

Lymfadenektomiens rolle ved gynekologiske canceroperasjoner

Kirurgisk fjerning av alt kreftvev er et mål innen moderne kreftbehandling, og dette er noe av begrunnelsen for omfattende lymfadenektomi ved gynekologiske canceroperasjoner.

Presentasjonen baserer seg på litteratur fremskaffet ved begrenset litteratursøk i databaser som Medline, Cochrane og Bibsys samt søk på Internett.

Lymfadenektomi gir en mer korrekt angivelse av stadium og representerer avansert kirurgi med en betydelig forekomst av komplikasjoner, som er korrelert til operatørens erfaring. Det er sannsynlig at lymfadenektomi har en direkte betydning for overlevelse ved vulva- og cervixcancer. Dette er foreløpig uavklart ved endometrie- og ovarialcancer, men prospektive randomiserte studier pågår.

Korrekt angivelse av stadium er særlig viktig i randomiserte studier for vurdering av ny behandling, og det er en forutsetning for individuelt tilpasset behandling. Imidlertid er ikke alltid effekten av denne dokumentert, og mortalitet og morbiditet knyttet til selve inngrepet må derfor vurderes opp mot den potensielle gevinsten av aktuell tilleggsbehandling i hvert enkelt tilfelle. Spesiell opplæring innen teknikken er nødvendig, og for sjeldne tilstander må inngrepene samles på få hender, for at disse kirurgene skal få tilstrekkelig erfaring. Identifikasjon av vaktpostlymfeknute og laparoskopisk teknikk, samt studier av prognostiske tumor-markører, har vist lovende resultater, og kan representere metoder som i fremtiden delvis kan erstatte total lymfadenektomi.

Vi har i dag ca. 1 500 nye tilfeller av gynekologisk kreft årlig i Norge, noe som utgjør ca. 15 % av krefttilfeller blant kvinner (1). Man har lenge kjent til at sykdomsutbredelsen ved tidspunktet for diagnose og behandling er avgjørende for det videre forløp. Dette har ført til utarbeiding av systemer for stadieinndeling, der TNM-klassifikasjonssystemet er blant de mest brukte. Ved hjelp av dette angis sykdomsutbredelsen på grunnlag av størrelsen på svulsten (T for tumor), grad av lymfeknutespredning (N for node) og tilstedeværelse av spredning til andre organer (M for metastase). Basert på disse prinsippene har den internasjonale foreningen for gynekologi og obstetikk, forkortet til FIGO, ut-

Helga B. Salvesen
hesa@haukeland.no
Kvinnekliviken
Haukeland Sykehus
5021 Bergen

Salvesen HB.

Lymphadenectomy in gynaecologic cancer operations. Technical gimmick or advanced surgery with importance for survival?

Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 1240–5.

Background. Complete surgical removal of cancer tissue is a goal in modern cancer treatment, and this is one of the arguments for total lymphadenectomy in gynaecologic cancer surgery.

Material and methods. Review of the literature identified through limited searches on Medline, Cochrane, Bibsys and the Internet.

Results. Lymphadenectomy improves the staging and represent advanced surgical treatment with considerable complication rates, related to the surgeon's experience. It is likely that lymphadenectomy directly influences survival for vulva and cervical cancer. The effect on survival among endometrial and ovarian cancer patients is unsettled, but prospective randomized trials are ongoing.

Interpretation. Correct staging is especially important in randomized trials of treatment alternatives, and it is the basis for individualised treatment. However, the effect of available treatment is not always well documented, hence the mortality and complication rates related to the procedure should be considered in relation to the potential benefit from the relevant treatment in each patient. Special training in the surgical technique is necessary. For rare conditions, this implies centralization. There are promising new approaches like the sentinel node and laparoscopic techniques, and studies of prognostic tumour markers, that may partially replace total lymphadenectomy in the future.

☞ Se også side 1201

arbeidet et klassifikasjonssystem som er spesielt tilpasset gynekologiske kreftformer (fig 1) (2). Det er dette systemet som i praksis benyttes. FIGO gir i dette detaljerte regler for inndeling av de ulike former for underlivskreft, der undergruppene gjenspeiler forventet levetid etter behandling. I tillegg legger denne klassifiseringen grunnlag for valg av behandling og oppfølging. Det blir for omfattende å komme inn på alle detaljer innen FIGO-klassifiseringen for de ulike former for underlivskreft i denne presentasjonen. Jeg vil derfor legge hovedvekt på de undergruppene innen hver enkelt kreftform der lymfadenektomi er spesielt aktuelt.

Bakgrunnen for lymfadenektomi

Mulighet for mer radikal kirurgisk behandling er utvilsomt en av hjørnesteinene innen

moderne kreftbehandling. Kirurgisk fjerning av alt kreftvev er derfor et mål, og dette er noe av begrunnelsen for omfattende lymfadenektomi. Like fullt viser det seg at det ofte kommer tilbakefall av sykdommen dersom denne har spredd seg til lymfeknutene. Det er usikkert i hvilken grad en sykdom fortsatt er kirurgisk kurerbar når det foreligger lymfeknutespredning. Man kan betrakte dette som trinnet før spredning til resten av kroppen, men erfaring tilsier at dette kan være en markør for metastatisk fenotype og generalisert sykdom. Andre har pekt på at fjerning av normale lymfeknuter kan svekke en gunstig immunrespons i organismen, og dermed virke mot sin hensikt (3).

