

# Zentralblatt für Chirurgie

## Zeitschrift für Allgemeine, Viszeral- und Gefäßchirurgie

### Herausgeber

H. Lippert, Magdeburg  
U. T. Hopt, Freiburg  
K.-W. Jauch, München

### Schriftleiter / Redaktion

R. T. Grundmann, Altötting-Burghausen

### Editorial Assistant

F. Meyer, Magdeburg

### Rubrikherausgeber

*Aktuelle Chirurgie*  
M. Betzler, Essen

*Kurz referiert*  
B. M. Ghadimi, Göttingen

*Rechtliches – Urteile und Hintergründe*  
A. Thiede, Würzburg

### Beirat

H. Becker, Göttingen  
F. Beyersdorf, Freiburg i. Br.  
H.-P. Bruch, Lübeck  
I. Gasting, Cottbus  
E. Klar, Rostock  
J. Lange, St. Gallen  
R. Margreiter, Innsbruck  
M. Menger, Homburg / Saar  
T. Mittlmeier, Rostock  
H.-J. Oestern, Celle  
B. Passlick, Freiburg  
H. D. Saeger, Dresden  
W. Schareck, Rostock  
T. Schmitz-Rixen, Frankfurt / Main  
B. Stark, Freiburg  
H. Till, Leipzig

### Organschaften

Vereinigung der Bayerischen Chirurgen  
Berliner Chirurgische Gesellschaft –  
Vereinigung der Chirurgen Berlins und  
Brandenburgs  
Vereinigung Mittelrheinischer Chirurgen  
Vereinigung Niederrheinisch-  
Westfälischer Chirurgen  
Vereinigung Nordwestdeutscher  
Chirurgen  
Mitteldeutsche Chirurgenvereinigung  
Thüringische Gesellschaft für Chirurgie

### Anschrift der Herausgeber

Prof. Dr. H. Lippert  
Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäß-  
chirurgie  
Medizinische Fakultät der Universität  
Leipziger Str. 44, 39120 Magdeburg  
Tel.: 03 91/6 71-55 00, Fax: 03 91/6 71-55 70

Prof. Dr. Dr. h. c. U. T. Hopt  
Allgemein- und Viszeralchirurgie  
mit Poliklinik  
Chirurgische Universitätsklinik  
Hugstetter Str. 55, 79106 Freiburg i. Br.  
Tel.: 07 61/2 70-28 06, Fax: 07 61/2 70-28 04

Prof. Dr. Dr. h. c. K.-W. Jauch  
Chirurgische Klinik und Poliklinik  
Klinikum Großhadern – LMU München  
Marchioninstr. 15, 81377 München  
Tel.: 0 89/7 09 50, Fax: 0 89/7 09 58 93

### Anschrift des Schriftleiters

Prof. Dr. R. T. Grundmann  
Kreiskliniken Altötting-Burghausen  
Krankenhausstr. 1, 84489 Burghausen  
Tel.: 0 86 77/8 80-5 01, Fax: 0 86 77/8 80-5 03

133. Jahrgang 2008

### Sonderdruck

© Georg Thieme Verlag KG  
Stuttgart · New York

Nachdruck nur mit  
Genehmigung des Verlages

### Verlag

**Georg Thieme Verlag KG**  
Rüdigerstraße 14  
70469 Stuttgart

Gelistet im Journal Citation Report:  
aktueller Impact Factor = 0,332

# Sind elektive Lymphknotendissektionen in der Karzinomchirurgie noch zeitgemäß?

## Elective Lymph Node Dissections – Still a Standard in Cancer Surgery?

### Autoren

D. Hölzel<sup>1,2</sup>, J. Engel<sup>2</sup>, U. Löhres<sup>3</sup>

### Institute

<sup>1</sup> Institut für Med. Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie (IBE) der Ludwig-Maximilians-Universität

<sup>2</sup> Tumorregister München des Tumorzentrums München der medizinischen Fakultäten der Ludwig-Maximilians-Universität und der Technischen Universität am IBE

<sup>3</sup> Pathologisches Institut der Ludwig-Maximilians-Universität (emeritierter Direktor des pathologischen Instituts und früherer Vorsitzender des Tumorzentrums München)

### Schlüsselwörter

- Lymphknotendissektion
- Karzinomchirurgie
- Metastasierung

### Key words

- lymph node dissection
- cancer surgery
- metastatic spread

### Zusammenfassung

**Fragestellung:** Die elektive radikale Operation der regionären Lymphknoten (LK) gehört seit mehr als einem Jahrhundert zum Standard der Tumorchirurgie bei Karzinomen. Ob dieser Standard noch zeitgemäß ist, wird diskutiert.

**Methodik:** Die Diskussion wird durch bekannte, randomisierte Studien und Kohortenstudien sowie durch Ergebnisse des Tumorregisters München vorbereitet.

**Ergebnis:** Unter Metastasierung (MET) wird ein Tumorwachstum verstanden, das extravasal entsteht und auf migrierte Tumorzellen des Primärherdes zurückzuführen ist. Damit gibt es 3 Formen von MET. Bei regionären LK-MET reicht die Behandlung von der radikalen operativen und adjuvanten Therapie bis zum Watchful Waiting. Obwohl die Anzahl positiver LK bei allen Karzinomen einer der wichtigsten Prognosefaktoren ist, hat die Art der Behandlung der LK keinen Einfluss auf das Langzeitüberleben. Die Anzahl positiver LK ist demnach Indikator, aber nicht Ursache für die Fernmetastasierung. Dies scheint allgemeingültig zu sein. Auch ein Teil der Lokalrezidive kann als Folge einer lokalen MET in Betracht kommen. Ihre Häufigkeit kann durch operative, adjuvante systemische und strahlentherapeutische Maßnahmen stark variieren, wirkt sich aber ebenfalls nicht auf das Überleben aus. Distanzte MET bestimmen in der Regel den Krankheitsverlauf. Ob hämatogene MET die Quelle neuer, klinisch relevanter, die Prognose beeinflussender Absiedelungen sind, ist aufgrund des statistisch erfassten zeitlichen Auftretens infrage zu stellen.

**Schlussfolgerung:** Die genetische Steuerung der MET legt einen prinzipiell gleichartigen MET-Prozess für alle Karzinome nahe. Die Hypothese „Metastasen metastasieren nicht“ hat aufgrund epidemiologischer Daten eine hohe Plausibilität: Eine Reduktion der elektiven Lymphknoten-Dis-

### Abstract

**Purpose:** Since more than a century elective radical dissection of regional lymph nodes is a standard procedure in tumour surgery. We discuss whether or not this standard is still up to date.

