologic Oncology. 1st ed. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 1993. p. 299-302.
 35. Winter R, Pickel H, Kapp KS. Präneoplasien und Neoplasien der Cervix uteri. In: Bender HG, editor. Klinik der Fraeunheilkund u. Geburtshilfe / Band11 Spezielle gynäkologische gynäkologische Onkologie. 4th ed. München, Jena: Urban und Fischer Verlag; 2001. p. 100-45.

36. Petru E, Kapp K, Reich O, Winter R. Maligne Tumoren der Cervix uteri. In: Petru E, Jonat W, Fink W, Köchli O, editors. Praxisbuch Gynäkologische Onkologie [Internet]. 3rd ed. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag; 2011 [cited 2012 Mar 7]. p. 93.
37. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. Journal of the American statistical association. JSTOR; 1958;457-81.
38. Mantel N, others. Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. Cancer chemotherapy reports. Part 1. 1966;50(3):163.
39. Ferlay J, Shin H, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin D. GLOBOCAN 2008 v1.2 [Internet]. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010 [cited 2012 Mar 11].
40. Mohar A, Frias-Mendivil M. Epidemiology of cervical cancer. Cancer Investigastion. 2000;18(6):584-90.
41. Matsuyama T, Inoue I, Tsukamoto N, Kashimura M, Kamura T, Saito T, et al. Stage Ib, IIa, and IIb cervix cancer, postsurgical staging, and prognosis. Cancer. 1984 Dec 15;54(12):3072-7.
42. Inoue T, Okumura M. Prognostic Significance of Parametrial Extension in Patients With Cervical Carcinoma Stages 1B, IIA, and IIB. A study of 628 cases treated by radical hysterectomy and lymphadenectomy with or without postoperative irradiation. Cancer. 1984;54:1714-9.
43. Inoue T, Okumura M. The prognostic significance of number of positive nodes in cervical carcinoma stages IB, IIA, IIB. Cancer. 1990;65:1923-7.
44. Girardi F, Lichtenegger W, Tamussino K, Haas J. The importance of parametrial lymph nodes in the treatment of cervical cancer. Gynecologic Oncology. 1989;34(34):206-11.
45. Kamura T, Tsukamoto N, N T, Kaku T, Saito T, To N, et al. Histopathologic prognostic factors in stage IIB cervical carcinoma treated with radical hysterectomy and pelvic-node dissection - an analysis with mathematical statistics. International journal of gynecological cancer. 1993;3:219-25.
46. Kawagoe T, Kashimura M, Matsuura Y, Sugihara K, Toki N, Aoki T. Clinical significance of tumor size in stage IB and II carcinoma of the uterine cervix. International journal of gynecological cancer: official journal of the International Gynecological Cancer Society [Internet]. 1999 Sep;9(5):421-6.
47. Pecorelli S, Zigliani L, Odicino F. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix. International Journal of Gynecology and Obstetrics. 2009;105(2):107-8.

48. Burghardt E. Criteria of Spread. In: Burghardt E, Webb MJ, Monaghan JM, Kindermann G, editors. Surgical Gynecologic Oncology. Stuttgart, New York: Thieme; 1993. p. 316-20.
49. Goff B a, Muntz HG, Paley PJ, Tamimi HK, Koh WJ, Greer BE. Impact of surgical staging in women with locally advanced cervical cancer. Gynecologic oncology [Internet]. 1999 Sep;74(3):436-42.
50. Munkarah a. R. The Benefit of Lymph Node Debulking in Metastatic Cervical Cancer: A Research Bias or an Actual Effect? Gynecologic Oncology [Internet]. 2002 Nov [cited 2012 Mar 23];87(2):161-2.
51. Chung HH, Lee S, Sim J-S, Kim J-Y, Seo SS, Park S-Y, et al. Pretreatment laparoscopic surgical staging in locally advanced cervical cancer: preliminary results in Korea. Gynecologic oncology [Internet]. 2005 May [cited 2012 Mar 22];97(2):468-75.
52. Odunsi K, Lele S, Ghamande S. The impact of pre-therapy extraperitoneal surgical staging on the evaluation and treatment of patients with locally advanced cervical cancer. European journal of gynaecological oncology [Internet]. 2001 [cited 2012 Mar 22];22:325-30.
53. Choi HJ, Roh JW, Seo S-S, Lee S, Kim J-Y, Kim S-K, et al. Comparison of the accuracy of magnetic resonance imaging and positron emission tomography/computed tomography in the presurgical detection of lymph node metastases in patients with uterine cervical carcinoma: a prospective study. Cancer [Internet]. 2006 Feb 15 [cited 2012 Mar 22];106(4):914-22.
54. Malur S, Krause N, Köhler C, Schneider a. Sentinel lymph node detection in patients with cervical cancer. Gynecologic oncology [Internet]. 2001 Feb [cited 2012 Mar 22];80(2):254-7.
55. Chu KK, Chang SD, Chen FP, Soong YK. Laparoscopic surgical staging in cervical cancer--preliminary experience among Chinese. Gynecologic oncology [Internet]. 1997 Jan;64(1):49-53.
56. Rose PG, Adler LP, Rodriguez M, Faulhaber PF, Abdul-Karim FW, Miraldi F. Positron emission tomography for evaluating para-aortic nodal metastasis in locally advanced cervical cancer before surgical staging: a surgicopathologic study. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology [Internet]. 1999 Jan;17(1):41-5.

