

Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) der Schweizerischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG)

In der Therapie des Zervixkarzinoms haben sich gegenüber der klassischen abdominalen Vorgehensweise minimal-invasive Verfahren, sei es durch die Laparoskopie oder durch die roboter-assistierte Endoskopie, etabliert und galten wegen der geringeren Morbidität und aufgrund retrospektiver Daten als sicher. Um dies zu überprüfen wurde eine internationale randomisierte multizentrische Studie durchgeführt mit dem Titel LACC Trial (Laparoscopic Approach to Cervical Cancer). Die Studie wurde in 2018 zunächst als Kongressbeitrag und dann im Oktober 2018 im New England Journal of Medicine von Ramirez et al. publiziert (1). Hierbei sollte die Hypothese belegt werden, dass die laparoskopische oder roboterassistierte radikale Hysterektomie einer abdominalen radikalen Hysterektomie nicht unterlegen ist, und zwar hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens (DFS) nach 4,5 Jahren. Sekundäre Studienziele waren die Rezidivrate und das Gesamtüberleben (OS).

Die Studie war als Nichtunterlegenheitsstudie des minimalinvasiven Arms im Vergleich zum abdominalen Standardarm mit einer Fallzahl von 740 Patientinnen mit 4,5 Jahren Nachbeobachtung und einem erwarteten krankheitsfreien Überleben von 90% im abdominalen Arm konzipiert, um mit 87% Trennschärfe (Power) die minimalinvasive Technik als nicht unterlegen im Vergleich zur offenen Chirurgie zu bezeichnen, auf Basis einer 7,2%-Nichtunterlegenheitsgrenze für die Differenz im krankheitsfreien Überleben. Eingeschlossen wurden Patientinnen mit primärem Plattenepithel-, Adeno- oder adenosquamosen Karzinom der Cervix uteri mit den FIGO-Stadien IA1 (mit LVSI), IA2 oder IB1 ohne Lymphknotenmetastasierung, die in PET/MRT/CT keinen Hinweis auf Metastasierung hatten und eine radikale Hysterektomie nach Piver-Klassifikation Typ II oder III erhielten. Die teilnehmenden Zentren mussten 10 dokumentierte Fälle mit laparoskopischer/roboterassistierter radikaler Hysterektomie und auch 2 nicht editierte Gesamt-Videoaufnahmen an das Studienkomitee einreichen. Jeder Operateur führte sowohl minimalinvasive als auch offene Operationen durch. Die adjuvanten Chemo-, Radio- oder Radiochemotherapien erfolgten gemäß lokaler Praxis.

Die Studie wurde im Juni 2008 eröffnet und vorzeitig im Juni 2017 durch das Data Safety & Monitoring Committee nach Rekrutierung von 631 der Patientinnen (85%) aufgrund der signifikanten Unterlegenheit des Laparoskopiearmes aus Sicherheitsgründen gestoppt.

Die Rate an krankheitsfreiem Überleben nach 4,5 Jahren war 86% in der minimalinvasiven Gruppe und 96,5% in der abdominalen Gruppe (Differenz -10,6%; 95%-KI -16,4 bis -4,7; $p = 0,87$ für Noninferiorität) – insofern lag *keine* Nichtunterlegenheit vor. Die Ergebnisse waren konsistent mit den 45 roboterassistierten Fällen (Differenz -10,6%; 95%-KI -16,4 bis -4,7). Auch in der Per-Protokoll-Auswertung waren die Unterschiede fast identisch.

Nach 3 Jahren war der Anteil von krankheitsfreien Patientinnen (DFS) mit 97,1 vs. 91,2% im abdominalen Standardarm signifikant höher (Hazard Ratio [HR] 3,7; 95%-KI 1,6–8,6). Das abdominale Vorgehen war signifikant besser bezüglich des Gesamtüberlebens (OS) mit 99 vs. 93,8% (HR 6,0; 95%-KI 1,8–20,3), der krankheitspezifischen Todesfälle (4,4 vs. 0,6%; HR 6,6; 95%-KI 1,5–29,0) und der lokoregionären Rezidive 94,3 vs. 98,3%; HR 4,3; 95%-KI 1,4–12,6). Die Ergebnisse zwischen roboterassistierter und laparoskopischer Chirurgie sind vergleichbar.