**Methods:** The discussion was based on evaluations from well known clinical trials and cohort studies as well as from the results of the Munich Cancer Registry (MCR).

**Results:** Distant metastases develop extravasally from disseminated tumour cells that originate from the primary tumour. Therefore, three categories of metastases can be described: First, regional lymph node metastases treated by surgical and/or adjuvant therapy or by watchful waiting. Although the number of positive lymph nodes is one of the most important prognostic factor in all cancer sites, treatment of lymph nodes does not affect long-term survival. The number of positive lymph nodes is therefore simply a marker, but not a cause, of distant metastases. This seems to be generally valid. Also, the major part of local recurrences can be seen as “local metastases”. The frequency of local relapse can be influenced by surgery, adjuvant treatment or radiotherapy only with a small impact on survival. Distant metastases normally determine the course of disease. Whether metastases can be a source of new clinically relevant metastases that influence the prognosis has to be questioned by the presented analyses of tumour growth times.

**Conclusions:** The gene-based control of metastases implies a principal process of metastatic spread for solid tumours. The hypothesis “metastases do not metastasise” has a high plausibility. Reduction of lymph node dissection and its performance only in those cases where it is necessary for treatment decisions seems to be (bio)-logically consequent.

### Bibliografie

DOI 10.1055/s-0028-1098738

Zentralbl Chir 2008; 133: 582–589

© Georg Thieme Verlag KG  
Stuttgart · New York ·  
ISSN 0044-409X

### Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. Dieter Hölzel**  
IBE / Klinikum Großhadern  
Marchioninstr. 15  
81377 München  
hoe@ibe.med.uni-  
muenchen.de

sektionen (LKD) auf das für prognoseadaptierte Therapieentscheidungen erforderliche Ausmaß wäre dann (bio-)logisch konsequent.

## Einleitung

Die „Theorie“ zur radikalen Krebsoperation wurde Ende des 19. Jahrhunderts formuliert. Es gibt lokal begrenzte, regionäre in die Lymphknoten ausgebreitete und fernmetastasierte Karzinome. Da es nach radikaler Entfernung des Primärherdes und der regionären Lymphknoten Heilungen gibt, wurde gefolgert, dass die lokale und auch die regionäre Ausbreitung Zwischenstufen der Tumorausbreitung sind, die durch OP-Radikalität Heilungschancen bieten. Dies ist die auch heute noch weit verbreitete mechanistische Hypothese der Tumorchirurgie, nach der die LK-Entfernung einen kurativen Effekt hat und nicht nur eine wichtige Staging-Information liefert.

Diese Operationsradikalität wurde vor mehr als 100 Jahren praktisch für alle Karzinome zum Standard erklärt. Halsted und Meyer entwickelten die radikale Mastektomie mit Entfernung aller regionären LK [22]. Die radikale Wertheim-Operation reicht in diese Zeit zurück und wurde später von Meigs systematisch auf die LK ausgedehnt. Halsted, Moynihan, Miles sind für die Abdominalchirurgie zu nennen [3]. Die Neckdissektion hat viele Väter, u. a. auch Billroth und Kocher [15]. Crile begründete die Radikalität ebenfalls mit der stufenweisen Ausbreitung des Tumors und betonte den leichten Zugang zu den Kopf-Hals-Lymphknoten [7]. Snow hatte bereits 1892 beim malignen Melanom (MM) die LK-Entfernung gefordert [34]. Beim malignen Melanom wurde ab Mitte des 20. Jh. durch Pack mit Aussagen zur okkulten MET-Ausbreitung bis in die 1980er-Jahre eine noch radikalere OP im Gesunden begründet [36].

Erst in den 1970er-Jahren wurde die Radikalität der Operation des Primärherdes u. a. beim Mammakarzinom graduell zurückgenommen. Die radikale LK-Dissektion (LKD) wurde jedoch beibehalten. Die Entfernung möglichst vieler LK ist heute trotz zunehmender Individualisierung noch Versorgungsstandard, in der Regel mit einer unteren Grenze als Qualitätsmaß z. B. von 10 oder mehr untersuchten LK.

Im Zeitalter der evidenzbasierten Medizin ist es naheliegend, ein mehr als hundert Jahre altes Paradigma zu hinterfragen. Die Entfernung des Primärtumors als Quelle migrierender Tumorzellen ist auch durch aktuelle Daten gesichert. Fraglich sind aber die Behandlung der LK und ihr Stellenwert für das Überleben. Es gibt zu keinem Tumor LoE 1 A-Studien (LoE 1 A: Metaanalysen konsistenter randomisierter Studien), die den Nutzen der elektiven LKD aufzeigen. Dies ist nach wie vor zutreffend [41]. Im Gegenteil, es gibt immer mehr Fakten aus klinischen und epidemiologischen Studien und neuerdings aus der Molekularpathologie, die den fehlenden Nutzen belegen und damit die ausgedehnte LKD als Übertherapie scheinen lassen [21]. Ziel dieser Diskussion ist, mit bekannten Studien die Faktenlage aufzuzeigen und damit die Hypothese „LK-Metastasen metastasieren nicht“ zu stützen [42, 43].

## Ausgewählte Studien und Daten zur Lymphknotendissektion

Es gibt eine Vielzahl von bekannten randomisierten Studien und Kohortenstudien zu verschiedensten Krebserkrankungen, die den Nutzen von LKD in Bezug auf Überleben in Frage stellen. Einige sollen für die Diskussion kurz skizziert werden.

In **Abb. 1** sind Überlebenskurven in Abhängigkeit von der LK-Behandlung aus 4 randomisierten Studien zum malignen Melanom, 2 zum Mammakarzinom und einer zum Magenkarzinom zusammengestellt. In **Abb. 1 a** ist das 10-Jahres-Überleben beim malignen Melanom von 2 Behandlungsgruppen der Studie von Morton et al. [33] dargestellt. Patienten mit einem primären malignen Melanom ab einer Dicke von > 1 mm wurden alle großzügig exzidiert. In der Gruppe I wurde nur beobachtet und erst bei einem LK-Rezidiv im Krankheitsverlauf wurden die regionären LK systematisch entfernt. In der Gruppe II wurden im Rahmen der Primärtherapie zusätzlich eine Sentinel-Biopsie und bei einem positiven Befund eine sofortige LKD durchgeführt. Das Überleben zeigt keinen Unterschied. In Gruppe II wurden im Mittel 1,4 positive LK entfernt, in Gruppe I beim Auftreten einer LK-Manifestation im Krankheitsverlauf bereits 3,3 positive LK. Nach Entfernung des primären malignen Melanoms hatte das weitere regionäre Tumorstadium in zusätzlich 2 LK also keine Auswirkungen aufs Überleben.