57. Yeh L-S, Hung Y-C, Shen Y-Y, Kao C-H, Lin C-C, Lee C-C. Detecting para-aortic lymph nodal metastasis by positron emission tomography of 18F-fluorodeoxyglucose in advanced cervical cancer with negative magnetic resonance imaging findings. *Oncology reports* [Internet]. 2002;9(6):1289-92.
58. Narayan K, Hicks RJ, Jobling T, Bernshaw D, McKenzie AF. A comparison of MRI and PET scanning in surgically staged loco-regionally advanced cervical cancer: Potential impact on treatment. *International Journal of Gynecological Cancer*. Wiley Online Library; 2001;11(4):263-71.
59. Lin W. C, Hung YC, Yeh LS, Kao CH, Yen RF, Shen YY. Usefulness of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography to detect para-aortic lymph nodal metastasis in advanced cervical cancer with negative computed tomography findings. *Gynecologic Oncology* [Internet]. 2003 Apr [cited 2012 Mar 22];89(1):73-6.
60. Roh J-W, Seo SS, Lee S, Kang KW, Kim S-K, Sim JS, et al. Role of positron emission tomography in pretreatment lymph node staging of uterine cervical cancer: a prospective surgicopathologic correlation study. *European journal of cancer (Oxford, England: 1990)* [Internet]. 2005 Sep [cited 2012 Mar 22];41(14):2086-92.
61. Morice P, Castaigne D, Pautier P, Rey a, Haie-Meder C, Leblanc M, et al. Interest of pelvic and paraaortic lymphadenectomy in patients with stage IB and II cervical carcinoma. *Gynecologic oncology* [Internet]. 1999 Apr;73(1):106-10.
62. Cunningham MJ, Dunton CJ, Corn B, Noumoff J, Morgan M a, King S a, et al. Extended-field radiation therapy in early-stage cervical carcinoma: survival and complications. *Gynecologic oncology* [Internet]. 1991 Oct;43(1):51-4.
63. Podczaski E, Stryker J a, Kaminski P, Ndubisi B, Larson J, DeGeest K, et al. Extended-field radiation therapy for carcinoma of the cervix. *Cancer* [Internet]. 1990 Jul 15;66(2):251-8.
64. Terada KY, Morley GW, Roberts JA. Stage IB carcinoma of the cervix with lymph node metastases. *Gynecologic oncology*. Elsevier; 1988;31(3):389-95.
65. Fagundes H, Perez CA, Grigsby PW, Lockett MA. Distant metastases after irradiation alone in carcinoma of the uterine cervix. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. Elsevier; 1992;24(2):197-204.

