Paradigmenwechsel bei der Lymphknotendisektion

Positive Lymphknoten metastasieren nicht

Für alle häufigen Tumoren haben randomisierte Studien gezeigt, dass Lymphknotendisektionen (LKD) keinen Einfluss auf das Überleben haben. Zum Brustkrebs belegen dies bereits fünf Studien mit zum Teil 30 Jahren Follow-up. LKD werden seit Ende des 19. Jahrhunderts propagiert. Aus der von Virchow erklärten Filterfunktion von Lymphknoten und der Beobachtung, dass auch Patienten mit befallenen Lymphknoten geheilt werden können, folgte das Modell der stufenweisen Ausbreitung vom lokal begrenzten Tumor über regionäre LK hin zu Fernmetastasen. Die Anzahl positiver LK als wichtigster klassischer Prognosefaktor stützte zusätzlich die LKD. Das ganze 20. Jahrhundert wurde dieser Standard angewendet. Er ist mittlerweile in Leitlinien mit einer Mindestanzahl von zu untersuchenden LK fixiert.

Am Beispiel der LKD zeigt sich jedoch, dass die evidenzbasierte Medizin und die randomisierten Studien als wissenschaftlich anerkannter höchster Evidenzlevel noch Akzeptanzprobleme haben. Denn es ist heute sogar ein Trend zur ausgedehnten LKD zu erkennen. Studien und moderne Bildgebung belegen mit einem detaillierten LK-Mapping, wie ein Primärtumor das lymphatische Netzwerk infiltriert, und mit welcher LK-Radikalität ein wahrer negativer LK-Status nachzuweisen ist. Nicht zuletzt stärkt das Verhältnis von befallenen zu untersuchten LK als verbesserter Prognosefaktor diesen Trend.

Gensignatur und Expressionsprofile statt Lymphknotendisektion?

Da randomisierte Studien den fehlenden Nutzen offenlegen, muss dies auch anderweitig nachvollziehbar sein. Klassische Experimente zeigten, dass LK keine Filter sind und gestreute Tumorzellen sehr schnell ihr Ziel erreichen. Multiple Herde sind in der Regel zudem aus verschiedenen Tumorzellen entstanden. Die Molekularbiologie identifiziert immer komplexere Signalketten zum Metastasierungsprozess, die bei allen Tumoren vergleichbar sind. Studien zu unterschiedlichen Tumoren sind deshalb Wiederholungen und gelten z.B. auch für Kopf-Hals-Tumoren. Es gibt viele Metastasierungen bei negativem LK-Status oder bei nur isolierten Tumorzellen in LK, die noch nicht gestreut haben und große Metastasen induziert haben können. Gensignaturen oder Expressionsprofile zum Primärtumor liefern mittlerweile sehr gute Prognosen, und zwar bei positivem und negativem LK-Status. Immer klarer zeichnet sich ein Krankheits-

modell ab, bei dem der Primärtumor parallel Tumorzellen in alle möglichen Zielorte streut, ins Blut, in die LK, in Organe und ins Knochenmark. Für diese Streuung sind positive LK ein Indikator, aber keine Ursache für Fernmetastasen.

Wenn die LK-Hypothese zutrifft, muss man folgende Aussagen diskutieren:

Erstens: Einen Tumor bewusst in den LK zu belassen, ist nicht zu akzeptieren. Mit dieser Prämisse wäre keine Studie möglich gewesen. Außerdem ist logisch: Wenn pLK nicht metastasieren, sind es keine malignen Tumorherde.

Zweitens: Belassene pLK verursachen Rezidive. Die Studien können dies nicht belegen. Trotzdem sollte die Progressionstypologie in Abhängigkeit von der Primärtherapie für jeden Tumor aufgearbeitet und bzgl. der Zeittrends beschrieben werden.

Drittens: Auf den besten Prognosefaktor kann nicht verzichtet werden. Positive LK zu zählen wäre l'art pour l'art, wenn Therapien nicht von der Anzahl der pLK abhängen.

Viertens: Die sichere Ermittlung des positiven LK-Status ist notwendig. Sind Sentinel-LK detektierbar, ist das die Lösung ohne weitere LKD. Andernfalls ist zu klären, welche Prognosefaktoren des Primärtumors mit einer reduzierten LKD für Entscheidungen zur adjuvanten Therapie ausreichen. Absehbar ist, dass bei zunehmend mehr Tumoren Gensignaturen, Genexpressionsprofile und Biomarker des Primärtumors notwendige prognostische und zusätzlich prädiktive Faktoren liefern.

Forscher und Kliniker müssen sich dem Paradigmenwechsel stellen

Die Hypothese, dass positive LK nicht metastasieren, wird immer wahrscheinlicher. Sie dürfte auch für alle Organmetastasen zutreffen. Wegen der Bedeutung für die Versorgung der Krebskranken und für die klinische Forschung sollten alle involvierten Fachgebiete ihre Pro- und Kontra-Fakten einbringen und resultierende Fragen stellen. Viele Jahrzehnte dauerte es, bis die ausgedehnte LKD für alle Tumoren etabliert war. Dem sich abzeichnenden Paradigmawechsel, dem Verzicht auf die systematische LKD, sollten sich die exzellenten Einrichtungen stellen und zeitgemäß zügig das notwendige Wissen produzieren. ■

Prof. Dr. rer. hum. biol. em. Dieter Hölzel

Tumorregister München
E-Mail: hoe@ibe.med.uni-muenchen.de

Zum Thema

Am 19. März 2010 fand in München das Symposium „Stellenwert der Lymphknotendisektion bei soliden Tumoren: diagnostisch, therapeutisch oder gar nicht notwendig?“ statt. Lesen Sie dazu den Bericht „Kontroverse um die Lymphknotendisektion“ ab Seite 60.