Et annet argument for lymfadenektomi er at dette gir viktig tilleggsinformasjon, slik at behandlingen kan individualiseres og optimaliseres. Tradisjonelt har angivelse av stadium vært basert på klinisk undersøkelse ved gynekologiske kreftformer. Imidlertid har en rekke studier vist at kirurgisk stadium, som også inkluderer resultater fra den histopatologiske undersøkelsen, gir et mer korrekt bilde av svulstens biologiske aggressivitet. Arbeider har vist en diskrepans mellom klinisk og kirurgisk stadium på 20–50 %. Som det fremgår av tabell 1 gjelder dette både for vulva-, cervix-, endometrie- og ovarialcancer (4–9).

Teknikker ved lymfadenektomi

De primære lymfeknutestasjoner ved gynekologiske kreftformer er i lyskene, langs kar i bekkenet og langs aorta (fig 2) (10). Vulvacancer sprer seg primært til lyskene, men også i enkelte tilfeller videre til bekkenet; cervixcancer sprer seg primært til lymfeknuter i bekkenet, men kan også spre seg videre til lysker og langs aorta; endometrie- og ovarialcancer sprer seg primært til lymfeknuter i bekkenet og langs aorta, men kan også spre seg videre til lyskene.

I litteraturen går det igjen tre prinsipielt ulike tilnærminger til lymfadenektomi (10). Den ene tilnærmingen er å foreta en nøye palpasjon for så å ta prøve av mistenkelige lymfeknuter. Ulempen med denne metoden er at den har vist seg lite sensitiv og spesifikk (8, 11). Derfor fjerner man i dag ofte de primære lymfeknutestasjonene ved vulva- og cervixcancer. For endometrie- og ovarialcancer anbefaler enkelte en selektiv fjerning av lymfeknuter langs iliakalkarene, i fossa obturatoria og paraaortalt. Dette medfører fjerning av rundt ti lymfeknuter. Andre har vært talsmenn for en enda mer omfattende lymfadenektomi. Denne radikale lymfadenektomien innebærer komplett fjerning av alle, dvs. mellom 35 og 60 lymfeknuter, fra bekkenet og opp til nyrearteriene (12).

Denne type inngrep er imidlertid beheftet med en betydelig komplikasjonsrate, selv om den varierer noe i ulike studier. Ved selektiv lymfadenektomi ser det ut til at mortaliteten ligger på rundt 0,5 %, og andre operative komplikasjoner forekommer i knapt 20 % av tilfellene. De vanligste er postoperative infeksjoner, tromboemboliske komplikasjoner, tarm- og urinveiskomplikasjoner, blødning, lymfocele og lymfødem (13–15). Ved radikal lymfadenektomi er forekomsten av komplikasjoner enda høyere (16). I tillegg er det rapportert at komplikasjonsratene også er operatørvhengige (17).

Identifikasjon av vaktpostlymfeknute

En relativt ny tilnæringsmåte til lymfadenektomi er gjennom identifikasjon vaktpostlymfeknuten (sentinel node). Det er vist at lymfestrømmen fra ett bestemt område av kroppen ledes til et begrenset antall lymfeknuter. Disse har fått betegnelsen vaktpostlymfeknuter. Morton & Ollila rapporterte tidlig i 1990-årene en ny teknikk med intraoperativ merking og fjerning av disse (18). Hypotesen er at vaktpostlymfeknuten mest sannsynlig vil vise tegn til spredning dersom dette foreligger. Teknikken har blant annet vært benyttet ved melanomer, mamma-, vulva- og cervixcancer (18–20).

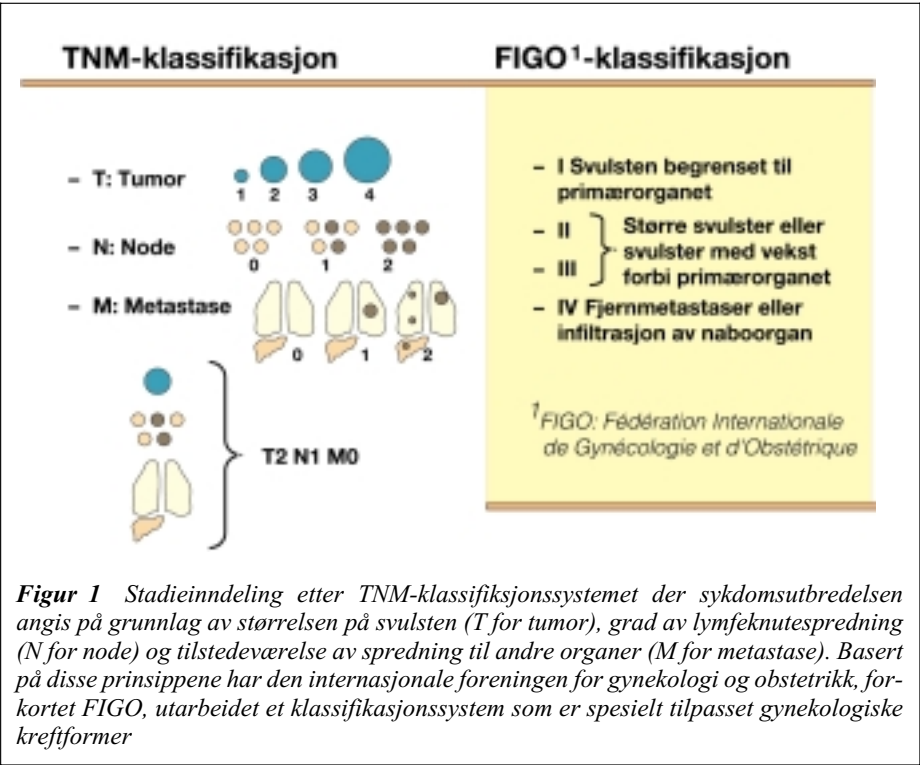
I et arbeid av Levenback og medarbeidere ble vaktpostlymfeknuteteknikken undersøkt i 21 pasienter med vulvacancer, hvorav sju hadde lymfeknutemetastaser til den identifiserte vaktpostlymfeknuten (20). Tilsvarende funn er også rapportert i andre små materialer (21). Det er også kommet én rapport ved Medl og medarbeidere som beskriver at de har anvendt teknikken med blåfarging for identifikasjon av vaktpostlymfeknuten ved cervixcancer (19). Dersom større studier bekrefter disse funnene, ser det ut til at teknikken kan representere en forbedret identifikasjon av den mest relevante lymfeknute for korrekt angivelse av stadium, uten å gå veien om omfattende lymfeknutekirurgi.