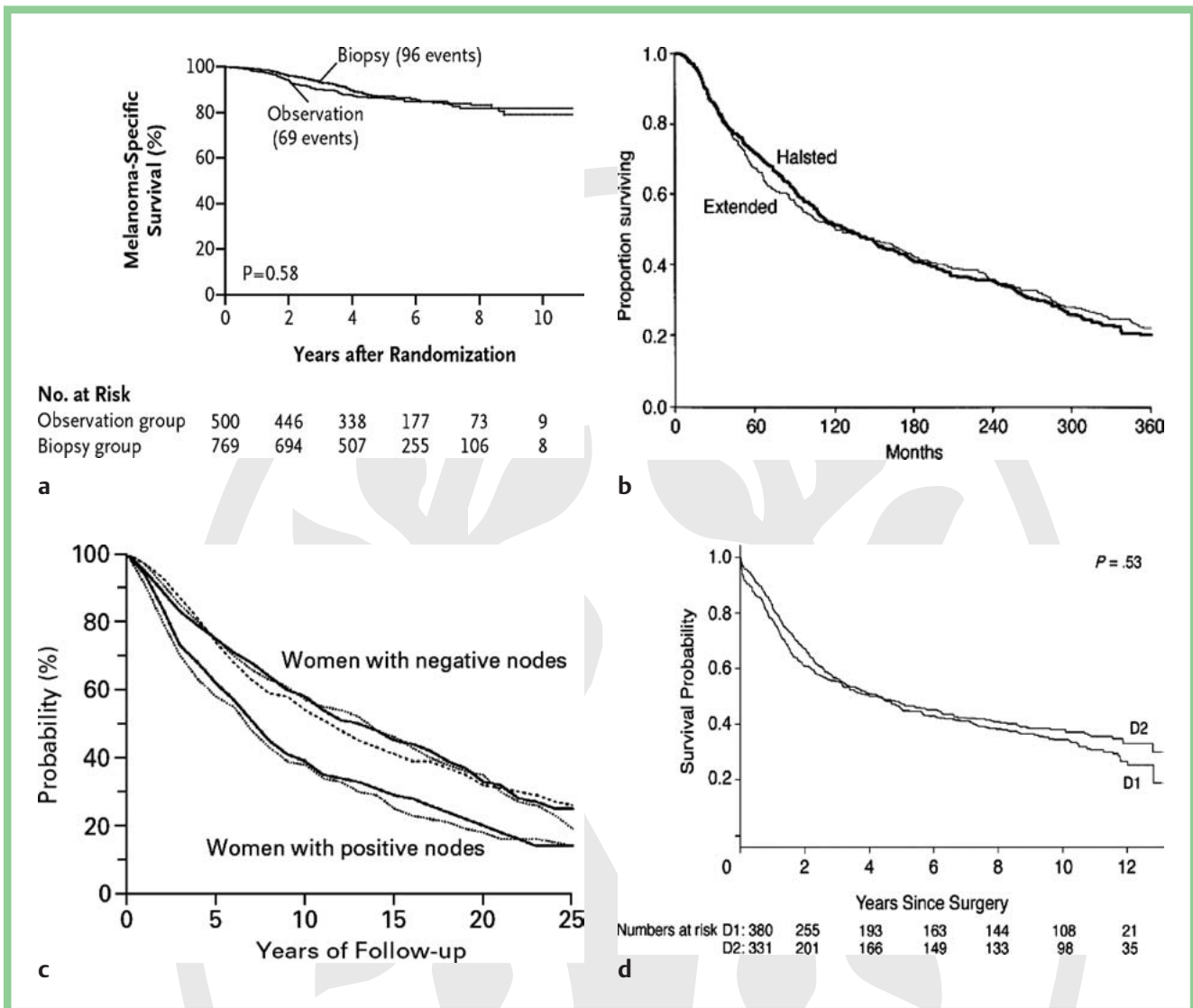
In **Abb. 1 b** ist das 30-Jahres-Überleben beim Mammakarzinom für 2 Gruppen dargestellt, die radikal nach Halsted oder erweitert radikal (extended) mit zusätzlicher Entfernung der parasternalen LK behandelt wurden. In dieser Studie von Veronesi et al. wurden in der Extended-Gruppe bei 20,5% positive parasternale LK entfernt [46]. Deren Entfernung brachte auch nach 30 Jahren keinen Überlebensvorteil. Heute werden auch bei medialem Sitz parasternale LK routinemäßig nicht entfernt und nicht bestrahlt. Das Belassen positiver LK hat beim Mammakarzinom also keinen Einfluss auf das Überleben.

**Abb. 1 c** zeigt die 25-Jahre-Ergebnisse der NSABP-B04 Studie von Fisher et al. [18]. Bei klinisch freier Axilla (women with negative nodes) wurden 1079 Patientinnen in 3 Gruppen randomisiert, in radikale Mastektomie nach Halsted, in totale Mastektomie ohne Axilla-Dissektion aber mit Bestrahlung und in totale Mastektomie ohne primäre Axilladissektion und ohne Bestrahlung. Auch diese 3 Gruppen zeigen nach 25 Jahren keinen Unterschied, obwohl in der Halsted-Gruppe im Mittel 17,7 LK entfernt wurden. Bei klinisch positiver Axilla ergaben die LKD versus Strahlentherapie identische Ergebnisse. **Abbildung 1 d** zeigt die Ergebnisse der Magenkrebsstudie von Hartgrink mit D1- und D2-Level-LKD, wiederum ohne Unterschied im Überleben [24].

In **Abb. 1** ist jeweils nur das Gesamtüberleben betrachtet worden. In **Abb. 2** wird bei 2 Arbeiten der Effekt von regionalen adjuvanten Behandlungen für das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben aufbereitet. In der Studie von Sauer et al. (**Abb. 2 a**) wurden Patienten mit einem Rektumkarzinom mit klinischem T3–4-Tumor oder positiven LK entweder einer prä- oder postoperativen Radiochemotherapie zufällig zugeteilt [38]. **Abbildung 2 a** zeigt links die relevante Reduktion lokoregionärer Rezidive. Ein zusätzliches lokoregionäres Tumorstadium von absolut 7% hatte jedoch nach 5 Jahren keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben (rechts).

