

## **Ist die Lymphonodektomie beim Endometriumkarzinom obsolet?**

### **Stellungnahme der Kommission Uterus der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO)**

Günter Emons und Rainer Kimmig für die Kommission Uterus der AGO

Die FIGO hat 1988 für das Endometriumkarzinom die Lymphonodektomie (LNE) im Becken und paraaortal als obligates Stagingverfahren empfohlen. Seither wird diese Thematik auf vielen Kongressen und in der Literatur kontrovers diskutiert. Die Bandbreite empfohlener Maßnahmen reicht vom vollständigen Verzicht auf die LNE, über ein wie auch immer geartetes Sampling, über ihren alleinigen Einsatz im Becken, über eine Indikationsstellung durch Schnellschnitt bis hin zur generellen Durchführung einer systematischen pelvinen und paraaortalen Lymphonodektomie bis zu den Nierengefäßen. Letzteres Vorgehen (mit kleinen Einschränkungen bei low-risk Karzinomen) wird z. B. von der S2k-Leitlinie der AGO/AWMF und den US-amerikanischen Leitlinien (American College of Obstetrics and Gynecology; National Comprehensive Cancer Network) empfohlen. Als wichtigster Vorteil der LNE gilt neben der Entfernung von Lymphknotenmetastasen die Möglichkeit des Verzichts auf eine adjuvante perkutane Strahlentherapie oder einer Chemotherapie bei Vorliegen eines pN0-Stadiums. Da die LNE bei den häufig adipösen und multimorbiden Patientinnen eine gewisse Expertise und Infrastruktur voraussetzt, werden diese Frauen zur Operation zunehmend in entsprechende Zentren eingewiesen.

Um den Jahreswechsel wurden eine italienische Studie (1) und eine britische Studie (2) publiziert, die prospektiv randomisiert scheinbar nachwiesen, dass die pelvine LNE beim Endometriumkarzinom weder das rezidivfreie noch das Gesamtüberleben verbessert.

Bedeutet dies, dass künftig wieder auf die LNE beim Endometriumkarzinom verzichtet werden kann?

Ganz so einfach ist die Sache nicht. Die beiden Studien sind zwar prospektiv randomisiert und wurden auch in Spitzenjournals publiziert, aber sie haben doch erhebliche Mängel: In beiden Studien wurde nur eine pelvine LNE durchgeführt. In den Leitlinien wird eine komplette pelvine und paraaortale LNE gefordert. In einer aktuellen Arbeit aus der Mayo-Klinik zeigte die Arbeitsgruppe um Podratz, die eine qualifizierte systematische LNE durchführt, dass bei Patientinnen mit Stadium pT1c oder G3 oder mit Durchmesser des Tumors >2 cm 63 von 281 (22%) Patientinnen Lymphknotenmetastasen hatten (3). Davon waren in 51% sowohl pelvine als auch paraaortale Lymphknoten betroffen, in weiteren 16% nur paraaortale Lymphknoten. Lediglich 33% hatten einen isolierten Befall der pelvinen Lymphknoten. Viele Autoren verstehen unter einer paraaortalen LNE die Entfernung der Lymphknoten bis zur Arteria mesenterica inferior und haben deutlich niedrigere Raten positiver paraaortaler

Lymphknoten. Alle Autoren, die korrekt bis zum Nierenstiel lymphonodektomieren, haben ähnliche Zahlen wie die Gruppe um Podratz, da die Mehrzahl der paraaortalen Lymphknotenmetastasen in der Gegend des Nierenstiels liegen.

Unter dieser Prämisse wurde in beiden randomisierten Studien wahrscheinlich nur ein Drittel der nodal positiven Patientinnen korrekt lymphonodektomiert.