Sentrale spørsmål

For å belyse betydningen av lymfadenektomi er det noen sentrale spørsmål som bør besvares, da dette kan ha betydning for overlevelse, enten indirekte eller direkte. Påvirker lymfadenektomi angivelse av stadium? Gir inngrepet økt risiko for komplikasjoner? Dersom inngrepet medfører bedret identifikasjon av høyrisikopasienter, påvirker dette valg av behandling? Har den aktuelle tilleggsbehandling dokumentert effekt? Foreligger det studier, fortrinnsvis prospektive randomiserte, som indikerer at lymfadenektomi i seg selv har en gunstig effekt på overlevelse? Og til sist, hvordan bør dette påvirke organiseringen av helsetilbudet?

Vulvacancer

Vulvacancer er relativt sjelden og rammer eldre kvinner, med en gjennomsnittsalder rundt 70 år. Plateepitelkarsinom er den do-



minerende typen. Spredning til lymfeknuter i lyskene sees i om lag 30 % av tilfellene, til bekkenlymfeknuter i om lag 5 %. Spredning reduserer femårsoverlevelsen fra ca. 90 % til 40 %. Studier av lymfedrenasje i vulvaregionen har vist at vulvacancer sprer seg primært til lymfeknuter i lyskene, og dersom disse er uten spredning er det sjelden spredning til lymfeknuter i bekkenet (22, 23). Videre har man sett at ensidige laterale svulster sjelden sprer seg til motsatt sides lymfeknuter.

Den tradisjonelle behandlingen fra begynnelsen av forrige århundre har vært å gjøre en radikal vulvektomi med fjerning av både dype og overflatiske lymfeknuter i

begge lysker (24). Dette har vært assosiert med en femårsoverlevelse på rundt 65 %. Imidlertid er dette et svært mutilerende inngrep, og forekomsten av komplikasjoner er høy (13, 24). Dette har medført at man i de senere år har valgt å erstatte radikal vulvektomi med lokal eksisjon og lymfadenektomi ved en trippel incisjonsteknikk ved tidlig vulvacancer (24, 25).

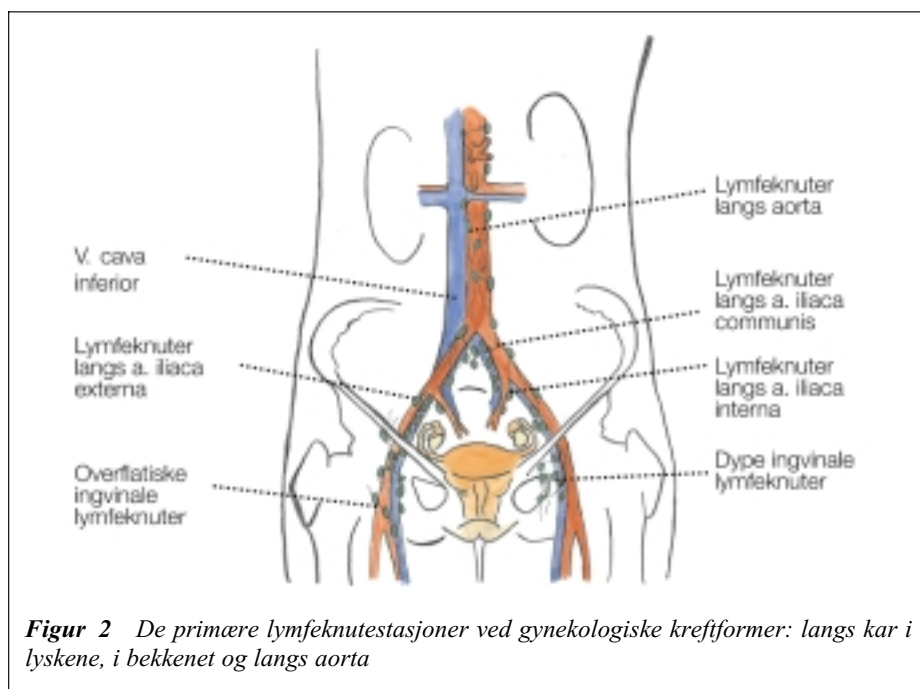
Målet med en slik individuelt tilpasset kirurgisk behandling er at dette skal gi mindre komplikasjoner, uten at det påvirker overlevelsen i negativ retning. Den endrede praksis har stort sett vært erfaringsbasert (tab 2) (26–30). Lymfadenektomi ser ut til å være essensielt for korrekt angivelse av stadium ved vulvacancer. Dette er avgjørende for videre behandling, der fjerning av lymfeknutemetastaser til lyskene er viktig for lokal kontroll. Selv om prospektive randomiserte studier mangler, ser det ut til at individuelt tilpasset behandling er et trygt alternativ og medfører en betydelig lavere forekomst av komplikasjoner. Strålebehandling kan ikke erstatte lymfadenektomi i lyskene, men kan være et godt alternativ til bekkenlymfadenektomi.

Cervixcancer

Denne sykdommen rammer i større grad yngre og ellers friske kvinner. Dette innebærer at mange av pasientene vil tåle en større operasjon godt med dagens tilgjengelige kirurgiske metoder. Plateepitelkarsinom er den dominerende typen.