In **Abb. 2 b** sind die 20-Jahres-Ergebnisse der NSABP-B06-Studie von Fisher et al. beim Mammakarzinom wiedergegeben [19]. Die rezidivfreie Zeit zeigt links für die Untergruppe der lumpektomierten Patientinnen ohne Bestrahlung fast viermal so viele Rezidive, die im Wesentlichen Lokalrezidive sind. Im Gesamtüberleben (rechts) ergab sich kein signifikanter Unterschied, auch wenn bei 30% lokal wieder Tumor gewachsen ist.

Auf die Abhängigkeit der Prognose von der Anzahl der untersuchten und der davon befallenen regionären LK wird bei der hier diskutierten Thematik häufig verwiesen. In **Abb. 3 a** ist



**Abb. 1** Überleben in Abhängigkeit von der LK-Behandlung aus vier randomisierten Studien: **a** Malignes Melanom – Morton DL et al. 2006 [33], **b** Mammakarzinom – Veronesi U et al. 1999, [45], **c** Mammakarzinom – Fisher B et al. 2002 [18], **d** Magenkarzinom – Hartgrink HH et al. 2004 [24].

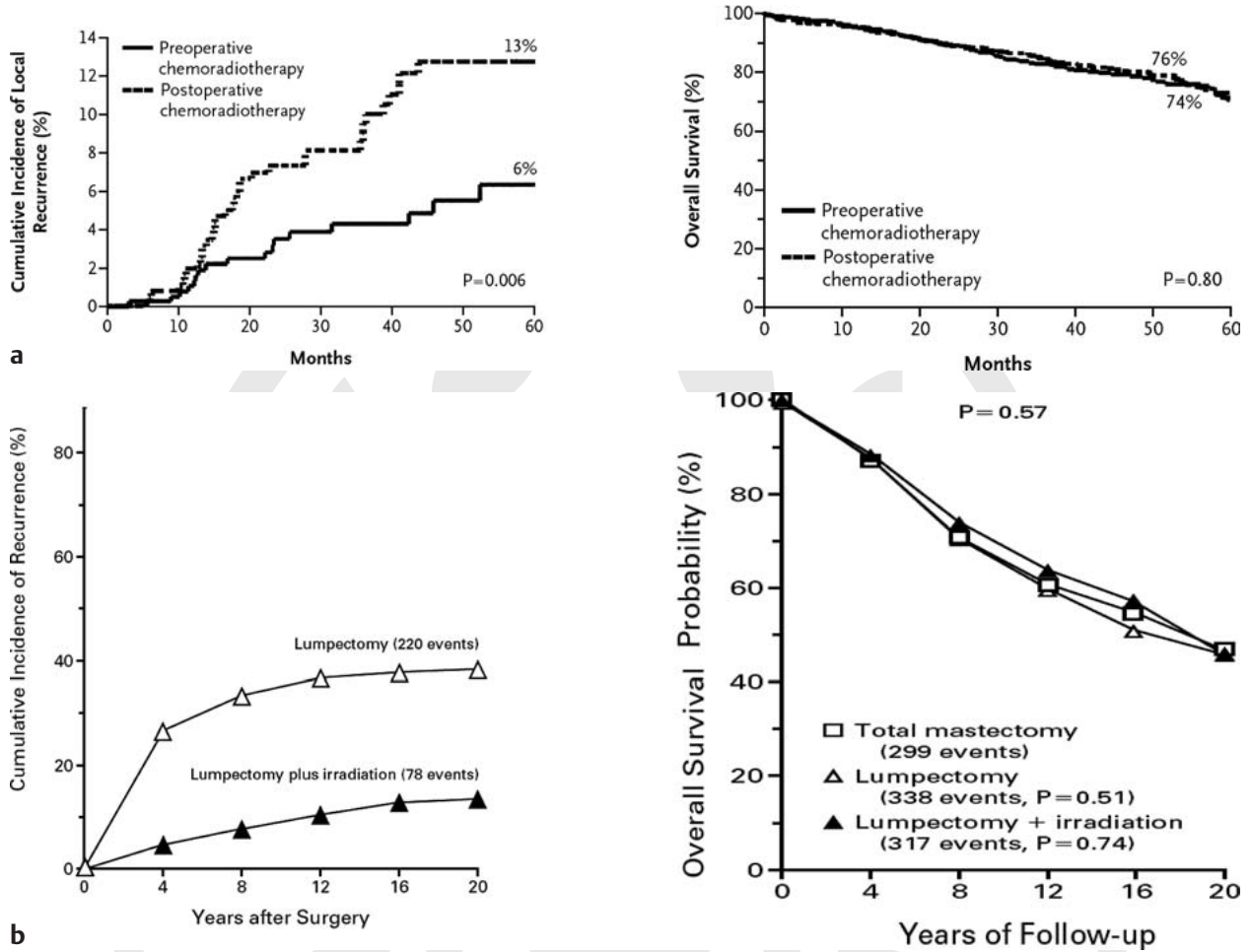
das Ergebnis der einzigen randomisierten Studie dargestellt [37], die auch beim Kolonkarzinom (links) keinen statistisch signifikanten Unterschied zur ausgedehnten LK-Radikalität ermitteln konnte. Bei der linken Segmentresektion wurde bis zum Beginn der Arteria mesenterica inferior operiert.

► **Abbildung 3 b** zeigt dagegen ebenfalls beim Kolonkarzinom mit SEER-Daten der USA, also keine randomisierte Studie, eine auffällige Abhängigkeit der Prognose von der Anzahl der untersuchten LK [6] und zwar in allen Stadien.