Neben dieser Studie wurde in der gleichen Ausgabe des NEJM auch eine retrospektive Auswertung von 2 nordamerikanischen Krebsregistern (NCDB, SEER) publiziert (2). Frauen mit Zervixkarzinomen der FIGO-Stadien IA2 bis IB1, die offen operiert wurden, hatten ein signifikant besseres Überleben (4-Jahres-Mortalität 9,1 vs. 5,3%; HR 1,6; 95%-KI 1,2–2,2; $p = 0,002$). Die Einführung der minimalinvasiven radikalen Hysterektomie ab dem Jahr 2006 fiel mit einem kontinuierlichen und statistisch signifikanten Absinken der Überlebensraten zusammen (Zunahme der Mortalität um 0,8% pro Jahr), während in den Jahren davor eine

kontinuierliche Verbesserung der Überlebensraten von Frauen mit Zervixkarzinomen der FIGO-Stadien 1A2 bis IB1 festzustellen war.

Die Rezidive in der LACC-Studie waren bei Tumorgöße 2–4 cm rund 5-mal häufiger als bei Tumoren unter 2 cm. Die minimalinvasive Kohorte hatte jedoch bezogen auf die Rezidivrate in der Subgruppe „Tumorgöße unter 2 cm“ kein geringeres relatives Risiko als in der Subgruppe „Tumorgöße 2–4 cm“ – jeweils im Vergleich zur offenen Kohorte. Aber die Studie war nicht für eine weitere Analyse gepowert (z.B. Tumorgöße \leq 2 cm, Invasionstiefe $<$ 10 mm, fehlende lymphovaskuläre Invasion, nodal-negativ). Die genaue Assoziation zwischen minimalinvasiver vs. offener Therapie und Mortalität in der Subgruppe mit einer Tumorgöße unter 2 cm, in der wenige Todesfälle auftraten, konnte nicht ausgewertet werden. Allerdings umfasste in der dazu gehörigen Grafik das 95%-Konfidenzintervall die Null (HR 1,5; 95%-KI 0,7–3,0), sodass keine Signifikanz auf Alpha-Niveau = 0,05 vorliegt – also kein Unterschied besteht. Die Unterschiede in der Subgruppe mit Tumoren über 2 cm waren signifikant. Dies lässt aber nicht die Aussage zu, dass minimal-invasive Methoden bei Tumoren unter 2 cm sicher sei, zumal nicht prospektiv auf diese Subgruppen hin stratifiziert wurde.

In der Diskussion der LACC-Studie merken die Autoren an, dass die sehr guten Ergebnisse ihres offenen Arms mit nur 2,4% Rezidivrate nach 4,5 Jahren (DFS von 97,6% statt 90% der Studienhypothese) für die fehlende Nichtunterlegenheit der minimalinvasiven Chirurgie (bei 13% Rezidivrate, 87,1% DFS) verantwortlich gemacht werden könnte. Drei retrospektive Studien zeigten für das 5-J-DFS im offenen Arm 93,3 bis 94,4%, die minimalinvasiven Arme zeigten aber mit 90,5 bis 92,8% ähnliche Ergebnisse (3-5). Als potenzielle Gründe für die Unterlegenheit der minimalinvasiven Chirurgie wird auf die routinemäßige Verwendung des Uterusmanipulators, mögliche Disseminierung der Tumorzellen in den Bauchraum bei der laparoskopischen Eröffnung der Vagina sowie dem möglichen negativen Effekt der CO₂-Insufflation hingewiesen. Es gibt Hinweise, dass der vaginale Zugang zur Kolpotomie ein geringeres Risiko hat als der abdominale Weg (6).