I 1898 utførte Wertheim fra Wien sin første radikale, utvidede abdominale hysterektomi med partiell fjerning av lymfeknuter. Ini-

Tabell 1 Forskjell i klinisk og kirurgisk angivelse av stadium ved gynekologiske kreftformer		
Forfatter	Lokalisasjon	Forskjell (%)
LaPolla og medarbeidere (4)	Cervix	48
Cowles og medarbeidere (5)	Endometrium	51
Podratz og medarbeidere (6)	Vulva	25
Knapp og medarbeidere (7)	Ovarium	19
Petru og medarbeidere (8)	Ovarium	23
Piver og medarbeidere (9)	Ovarium	28



tialt hadde han en operasjonsmortalitet på 39%. I 1911, da han rapporterte en serie på 500 tilfeller var mortaliteten 11% (10). Amerikaneren Joe Meigs, rapporterte i 1945 svært gode resultater fra 344 pasienter behandlet med en modifisert Wertheims operasjon, med en estimert bedret overlevelse på 30% (10).

Forekomsten av lymfeknutespredning ved cervixcancer varierer betydelig med sykdomsstadium, som vist i tabell 3 (31). Dagens praksis er at cervixcancer stadium IA2, IB og små svulster i stadium IIA ofte behandles med utvidet hysterektomi med lymfadenektomi. Dette er basert på kunnskapen om lymfeknutespredning, samt erfaringer gjort under utviklingen av den radikale kirurgiske behandlingen av tidlig cervixcancer (10).

Radium ble tatt i bruk i behandlingen av

cervixcancer allerede i 1903. Dette viste seg like effektivt som kirurgisk behandling (tab 4) (32–34). I én studie rapporteres imidlertid bedre overlevelse for en gruppe pasienter som fikk radikal kirurgisk behandling i tillegg til strålebehandling, men komplikasjonsraten i denne gruppen var også høy (35).

På bakgrunn av dette tilpasses dagens behandling individuelt på grunnlag av sykdomsutbredelse, kvinnens alder og allmenn-tilstand sett i relasjon til bivirknings- og komplikasjonsprofil for de to ulike behandlingsalternativene. Fordeler med radikal kirurgisk behandling er at det gir mulighet for bevart ovarial funksjon og bedre bevart seksuell funksjon etter inngrepet, det er sjelden senkomplikasjoner og det er mulighet for strålebehandling ved et ev. lokalt residiv. Det har i tillegg vært hevdet at det har psykologiske fordeler for en kreftpasient å kunne

tilbys radikal kirurgisk behandling. For yngre kvinner rapporteres også lave komplikasjonsrater ved radikal kirurgisk behandling, ned mot det man ser ved vanlig hysterektomi når dette utføres av trent operatør (10).

Lymfadenektomi identifisere lavrisikopasientene, som utgjør ca. 80%, der tilleggsbehandling ikke er indisert. Postoperativ tilleggsbehandling i form av stråleterapi og kjemoterapi anbefalles til høyriskopasienter, selv om effekten ikke er entydig dokumentert i prospektive randomiserte studier (36–38). Studier har indikert at lymfadenektomien har en gunstig effekt på overlevelse ved lokalisert cervixcancer, selv om prospektive randomiserte studier mangler (39, 40).

Flere grupper har i de senere år utviklet og benyttet metoder for laparoskopisk lymfadenektomi. Det rapporteres lave komplikasjonsrater og høy presisjon i en del studier, men inngrepet representerer avansert kirurgi med store krav til operatørens tekniske ferdigheter, og den praktiske kliniske nytten er foreløpig uavklart (41).

Endometrieccancer

Sykdommen rammer i større grad eldre kvinner, med gjennomsnittlig alder ved diagnose rundt 65 år. I tillegg sees korrelasjon mellom sykdomsutvikling og overvekt, hypertoni og diabetes mellitus, noe som har betydning for operabilitet. Som regel diagnostiseres sykdommen i et tidlig stadium med mulighet for kirurgisk kurasjon, og disse pasientene har en god prognose. Etter vellykket operasjon for endometrieccancer vil likevel om lag 20% få tilbakefall av sykdommen. Man har derfor prøvd å finne frem til bedre måter å identifisere disse slik at tilleggsbehandling kan gis (42, 43).

Creasman og medarbeidere undersøkte 621 pasienter med klinisk stadium I (44). Det ble gjort selektiv lymfeknute fjerning i bekkenet og langs bukaorta, og spredning ble påvist hos 11% av pasientene. Kun 2% hadde spredning til lymfeknuter langs aorta uten

Tabell 2 Studier vedrørende behandling av vulvacancer

Forfatter	Type studie	Problemstilling	Konklusjon
Ansink & van der Velden (26) DiSaia og medarbeidere (27) Burke og medarbeidere (28)	Cochrane-review Observasjonsstudie Observasjonsstudie	Sammenlikne individuelt tilpasset behandling med mer omfattende kirurgi	Lokal eksisjon og ensidig fjerning av lymfeknuter ved laterale svulster et sikkert alternativ ved sykdom lokalisert til vulva. Usikkert om det er trygt med kun overflattisk fjerning av lymfeknuter i lyskene
Stehman og medarbeidere (29)	Prospektiv randomisert	Sammenlikne strålebehandling av lyskere regionen med kirurgisk fjerning av lymfeknutene	Strålebehandling kan ikke erstatte lymfadenektomi i lyskere regionen ved vulvacancer
Homsley og medarbeidere (30)	Prospektiv randomisert	Sammenlikne strålebehandling med kirurgisk fjerning av bekkenlymfeknuter ved påvist metastase til lymfeknuter i lysken	Strålebehandling mot lyske og bekkenregionen gir bedre overlevelse enn kirurgisk fjerning av bekkenlymfeknuter

samtidig positive bekkenlymfeknuter. Tilsvarende arbeider rapporterer spredning til lymfeknuter hos 5–20 %.