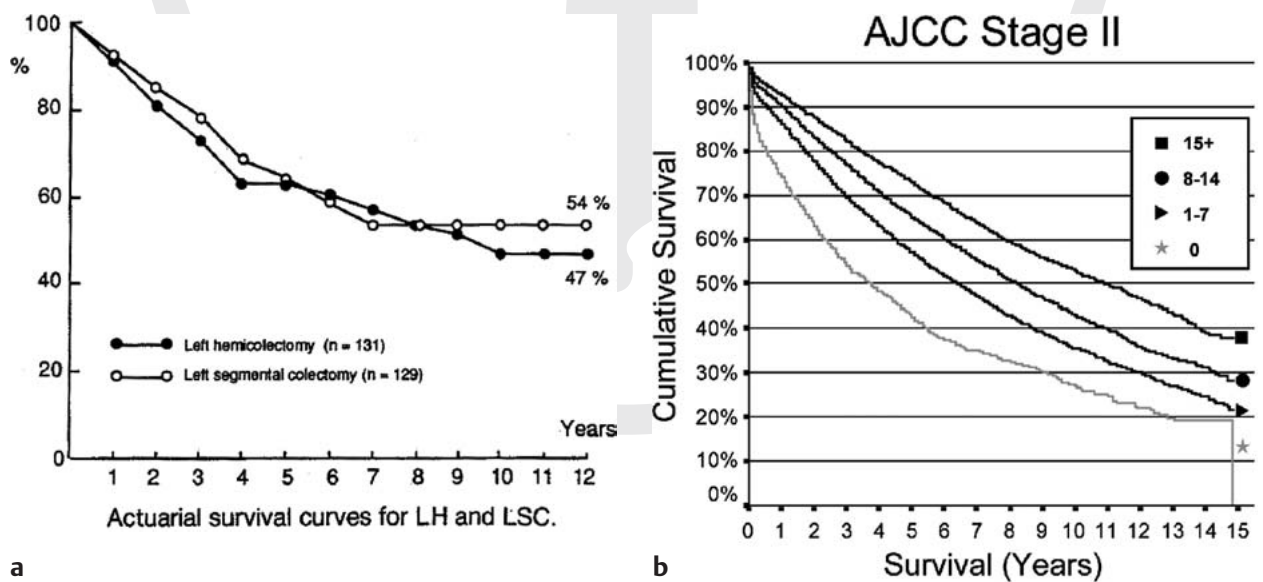
Der Zusammenhang des Überlebens mit der Anzahl der positiven LK wird in ► **Abb. 4** mit Überlebenskurven aus dem Tumorregister München am Beispiel der Karzinome des Kolorektums, der Brust, des Magens und der Prostata beschrieben. Beim Prostatakarzinom ist die Prognose bei positiven LK günstig im Vergleich zu anderen LK-positiven Karzinomen. Bemerkenswert ist, dass es in ► **Abb. 4** für die pN0-Gruppen bei den unterschiedlichen Karzinomen sehr unterschiedlich hohe Überlebensraten gibt. Dies weist auf Unterschiede in der Häufigkeit der Prognose bestimmenden hämatogenen MET und auf die biologische Verschiedenheit der einzelnen Organkarzinome hin.

► **Abbildung 5** gibt einen Hinweis zu dieser hohen Heilungschance beim Prostatakarzinom. Dargestellt sind zwei Behandlungskohorten, jeweils mit positiven LK. Die eine Kohorte wurde trotz positiver LK radikal prostatektomiert, bei der anderen wurde wegen der vermeintlich ungünstigen Prognose eines positiven LK-Befundes nach der Logik einer EORTC-Studie die radikale Operation unterlassen [39, 44]. Für einen fairen Vergleich wurden für die kleinere Kohorte von Patienten ohne Prostatektomie die Häufigkeitsverteilung der Alters-, PSA- und Grading-Kombinationen ermittelt. Aus der größeren prostatektomierten Kohorte wurden dann Stichproben gezogen, die bez. Alter, PSA und Grading vergleichbar verteilt waren. Der Unterschied im Überleben dieser strukturähnlichen Stichproben nach 8 Jahren von mehr als 20% unterstreicht die Heilungschancen bei positiven LK, wenn der Primärherd radikal entfernt wird und keine weiteren Tumorzellen mehr streuen kann.





**Abb.2** Rezidivfreie Zeit und Gesamtüberleben zum Rektumkarzinom (a) Sauer R et al., 2004 [38] und zum Mammakarzinom (b) NSABP-B06 Studie Fisher B et al. [9]. Der dritte Therapiearm „Total mastectomy“ in **Abb. 2 b** (rechts) ist für die Beurteilung der Lokalrezidivrate in Abhängigkeit von der Bestrahlung in **Abb. 2** (links) nicht mittig und wurde deshalb nicht dargestellt.



**Abb.3** Überleben ab Diagnose beim Kolonkarzinom in Abhängigkeit von der Radikalität der Operation (a) (Rouffet F et al., 1994 [37], siehe Text) und von der Anzahl der untersuchten Lymphknoten in einer bevölkerungsbezogenen Kohortenstudie (b) (Chen SL et al., 2006 [6]).

Sonderdruck für private Zwecke des Autors

Sonderdruck für private Zwecke des Autors

## Diskussion



### Lymphknoten-Metastasierung

Die radikalen Operationsstrategien mit der elektiven LKD wurden Ende des 19. Jh. durch ein mechanistisches Tumorausbreitungsmodell begründet. Es beruhte auf der Vorstellung, dass eine hämatogene Fernmetastasierung auch durch positive LK erfolgen kann. In Bezug auf die LK wird trotz zunehmender Individualisierung noch heute angestrebt, die positiven LK möglichst vollständig zu entfernen. Je größer die Anzahl der entfernten LK ist, desto kleiner wird der Quotient aus positiven und entfernten LK. Das wird als Operationalisierung der LK-Radikalität bezeichnet [40]. Beim malignen Melanom wurde Mitte des 20. Jh. die Radikalität aufgrund der gleichen Vorstellung sogar noch gesteigert [36], was Weyers als Triumph der Irrationalität für fast ein Jahrhundert einstuft [49]. Vergleichbar beurteilt Ferlito die heutige Neckdissektion [16]. Erst Ende des 20. Jh. wurde die Radikalität in Studien schrittweise zurückgenommen. Legt die steigende Zahl der klinischen Studien und molekularbiologischen Experimente nahe, die Radikalität der elektiven LKD für alle Karzinome weiter zurückzunehmen? Bei fast allen Karzinomen gibt es vergleichbare Fragen, Studien und Aussagen: Die Prognose sinkt mit Größe und Anzahl positiver LK (▶ **Abb. 4**), Mikrometastasen, isolierte Tumorzellen in den LK und disseminierte Tumorzellen im Knochenmark oder Blut [5, 35] sind prognostisch ungünstig, mit der lokoregionären Radikalität steigt die lokoregionäre Kontrolle, Ergebnisse der LKD sind vergleichbar zur regionalen Radio- oder Radiochemotherapie, das rationale Sentinel-Mapping liefert vergleichbare Ergebnisse zum LK-Status. Nebenwirkungen der LKD gibt es, zum Teil schränken sie die Lebensqualität stark ein. Zwingen neue Erkenntnisse zu einer rationalen Weiterentwicklung der klassischen Handlungsgrundlage für alle Karzinome [12]?