Die Autoren der LACC-Studie und der US-Krebsregister-Auswertung kommen zu dem Schluss, dass die minimalinvasive radikale Hysterektomie mit einer höheren Rezidivrate und einem schlechteren Gesamtüberleben im Vergleich zur offenen radikalen Hysterektomie assoziiert ist. Bisherige Metaanalysen, die sich allerdings auf retrospektive Studien beziehen, zeigten keine signifikante Überlegenheit der offenen Chirurgie im Vergleich zu minimalinvasiven Verfahren. Dennoch, als Phase III Studie mit hohem Evidenzniveau lässt die Qualität der Studie aktuell trotz gewisser Mängel in der aktuellen Therapie-Entscheidung die minimalinvasive Vorgehensweise nicht mehr als Standardmethode zu empfehlen. Die möglichen Ursachen, wie nicht ausreichende Expertise, potentielle Kontamination des Abdomens durch Uterusmanipulatoren und Evakuierung sowie inadäquater Verschluss des Vaginalstumpfes sollten im Rahmen von Studien unter standardisierten Bedingungen überprüft werden.

Die Swiss-AGO empfiehlt, dass Patientinnen mit Zervixkarzinom FIGO IA1 (mit LVSI), IA2, IB1 vor Entscheidung über den geplanten Zugangsweg bei radikaler Hysterektomie über die Ergebnisse der LACC-Studie zu informieren sind. Bei geplantem minimal-invasivem Zugang soll dieser Informationsaustausch protokolliert werden. Sie schliesst sich damit den aktuellen Empfehlungen der AGO und der AGE der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) an (7).

References/Literatur

1. Ramirez P T, Frumovitz M, Pareja R. Minimally Invasive versus Abdominal Radical Hysterectomy for Cervical Cancer. *N Engl J Med*. 2018 doi: 10.1056/NEJMoa1806395.
2. Melamed A, Margul D J, Chen L. Survival after Minimally Invasive Radical Hysterectomy for Early-Stage Cervical Cancer. *N Engl J Med*. 2018 doi: 10.1056/NEJMoa1804923.
3. Lee E J, Kang H, Kim D H. A comparative study of laparoscopic radical hysterectomy with radical abdominal hysterectomy for early-stage cervical cancer: a long-term follow-up study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011;156:83–86.

4. Malzoni M, Tinelli R, Cosentino F. Total laparoscopic radical hysterectomy versus abdominal radical hysterectomy with lymphadenectomy in patients with early cervical cancer: our experience. *Ann Surg Oncol.* 2009;16:1316–1323.
5. Nam J H, Park J Y, Kim D Y. Laparoscopic versus open radical hysterectomy in early-stage cervical cancer: long-term survival outcomes in a matched cohort study. *Ann Oncol.* 2012;23:903–911.
6. Kong T W, Chang S J, Piao X. Patterns of recurrence and survival after abdominal versus laparoscopic/robotic radical hysterectomy in patients with early cervical cancer. *J Obstet Gynaecol Res.* 2016;42:77–86.
7. Hillemanns P, Brucker S, Holthaus B, Kimmig R, Lampe B, Runnebaum I, Ulrich U, Wallwiener M, Fehm T, Tempfer C; AGO Uterus and the AGE of the DGGG . Updated Opinion of the Uterus Commission of the Gynecological Oncology Working Group (AGO) and the Gynecological Endoscopy Working Group (AGE) of the German Society of Gynecology and Obstetrics (DGGG) on the Randomized Study Comparing Minimally Invasive with Abdominal Radical Hysterectomy for Early-stage Cervical Cancer (LACC). *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2019;79:145-147.

Kommentar:

Die Stellungnahme der AGO Suisse übernimmt teilweise wortwörtlich Abschnitte der publizierten Stellungnahme der DGGG (7).