Omfattende lymfeknutekirurgi ved endometriecancer er beheftet med økt mortalitet og morbiditet. Komplikasjonsratene er enda høyere ved kombinasjon av lymfadenektomi og strålebehandling (14). Selv om rutinemessig lymfadenektomi er anbefalt av mange for å oppnå korrekt angivelse av stadium, viser systematiske studier av praksisen blant gynekologer i Europa og USA at et mindretall utfører lymfadenektomi rutinemessig ved endometriecancer stadium I (45, 46).

En betydning av lymfadenektomi for overlevelse er indikert i noen, men ikke i alle studier (tab 5) (47–49). Prospektive randomiserte studier pågår, men resultater foreligger ennå ikke (50).

Postoperativ strålebehandling har vært mye brukt ved endometriecancer for å motvirke tilbakefall av sykdommen. Slik behandling har imidlertid bivirkninger, og effekten er omdiskutert (14, 51). Progestagener har også vært brukt ved primær- og residivbehandling ved endometriecancer, men effekten av denne er usikker (52–54).

Ovarialcancer

Dette er en av de gynekologiske kreftsykdommene som gir høyest dødelighet, med en femårsoverlevelse for alle pasienter under ett på vel 40 %. Det gjenspeiler at sykdommen ofte oppdages etter at den har spredd

Tabell 3 Sammenheng mellom FIGO-stadium og forekomsten av spredning til lymfeknuter ved cervixcancer (31)

FIGO-stadium ¹		Prosent
I	IA1	< 0,5
	IA2	8
	IB	21
II		26–36
III		> 40
IV		> 50

¹IA Karsinomer som ikke manifesterer seg klinisk, men som diagnostiseres mikroskopisk med horisontal utbredelse ≤ 7 mm
IA1 Infiltrasjon i stroma ≤ 3 mm
IA2 Infiltrasjon i stroma > 3 mm men < 5 mm
IB Karsinomer lokalisert til cervix som manifesterer seg klinisk
IB1 Tumor ≤ 4 cm
IB2 Tumor > 4 cm
II Karsinominfiltrasjon utover cervix, men ikke ut til bekkenveggen eller nedre del av vagina
IIA Ingen sikker infiltrasjon i parametriere
IIB Sikker infiltrasjon i parametriere

seg. Invasiv epitelial ovarialcancer er den dominerende typen. Betydningen av lymfadenektomi ved ovarialcancer har vært diskutert med to ulike innfallsvinkler: som inngrep for å sikre angivelse av korrekt stadium og som ledd i kirurgisk tumorreduksjon ved avansert ovarialcancer (55).

Forekomsten av spredning til lymfeknuter ved ovarialcancer rapporteres til 20–50 % i ulike studier. Dette forekommer også i 10–23 % av ovarialcancertilfellene som er antatt begrenset til ovariet (8, 13). Dette kan forklare en rapportert femårsoverlevelse på bare 70 % for ovarialcancer stadium I (56). Derimot rapporteres en femårsoverlevelse på 98–100 % i materialer der lymfeknutene i bekkenet og langs aorta har vært nøye undersøkt for å sikre korrekt klassifisering (57).

Følgelig ansees det som trygt at tilleggsbehandling med cellegift ikke gis ved høyt differensiert ovarialcancer stadium IA (tumor lokalisert til ett ovarium uten tegn til kapselgjennombrudd), under forutsetning av optimal stadieinndeling. Dette reduserer bivirkninger av cellegiften både på kort og lang sikt for denne undergruppen pasienter. Imidlertid er effekten av adjuvant behandling ikke sikkert dokumentert for høyrisikopasienter stadium I.

Det er en rekke arbeider som har vist en korrelasjon mellom størrelsen på resttumor etter kirurgisk behandling og overlevelse ved ovarialcancer (58). Man antar at dette kan henge sammen med at cellegiftbehandling har bedre effekt etter kirurgisk tumorreduksjon. Omfattende lymfeknutekirurgi ved avansert ovarialcancer er beheftet med økt mortalitet og morbiditet. Betydningen for overlevelse er usikker, prospektive randomiserte studier pågår (12, 59, 60).

Tabell 4 Studier vedrørende behandling av cervixcancer

Forfatter	Type studie	Problemstilling	Konklusjon
Newton og medarbeidere (32) Perez og medarbeidere (33) Landoni og medarbeidere (34)	Prospektive randomiserte	Sammenlikne primær strålebehandling og primær radikal kirurgisk behandling ved lokalisert cervixcancer	Lik overlevelse ved primær strålebehandling og primær radikal kirurgisk behandling
Sundfør og medarbeidere (35)			
Sedlis og medarbeidere (36)			
Lahousen og medarbeidere (37)	Prospektiv randomisert	Sammenlikne ingen adjuvant behandling mot kjemoterapi mot stråleterapi blant lymfeknutepositive pasienter i stadium IB til IIB	Ingen forskjell i overlevelse
Keys og medarbeidere (38)	Prospektiv randomisert	Undersøke nytten av preoperativ forbehandling med cisplatin i tillegg til stråleterapi ved tumorstørrelse over 4 cm ved stadium IB	Bedre overlevelse ved preoperativ behandling med en kombinasjon av cisplatin og stråleterapi
Tulzer og medarbeidere (39)	Observasjonsstudie	Sammenlikne selektiv med komplett lymfadenektomi	Høyere residivrate og mortalitet ved selektiv lymfadenektomi
Downey og medarbeidere (40)	Observasjonsstudie	Studere effekten av strålebehandling med og uten lymfadenektomi	Bedre effekten av strålebehandling dersom metastatiske lymfeknuter er fjernet