Die sich seit Jahrzehnten zeitversetzt und mit jeder neuen Technik wiederholenden wissenschaftlichen Untersuchungen und kontrovers geführten Diskussionen legen nahe, dass es sich bei der LK-MET um einen bei allen Karzinomen vergleichbaren Prozess handelt. Ein positiver Effekt, ein Überlebensvorteil durch LKD, ist bisher mit keinem systematischen Review und mit keiner randomisierten Studie überzeugend belegt worden [21, 41]. Auch Lehrbücher räumen dies für die meisten Karzinome ein, empfehlen aber gleichzeitig uneingeschränkt die radikale LKD, um mit kurativen Ziel auch jeden LK mit „Mikro-MET“ und mit isolierten Tumorzellen zu entfernen [26, 40].

In Kohortenstudien zeigen sich logischerweise Vorteile, die auf den bekannten Stage-Migration-Effekt zurückzuführen sind [14]. Werden viele LK entfernt, so werden mehr positive LK entdeckt. Also wird damit die Anzahl der falsch negativen Zuordnungen kleiner. Die pN0-Gruppe wird bereinigt (▶ **Abb. 3b**). Die Bereinigung trifft auch für die Gruppen mit genau einen, zwei oder mehr positiven LK zu. Die prognostisch schlechteren Patienten mit mehr positiven LK werden jeweils in die nächsten Gruppen geschoben. ▶ **Abbildung 4** verdeutlicht dies durch die Verschlechterung der Prognose mit jedem zusätzlichen positiven LK. Durch diese Bereinigung wird die Anzahl in der pN0-Gruppe kleiner, die der prognostisch ungünstigsten Gruppe wird in der Regel größer. In allen Gruppen verbessert sich durch die Verschiebung der falsch zugeordneten Befunde mit mehr positiven LK das Überleben. Wenn die radikalere LKD als Ursache für eine solche Verbesserung interpretiert wird, begeht man den bekannten Stage-Migration-Bias [14]. Denn das Überleben aller hat sich durch die radikalere LKD nicht geändert, nur die

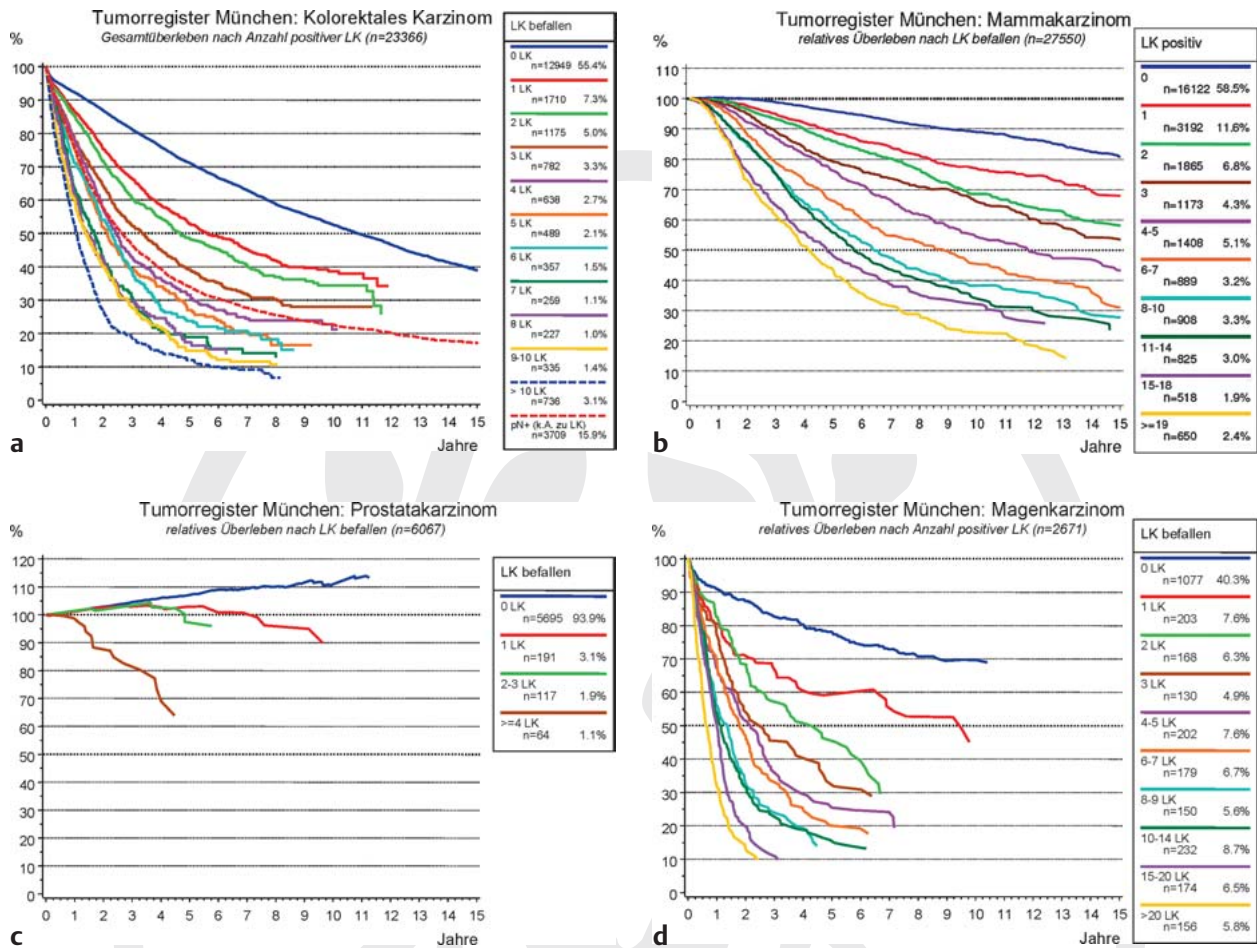
Aufteilung in die Gruppen. ▶ **Abbildung 3b** und ▶ **Abb. 4a** belegen dies eindrucksvoll, was auch von Chen et al. (▶ **Abb. 3b**, [6]) zumindest für Stadium I und II im Text, aber in Widerspruch zum Titel der Arbeit, eingeräumt und durch andere Arbeiten untermauert wird [4, 50].