66. Perez CA, Kuske RR, Camel HM, Galakatos AE, Hederman MA, Kao MS, et al. Analysis of pelvic tumor control and impact on survival in carcinoma of the uterine cervix treated with radiation therapy alone. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. Elsevier; 1988;14(4):613-21.
67. Fritsch H. The connective tissue sheath of uterus and vagina in the human female fetus. *Annals of Anatomy-Anatomischer Anzeiger*. Elsevier; 1992;174(3):261-6.
68. Fritsch H, Hötzing H. Tomographical anatomy of the pelvis, visceral pelvic connective tissue, and its compartments. *Clinical Anatomy*. Wiley Online Library; 1995;8(1):17-24.
69. Höckel M, Horn L-C, Manthey N, Braumann U-D, Wolf U, Teichmann G, et al. Resection of the embryologically defined uterovaginal (Müllerian) compartment and pelvic control in patients with cervical cancer: a prospective analysis. *The lancet oncology* [Internet]. Elsevier Ltd; 2009 Jul [cited 2012 Apr 4];10(7):683-92.
70. Whitney CW, Sause W, Bundy BN, Malfetano JH, Hannigan EV, Fowler WC, et al. Randomized Comparison of Fluorouracil Plus Cisplatin Versus Hydroxyurea as an Adjunct to Radiation Therapy in Stage IIB-IVA Carcinoma of the Cervix With Negative Para-Aortic Lymph Nodes: A Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group Study. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. American Society of Clinical Oncology; 1999 Aug [cited 2011 Aug 21];17(5):1339.
71. Tseng CJ, Chang CT, Lai CH, Soong YK, Hong JH, Tang SG, et al. A randomized trial of concurrent chemoradiotherapy versus radiotherapy in advanced carcinoma of the uterine cervix. *Gynecologic oncology*. 1997 Sep;66:52-8.
72. Morris M, Eifel P, Lu J, Grigsby P. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvi and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *New England Journal* [Internet]. 1999 [cited 2011 Aug 17];3(4):345-7.
73. Peters W a, Liu PY, Barrett RJ, Stock RJ, Monk BJ, Berek JS, et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* [Internet]. 2000 Apr;18(8):1606-13.

74. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, Muderspach LI, Chafe WE, Suggs CL, et al. CISPLATIN, RADIATION, AND ADJUVANT HYSTERECTOMY COMPARED WITH RADIATION AND ADJUVANT HYSTERECTOMY FOR BULKY STAGE IB CERVICAL CARCINOMA. *New England Journal of Medicine* [Internet]. Massachusetts Medical Society; 1999 [cited 2011 Aug 21];340(15):1154-61
75. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, Thigpen JT, Deppe G, Maiman MA, et al. CONCURRENT CISPLATIN-BASED RADIOTHERAPY AND CHEMOTHERAPY FOR LOCALLY ADVANCED CERVICAL CANCER. *New England Journal of Medicine* [Internet]. Massachusetts Medical Society; 1999 [cited 2011 Aug 21];340(15):1144-53.
76. Eifel PJ, Winter K, Morris M, Levenback C, Grigsby PW, Cooper J, et al. Pelvic irradiation with concurrent chemotherapy versus pelvic and para-aortic irradiation for high-risk cervical cancer: an update of radiation therapy oncology group trial (RTOG) 90-01. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* [Internet]. 2004 Mar 1 [cited 2012 Mar 5];22(5):872-80.
77. Fujimoto S. Paraaortic Lymph Node Metastasis in Gynecologic Malignancies. Fujimoto S, Sakuragi N, Fujino T, Yamamoto R, editors. Sapporo, Japan: Hokkaido University School of Medicine; 2000. p. 9-24.
78. Waggoner SE. Cervical cancer. *Lancet* [Internet]. 2003 Jun 28;361(9376):2217-25.
79. Houvenaeghel G, Lelievre L, Rigouard A-L, Buttarelli M, Jacquemier J, Viens P, et al. Residual pelvic lymph node involvement after concomitant chemoradiation for locally advanced cervical cancer. *Gynecologic oncology* [Internet]. 2006 Jul [cited 2012 Apr 12];102(1):74-9.
80. Classe JM, Rauch P, Rodier JF, Morice P, Stoeckle E, Lasry S, et al. Surgery after concurrent chemoradiotherapy and brachytherapy for the treatment of advanced cervical cancer: morbidity and outcome: results of a multicenter study of the GCCLCC (Groupe des Chirurgiens de Centre de Lutte Contre le Cancer). *Gynecologic oncology* [Internet]. 2006 Sep [cited 2012 Apr 11];102(3):523-9.
81. Ferrandina G, Legge F, Fagotti a, Fanfani F, Distefano M, Morganti a, et al. Preoperative concomitant chemoradiotherapy in locally advanced cervical cancer: safety, outcome, and prognostic measures. *Gynecologic oncology* [Internet]. 2007 Oct [cited 2011 Aug 16];107(1 Suppl 1):S127-32.