Tabell 5 Studier vedrørende behandling av endometriecancer			
Forfatter	Type studie	Problemstilling	Konklusjon
Candiani og medarbeidere (47)	Observasjonsstudie	Undersøke nytten av bekkenlymfadenektomi ved antatt stadium I	Lymfadenektomi gir viktig prognostisk informasjon, men ser ikke ut til å påvirke overlevelse
Timble og medarbeidere (48)	Observasjonsstudie	Undersøke nytten av bekkenlymfadenektomi ved antatt stadium I	Lymfadenektomi ser ikke ut til å påvirke overlevelse
Kilgore og medarbeidere (49)	Observasjonsstudie	Sammenlikne omfattende bekkenlymfadenektomi med mindre omfattende bekkenlymfadenektomi med ingen ytterligere kirurgisk behandling	Bedre overlevelse i gruppen som fikk utført omfattende bekkenlymfadenektomi
Aalders og medarbeidere (51) Creutzberg og medarbeidere (14)	Prospektive randomiserte	Sammenlikne tillegg av ekstern strålebehandling med ingen tilleggsbehandling	Ingen forskjell i overlevelse, men høyere forekomst av komplikasjoner og lavere forekomst av lokale residiver ved ekstern strålebehandling
Lewis og medarbeidere (52) Martin-Hirsch og medarbeidere (53) Vergote og medarbeidere (54)		Undersøke effekten av postoperativ hormonbehandling	Lik overlevelse med og uten postoperativ hormonbehandling

Konklusjon

Lymfadenektomi gir en mer korrekt angivelse av stadium, og ved randomiserte studier for vurdering av ny behandling er dette essensielt. Korrekt angivelse av stadium gir også mulighet for individuelt tilpasset behandling. Imidlertid er det ikke alltid dokumentert effekt av aktuell tilleggsbehandling. Det er derfor viktig å vurdere mortalitet og morbiditet knyttet til selve inngrepet mot den potensielle gevinsten av den aktuelle tilleggsbehandlingen i hvert enkelt tilfelle. Lymfadenektomi representerer avansert kirurgi med en betydelig forekomst av komplikasjoner, selv om forbedring av den kirurgiske teknikken har medført nedgang i komplikasjonsratene. Det er vist at operatørens erfaring er avgjørende, noe som tilsier at spesiell opplæring innen teknikken er nødvendig. For sjeldne tilstander innebærer dette også at inngrepene samles på relativt få hender, for at disse kirurgene skal få tilstrekkelig erfaring.

Ut fra foreliggende litteratur er det sannsynlig at lymfadenektomi har en direkte betydning for overlevelse ved vulva- og cer-

vixcancer. Dette er foreløpig uavklart ved endometrie- og ovarialcancer, men prospektive randomiserte studier pågår.

Fremtidsvyer

Det er i dag optimisme knyttet til nye teknikker for identifikasjon av vaktpostlymfeknuten, og følgende sitat fra en overiktsartikkel ved Krag & Moffat i *The Lancet* i 1999 illustrerer dette: «Accurate identification of individual lymphatic patterns in cancer patients should soon become the norm and blind surgical resection based on anatomical guidelines will be the exception» (61). For melanomer og mammakarsinomer er dette i ferd med å bli en realitet, for vulva- og cervixcancer kan studier indikere at dette kan være veien å gå. Laparoskopisk kirurgi kan også representere en metode for bedret diagnostikk. Prospektive studier der man sammenlikner ulike tumormarkører med resultatene ved lymfadenektomi, vil kunne gi svar på om tilsvarende prognostisk informasjon kan innhentes uten lymfadenektomi.

Vi er inne i et paradigmeskifte. Veien fra erfaringsbasert til kunnskapsbasert (eviden-

ce based) medisin er lang og krevende med høye krav til presisjon. Korrekt angivelse av stadium ved gynekologiske kreftformer står helt sentralt i denne utviklingen.

Litteratur

1. Kreftregisteret. Kreft i Norge 1996. 1. utg. Oslo: Institutt for epidemiologisk kreftforskning, 1999.
2. FIGO. FIGO stages, 1988 revision. *Gynecol Oncol* 1989; 35: 125–7.
3. Santin AD, Parham GP. Routine lymph node dissection in the treatment of early stage cancer: are we doing the right thing? *Gynecol Oncol* 1998; 68: 1–3.
4. LaPolla JP, Schlaerth JB, Gaddis O, Morrow CP. The influence of surgical staging on the evaluation and treatment of patients with cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 1986; 24: 194–206.
5. Cowles TA, Magrina JF, Masterson BJ, Capen CV. Comparison of clinical and surgical-staging in patients with endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 1985; 66: 413–6.
6. Podratz KC, Symmonds RE, Taylor WF, Williams TJ. Carcinoma of the vulva: analysis of treatment and survival. *Obstet Gynecol* 1983; 61: 63–74.
7. Knapp RC, Friedman EA. Aortic lymph node metastases in early ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1974; 119: 1013–7.