Wird auf eine primäre LKD verzichtet, so gibt es zwar mehr LK-Rezidive als mit LKD, aber weit weniger LK-Rezidive als belassene positive LK oder LKD plus LK-Rezidive im Behandlungsarm. Bei der Behandlung dieser LK-Rezidive finden sich dann mehr positive LK als bei primärer Intervention. Die Prognose entspricht aber nicht der beim Rezidiv gefundenen Anzahl sondern der primär entdeckten Anzahl [33]. Demnach verschlechtert das weitere regionäre Tumorwachstum in makro- und mikroskopisch befallenen LK nicht die Prognose. Nur wenn der Primärherd belassen wird und weiter streuen kann, verschlechtert sich die Prognose (▶ **Abb. 5**).

Wenn LKD keinen kurativen Effekt haben, sind Art und Ausmaß der Intervention einschließlich der Vorgaben für zu entfernende und zu untersuchende LK zu überdenken. Die Qualitätsindikatoren von 10 oder 12 zu untersuchenden LK sind bisher nicht rational z. B. durch die Anatomie oder den pathogenetischen Prozess begründet worden. ▶ **Abbildung 4** zeigt ein Kontinuum ohne Zäsuren, was auch Nomogramme nach Eigenschaften des Primärtumors wie der pT-Kategorie und Grading nahe legen. Wenn Therapieentscheidungen prinzipiell nur vom positiven LK-Status abhängig sind – unabhängig von der Anzahl der LK-MET –, könnte konsequent nach einem positiven Sentinel-Befund eine LKD unterlassen werden [11]. Denn es gibt wenig adjuvante Strategien, die an die Anzahl der positiven LK gekoppelt sind. Auch die Frage, in welche Gruppe nach ▶ **Abb. 4** ein Patient einzuordnen ist, kann nicht die Radikalität der LKD begründen, wenn sie keine Handlungsrelevanz hat. ▶ **Abb. 4** zeigt, dass es bei jedem Karzinom hämatogene MET bei pN0-Befunden und Heilungen bei pN+ Befunden gibt. Die Bedeutung des LK-Status', insbesondere der Anzahl positiver LK wird zukünftig vermutlich abnehmen. Multivariate Modelle mit Befunden des Primärtumors einschließlich molekularpathologischer Genexpressionsprofile werden möglicherweise vergleichbare Risikoklassifikationen für adjuvante Therapieentscheidungen und eine zuverlässigere Entscheidungsgrundlage ohne den LK-Status – nicht nur bei pN0 – liefern können [45, 47].

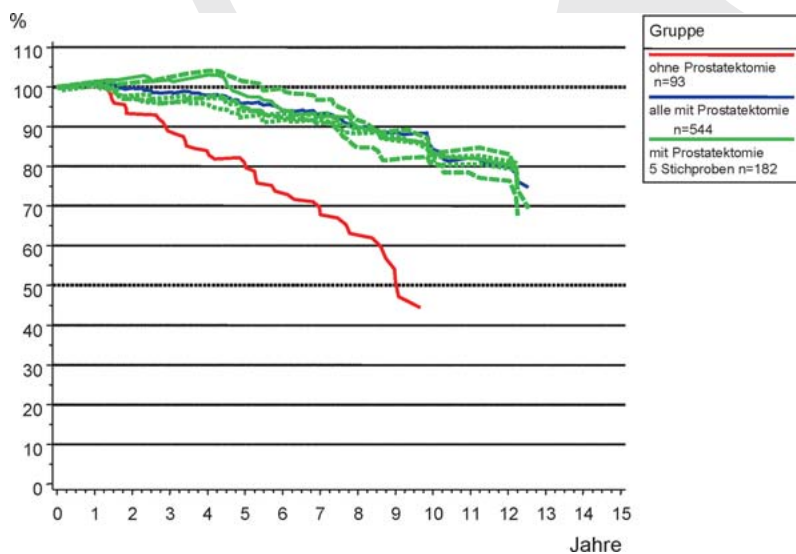
Der fehlende Zusammenhang zwischen LKD und Überleben ist vielfach bei verschiedensten Karzinomen belegt. Beim Mammakarzinom haben das Belassen positiver parasternaler LK, die Entfernung der LK aus Axilla-Level I–II versus I–III, die operative versus strahlentherapeutische Behandlung oder LK-Rezidive z. T. nach 30 Jahren keinen Einfluss auf das Überleben [11]. Auch eine aktuelle Studie zeigt, dass der Verzicht auf eine elektive LKD bei klinisch freier Axilla nicht das Überleben verschlechtert, bei einer adjuvanten Therapie sogar ein vergleichbares progressionsfreies Überleben liefert und die Lebensqualität entscheidend verbessert [27]. Bei einem „level of evidence 1A“ ist der Verzicht auf eine LKD bei primären M1-Befund und fehlender Beeinträchtigung durch die Axilla eine folgerichtige wenn auch sehr konservative Individualisierung.

Dieses nicht beeinflussbare Outcome gilt offensichtlich auch für LKD der D1- vs. D2- und D3-Level des Magens [2, 24]. Downsizing der LK-MET ist möglich, bringt aber kein Downstaging, weil die MET schon vorher initiiert worden ist. Weil die LKD ein invasiver Eingriff ist, wird im fortgeschrittenen Alter zunehmend darauf verzichtet, ohne Hinweise auf Verschlechterung der Prognose. Im Gegenteil, auch die Studien zum malignen Melanom,



**Abb. 4** Relatives Überleben ab Primärdiagnose in Abhängigkeit von der Anzahl der positiven LK: kolorektales Karzinom (a, n = 23 366), Mammakarzinom (b, n = 27 550), Prostatakarzinom (c, n = 6 067), Magenkarzinom (d, n = 2 671) [44].  
Das relative Überleben, bei dem die Sterblichkeit der Normalbevölkerung herausgerechnet wird, ist eine Schätzung für das tumorspezifische Über-

leben. Für eine Kohorte kann sich durch Positivselektion, wie beim Prostatakarzinom für Prostatektomierte, ein Überleben über 100 % ergeben, d. h. besser als die Normalbevölkerung. Ab 10 Patienten unter Risiko werden die Überlebenskurven nicht mehr gezeichnet.