In der italienischen Studie wurden im Mittel 30 pelvine Lymphknoten entfernt (1). In der britischen Studie wurden in 60% der Operationen weniger als 15, in 35% der Fälle weniger als 10 Lymphknoten entfernt. Dies kann allenfalls als Sampling bezeichnet werden. Auch beim Sampling tritt ein positiver Effekt nach Lage der Literatur bei mehr als 11 entfernten Lymphknoten auf. In beiden Studien fanden sich zahlreiche Patientinnen mit low-risk Tumoren (49% im nicht-LNE-Arm der britischen Studie). Bei diesen Tumoren ist nur in einem minimalen Prozentsatz mit befallenen Lymphknoten zu rechnen und damit auch der potenzielle Nutzen der LNE sehr gering.

In der italienischen Studie waren high-risk Karzinome (seröse, klarzellige) mit unter 1%, in der britischen Studie mit 7% vertreten. In der britischen Studie findet sich eine Häufung der Patientinnen mit niedrigeren Risiken in der nicht-LNE-Gruppe (2).

In der italienischen Studie war die adjuvante Therapie völlig freigestellt. In der nicht-LNE-Gruppe wurden 25% der Frauen nachbestrahlt, in der LNE-Gruppe nur 17% (1). In der britischen Studie erfolgte nach der Operation sogar noch eine zweite Randomisierung ( $\pm$  Teletherapie). Die Indikation zur Brachytherapie war wiederum freigestellt und diese erfolgte in 52% (2). Man könnte rechnen, dass in der britischen Studie nur ein Drittel der Probandinnen eine ausreichende Wahrscheinlichkeit für positive Lymphknoten hatte. Von diesen wären nur ein Drittel mit einer ausschließlich pelvinen LNE korrekt behandelt worden. Und bei diesen wiederum wurde nur in einem Drittel der Fälle eine ausreichende Anzahl von Lymphknoten entfernt. Dies bedeutet, dass weniger als 4% der Patientinnen im LNE-Arm zur Beantwortung der Fragestellung beitragen kann.

Bei fairer Betrachtung muss man den italienischen und britischen Frauen und den beteiligten Kollegen für ihre Mühe danken. Man muss jedoch konstatieren, dass beide Studien nicht geeignet waren, den Nutzen der LNE zu überprüfen. Es wurde die falsche Methode (nur pelvine LNE oder gar nur pelvines Sampling) bei den falschen Patientinnen (mehrheitlich low-risk) angewendet und dann noch die Trennschärfe durch unterschiedliche adjuvante Therapien oder deren Fehlen verwischt.

Zu fordern ist eine Studie an Endometriumkarzinompatientinnen mit hohem Risiko (z. B. pT1c, G3 oder high-risk Karzinom) mit definierter adjuvanter Therapie. Der einzige Unterschied in der Behandlung darf nur in der Durchführung einer qualifizierten pelvinen und paraaortalen Lymphonodektomie bestehen oder eben in dem Verzicht darauf. Nur mit einer sol-

chen Studie können wir klären, ob die LNE den Frauen mit Endometriumkarzinom und hohem Risiko einen Nutzen oder nur unnötige Morbidität bringt. Wir verfügen in unserem Land flächendeckend über qualifizierte Kliniken, die diese Operation mit minimaler Zunahme an Morbidität und Komplikationen durchführen können. Wir sollten diese Expertise nutzen, den Wert der LNE beim Endometriumkarzinom zu definieren, bevor diese Patientinnen wieder zum größten Teil außerhalb der Zentren ohne LNE operiert werden.

## Literatur

1. Panici PB, Basile S, Maneschi F, Lissoni AA, Signorelli M, Scambia G, Angioli R, Tateo S, Mangili G, Katsaros D, Garozzo G, Campagnutta E, Donadello N, Greggi S, Melpignano M, Raspagliesi F, Ragni N, Cormio G, Grassi R, Franchi M, Giannarelli D, Fossati R, Torri V, Amoroso M, Crocè C, Mangioni C: Systematic pelvic lymphadenectomy vs no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 100 (2008) 1707 -1716
2. The writing committee on behalf of the ASTEC study group: Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet* 373 (2009) 125 - 136
3. Mariani A, Dowdy SC, Cliby WA, Gostout BS, Jones MB, Wilson TO, Podratz KC: Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: A paradigm shift in surgical staging. *Gynecol Oncol* 109 (2008) 11 - 18