→

Tabell 6 Studier vedrørende behandling av ovarialcancer			
Forfatter	Type studie	Problemstilling	Konklusjon
Burghart og medarbeidere (12)	Observasjonsstudie	Sammenlikne overlevelse for pasienter med ovarialcancer stadium III med og uten lymfadenektomi	Bedre overlevelse ved lymfadenektomi
Landoni og medarbeidere (60)	Prospektiv randomisert	Evaluerer den diagnostiske og terapeutiske betydningen av komplett lymfadenektomi versus lymfeknuteplukking ved ovarialcancer etter førstelinjebehandling med kjemoterapi	Ingen forskjell i overlevelse, men hyppigere påvist spredning til lymfeknuter og komplikasjoner ved komplett lymfadenektomi. Studien pågår fortsatt

8. Petru E, Lahousen M, Tamussino K, Pickel H, Stranzl H, Stettner H et al. Lymphadenectomy in stage I ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 656–62.
9. Piver MS, Barlow JJ, Lele SB. Incidence of subclinical metastasis in stage I and II ovarian carcinoma. *Obstet Gynecol* 1978; 52: 100–4.
10. Thompson JD. Extensive abdominal hysterectomy and bilateral pelvic lymphadenectomy. I: Coppleson M, red. *Gynecologic oncology*. New York: Churchill Livingstone, 1992: 1205–55.
11. Chuang L, Burke TW, Tornos C, Marino BD, Mitchell MF, Tortolero-Luna G et al. Staging laparotomy for endometrial carcinoma: assessment of retroperitoneal lymph nodes. *Gynecol Oncol* 1995; 58: 189–93.
12. Burghardt E, Pickel H, Lahousen M, Stettner H. Pelvic lymphadenectomy in operative treatment of ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155: 315–9.
13. Makar AP, Tropé CG. Gynecologic malignancy and surgery: from quantity to quality of life. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1992; 4: 419–29.
14. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, Lybeert ML, Jobsen JJ, Warlam-Rodenhuis CC et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-I endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. PORTEC Study Group. Post operative radiation therapy in endometrial carcinoma. *Lancet* 2000; 355: 1404–11.
15. Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ, Creasman WT, Heller P, Homesley HD et al. Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1991; 40: 55–65.
16. Iversen T, Holter J. Radical surgery in stage I carcinoma of the corpus uteri. *Br J Obstet Gynaecol* 1981; 88: 1135–9.
17. Covens A, Rosen B, Gibbons A, Osborne R, Murphy J, DePetrillo A et al. Differences in the morbidity of radical hysterectomy between gynecological oncologists. *Gynecol Oncol* 1993; 51: 39–45.
18. Morton DL, Ollila DW. Critical review of the sentinel node hypothesis. *Surgery* 1999; 126: 815–9.
19. Medl M, Peters-Engl C, Schutz P, Vesely M, Sevelka P. First report of lymphatic mapping with isosulfan blue dye and sentinel node biopsy in cervical cancer. *Anticancer Res* 2000; 20: 1133–4.
20. Levenback C, Burke TW, Morris M, Malpica A, Lucas KR, Gershenson DM. Potential applications of intraoperative lymphatic mapping in vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 1995; 59: 216–20.
21. Terada KY, Shimizu DM, Wong JH. Sentinel node dissection and ultrastaging in squamous cell cancer of the vulva. *Gynecol Oncol* 2000; 76: 40–4.
22. Iversen T, Aalders JG, Christensen A, Kolstad P. Squamous cell carcinoma of the vulva: a review of 424 patients, 1956–1974. *Gynecol Oncol* 1980; 9: 271–9.
23. Iversen T, Aas M. Lymph drainage from the vulva. *Gynecol Oncol* 1983; 16: 179–89.
24. Thomas GM, Dembo AJ, Bryson SC, Osborne R, DePetrillo AD. Changing concepts in the management of vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 1991; 42: 9–21.
25. Malfetano JH. Current management and treatment of squamous cell carcinoma of the vulva. *Semin Surg Oncol* 1990; 6: 354–8.
26. Ansink A, van der Velden J. Surgical interventions for early squamous cell carcinoma of the vulva. The Cochrane Library. [\(www.update-software.com/CLIB/CLIBINET.EXE?S=0&Q=967726909&U=NETDOKTOR&A=3&B=0&E=0&R=0&F=&H=&D=1&L=1&N=2&M=2&C=773&T=\(VULVAR+and+CANCER\)](http://www.update-software.com/CLIB/CLIBINET.EXE?S=0&Q=967726909&U=NETDOKTOR&A=3&B=0&E=0&R=0&F=&H=&D=1&L=1&N=2&M=2&C=773&T=(VULVAR+and+CANCER)) (1.9.2000).
27. DiSaia PJ, Creasman WT, Rich WM. An alternate approach to early cancer of the vulva. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 133: 825–32.
28. Burke TW, Levenback C, Coleman RL, Morris M, Silva EG, Gershenson DM. Surgical therapy of T1 and T2 vulvar carcinoma: further experience with radical wide excision and selective inguinal lymphadenectomy. *Gynecol Oncol* 1995; 57: 215–20.
29. Stehman FB, Bundy BN, Thomas G, Varia M, Okagaki T, Roberts J et al. Groin dissection versus groin radiation in carcinoma of the vulva: a Gynecologic Oncology Group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 24: 389–96.
30. Homesley HD, Bundy BN, Sedlis A, Adcock L. Radiation therapy versus pelvic node resection for carcinoma of the vulva with positive groin nodes. *Obstet Gynecol* 1986; 68: 733–40.
31. Coppleson M. Early invasive squamous and adenocarcinoma of the cervix: (FIGO Stage Ia) clinical features and management. I: Coppleson M, red. *Gynecologic oncology*. New York: Churchill Livingstone, 1992: 631–48.
32. Newton M. Radical hysterectomy or radiotherapy for stage I cervical cancer. A prospective comparison with 5 and 10 years follow-up. *Am J Obstet Gynecol* 1975; 123: 535–42.
33. Perez CA, Camel HM, Kao MS, Hederman MA. Randomized study of preoperative radiation and surgery or irradiation alone in the treatment of stage IB and IIA carcinoma of the uterine cervix: final report. *Gynecol Oncol* 1987; 27: 129–40.
34. Landoni F, Maneo A, Colombo A, Placa F, Milani R, Perego P et al. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-Ia cervical cancer. *Lancet* 1997; 350: 535–40.
35. Sundfør K, Tropé CG, Kjørstad KE. Radical radiotherapy versus brachytherapy plus surgery in carcinoma of the cervix 2A and 2B. Long-term results from a randomized study 1968–1980. *Acta Oncol* 1996; 35 (suppl 8): 99–107.
36. Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ, Lentz SS, Muterspach LI, Zaino RJ. A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 1999; 73: 177–83.
37. Lahousen M, Haas J, Pickel H, Hackl A, Kurz C, Ogris H et al. Chemotherapy versus radiotherapy versus observation for high-risk cervical carcinoma after radical hysterectomy: a randomized, prospective, multicenter trial. *Gynecol Oncol* 1999; 73: 196–201.
38. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, Muterspach LI, Chafe WE, Suggs CL et al. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N Engl J Med* 1999; 340: 1154–61.
39. Tulzer H, Kupka S. The effectiveness of obligatory lymphadenectomy in treating carcinoma of the cervix. *Int J Gynaecol Obstet* 1978; 16: 197–203.
40. Downey GO, Potish RA, Adcock LL, Prem KA, Twigg LB. Pretreatment surgical staging in cervical carcinoma: therapeutic efficacy of pelvic lymph node resection. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160: 1055–61.
41. Possover M, Krause N, Kuhne-Heid R, Schneider A. Value of laparoscopic evaluation of paraaortic and pelvic lymph nodes for treatment of cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: 806–10.
42. Salvesen HB, Iversen OE, Akslen LA. Prognostic significance of angiogenesis and Ki-67, p53 and p21 expression: a population-based endometrial carcinoma study. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1382–90.
43. Salvesen HB, Das S, Akslen LA. Loss of nuclear p16 protein expression is not associated with promoter methylation but defines a subgroup of aggressive endometrial carcinomas with poor prognosis. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 153–9.
44. Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD, Graham JE, Heller PB. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer* 1987; 60: 2035–41.
45. Maggino T, Romagnolo C, Zola P, Sartori E, Landoni F, Gadducci A. An analysis of approaches to the treatment of endometrial cancer in Western Europe: a CTF study. *Eur J Cancer* 1995; 31A: 1993–7.
46. Corn BW, Dunton CJ, Carlson JA, Xie Y, Valicenti RK. National trends in the surgical staging of corpus cancer: a pattern-of-practice survey. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 628–31.
47. Candiani GB, Belloni C, Maggi R, Colombo G, Frigoli A, Carinelli SG. Evaluation of different surgical approaches in the treatment of endometrial cancer at FIGO stage I. *Gynecol Oncol* 1990; 37: 6–8.
48. Trimble EL, Kosary C, Park RC. Lymph node sampling and survival in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1998; 71: 340–3.
49. Kilgore LC, Partridge EE, Alvarez RD, Austin JM, Shingleton HM, Noojin F et al. Adenocarcinoma of the endometrium: survival comparisons of patients with and without pelvic node sampling. *Gynecol Oncol* 1995; 56: 29–33.
50. ASTEC – a Study in the Treatment of Endometrial Cancer A randomised trial of lymphadenectomy and of external beam radiotherapy in the treatment of endometrial cancer. [\(www.controlled-trials.com/frame.cfm?nextframe=web&page=links§ion=2\)](http://www.controlled-trials.com/frame.cfm?nextframe=web&page=links§ion=2) (1.9.2000).
51. Aalders J, Abeler V, Kolstad P, Onsrud M. Postoperative external irradiation and prognostic parameters in stage I endometrial carcinoma: clinical and histopathologic study of 540 patients. *Obstet Gynecol* 1980; 56: 419–27.
52. Lewis GCJ, Slack NH, Mortel R, Bross ID. Adjuvant progestogen therapy in the primary definitive treatment of endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1974; 2: 368–76.
53. Martin-Hirsch PL, Lilford RJ, Jarvis GJ. Adjuvant progestogen therapy for the treatment of endometrial cancer: review and meta-analyses of published randomised controlled trials. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996; 65: 201–7.
54. Vergote I, Kjørstad K, Abeler V, Kolstad P. A randomized trial of adjuvant progestagen in early endometrial cancer. *Cancer* 1989; 64: 1011–6.
55. Kristensen GB, Tropé C. Epithelial ovarian carcinoma. *Lancet* 1997; 349: 113–7.
56. Young RC. Initial therapy for early ovarian carcinoma. *Cancer* 1987; 60: 2042–9.
57. Trimbo JB, Schueler JA, van der Burg M, Hermans J, van Lent M, Heintz AP et al. Watch and wait after careful surgical treatment and staging in well-differentiated early ovarian cancer. *Cancer* 1991; 67: 597–602.
58. Tropé C, Paulsen T, Baekelandt M, Makar A. Kontroverser ved kirurgisk behandling av avansert ovarialcancer. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2000; 120: 824–30.
59. Hacker NF. Systematic pelvic and paraaortic lymphadenectomy for advanced ovarian cancer. Therapeutic advance or surgical folly? *Gynecol Oncol* 1995; 56: 325–7.
60. Landoni F, Maggioni A, Benedetti-Panici PL, Grassi R, Zarrelli A, Bocciolone L et al. Randomized trial of lymphadenectomy vs sampling as surgical staging procedure at second look in epithelial ovarian cancer. *Årsmøte i American Society of Clinical Oncology*, 1998, abstract# 1390. [\(www.asco.org/cgi-bin/prof/abstracts.pl?absno=1390&div=gynec&year=98abstracts\)](http://www.asco.org/cgi-bin/prof/abstracts.pl?absno=1390&div=gynec&year=98abstracts) (1.9.2000).
61. Krag D, Moffat F. Nuclear medicine and the surgeon. *Lancet* 1999; 354: 1019–22.