**Abb. 5** Prostatakarzinom: Überleben bei positiven LK für Untergruppen mit und ohne Prostatektomie. Aus der Gruppe der Prostatektomierten wurden 5 Stichproben gezogen, die der kleineren Gruppe ohne Prostatektomie bez. Alter, PSA und Grading ähnlicher sind (Erläuterung s. Text) [44].



zum Prostata- und Kolonkarzinom oder zum Magenkrebs belegen eine höhere Morbidität und Mortalität in den Patienten-Gruppen mit LKD [24, 33]. Zum Kolonkarzinom wurde aktuell mit Ergebnissen aus 900 Krankenhäusern der USA gezeigt, dass selbst eine Verdopplung der medianen Anzahl untersuchter LK nach Adjustierung auf Alter und Stadium keinen Einfluss auf das Überleben hat [50]. Entscheidend für das Überleben beim Darmkrebs ist der qualitative pN+-Befund als klare Indikation für die Chemotherapie, der auch mit reduzierter Radikalität ermittelt werden kann [37, 50]. Identische bevölkerungsbezogene Ergebnisse liegen aus Kanada vor [4] und jedes Krebsregister belegt stadienspezifisch vergleichbare Ergebnisse trotz stark variierender jährlicher Behandlungszahlen [20]. Auch zum Ösophaguskarzinom, zu urologischen oder zu Kopf- Hals-Tumoren gibt es keine überzeugenden Daten für die ausgedehnte LKD [8, 16]. Heute scheinen LKD sogar häufiger durchgeführt zu werden, obwohl vieles dafür spricht, dass positive LK keine prognoserelevanten MET verursachen wie neuerdings auch Weinberg vermutet [48]. Regionäres Tumorwachstum in den LK ist bisher bei keinem Karzinom als Ursache für eine distante MET belegt worden. Positive LK sind nur ein Indikator für Tumorzellmigration und deren Dauer. Es scheint an der Zeit, dass wissenschaftliches Denken sowie diagnostisches und therapeutisches Handeln sich vom Paradigma des 19. Jh. lösen und davon ausgehen, dass positive LK keine Ursache für MET sind.

### Verallgemeinernder Ausblick

Nach dem aus dem 19. Jahrhundert stammenden Paradigma beruht die Entfernung nicht nur der Primärtumoren im Gesunden sondern auch der LK-MET auf der Annahme, dass Karzinomzellen des Primärherdes und der LK-MET bzw. des LK als Filter ein vergleichbares MET-Potenzial besitzen. Demnach kann von LK-MET, wenn sie nicht entfernt werden, eine weitere MET ausgehen. Ergebnisse zahlreicher klinischer Studien, molekularbiologische Befunde und Analysen von Krebsregisterdaten stellen dieses Paradigma zunehmend in Frage, dass von positiven LK verlaufsbestimmende MET ausgehen, schlagwortartig zugespitzt zur Hypothese „LK-Metastasen metastasieren nicht“ [17, 23]. Was folgt daraus?

- ▶ Heutige Versorgungsstandards sind für alle Organkarzinome unter Berücksichtigung spezieller klinischer Gesichtspunkte einschließlich der Lebensqualität der Patienten hinsichtlich des notwendigen Ausmaßes einer sofortigen elektiven versus einer im Krankheitsverlauf verzögerten oder ausbleibenden LKD kritisch auf ihre Evidenz zu überprüfen. Wenn es Untergruppen gibt, die von einer LKD profitieren, sollte dies belegt und die Individualisierung weiter umgesetzt werden [41].
- ▶ Es drängt sich die Frage auf, ob sich die Hypothese „LK-MET metastasieren nicht“ verallgemeinern lässt. „Metastasen metastasieren nicht“ würde bedeuten, dass sowohl von lokalen Tumorabsiedelungen im Organ des Primärtumors (Abb. 2) als auch insbesondere von hämatogenen (Fern-)Metastasen keine weitere MET ausginge [17, 31]. Damit wäre auch das kaskadenartige Fortschreiten der hämatogenen MET infrage gestellt. Eine Reihe klinischer und klassischer und neuer experimenteller Studien und auch Verlaufsdatenanalysen u. a. zu Progressionsmustern und MET-Zeitdauern [13, 17, 29] lassen sich in diesem Sinne interpretieren.
- ▶ Es besteht ein dringender Forschungsbedarf. Die diskutierten klinisch-epidemiologischen Ergebnisse und die daraus abge-

leiteten potenziellen Schlussfolgerungen bis zur zumindest denkbaren Verallgemeinerung „Metastasen metastasieren nicht“ erfordern wegen der klinischen Konsequenzen eine intensiviertere Forschung zum MET-Prozess [1, 5, 48]. Es gilt, genaue Einblicke in die komplexen zellbiologischen und molekularen Mechanismen einschließlich der Interaktion zwischen Karzinomzellen und ortständigem Wirtsgewebe zum besseren Verständnis der Organotropie im Sinne von Pagets „Seed-and-soil“-Theorie zu gewinnen [5, 10, 17, 32]. Vergleichende zelluläre Gen- und Protein-Expressionsprofile von Primärtumor und MET versprechen Erkenntnisfortschritte. Es wird zu prüfen sein, ob sich dabei bereits vorliegende, aus molekularbiologischen Befunden resultierende Argumente bestätigen, dass sich aus den Zelleigenschaften des primären Karzinoms das MET-Risiko sowohl bei negativem als auch bei positivem LK-Status vorhersagen lässt [17, 28, 30, 31]. Das Ganze ist nur interdisziplinär möglich und erfordert die Zusammenarbeit von Grundlagenforschung und klinisch-epidemiologischer Forschung. Im Beitrag der Pathologie sollte auch der Stellenwert der klinischen Obduktion beachtet werden.

Wie und wie schnell wir mit innovativen Diagnoseverfahren für jede Neoplasie und für jeden Patienten im Vergleich zum Heute nicht nur bei pN0 wesentlich bessere prognostische Klassifikationen erzielen und damit zielgerichteter Therapien einsetzen können, ist nicht absehbar. Jede neue Erkenntnis und plausible Hypothese auf diesem Weg sollte aber Anlass geben, bestehende diagnostische und therapeutische Strategien und Algorithmen für jeden Organtumor interdisziplinär zu überprüfen.

In der Regel bringt Dissens die Wissenschaft weiter: Die dargelegten Fakten und vorsichtigen Verallgemeinerungen erscheinen auch den Autoren unterschiedlich plausibel. Aber die Hypothese „Metastasen metastasieren nicht“ ist überprüfenswert weil handlungsrelevant. Historische und zukünftige Daten u. a. von modernen klinischen Krebsregistern werden die Qualität der Versorgung von Krebskranken, die Wirksamkeit und die Sicherheit resultierender Innovationen mit großen Behandlungskohorten begleitend belegen.

### Danksagung

Allen Kliniken und Ärzten, die in Oberbayern und in der Region Landshut im Tumorregister München (TRM) kooperieren, gebührt der besondere Dank. Sie tragen gemeinsam die flächendeckende Erhebung der Krebspatienten und haben Anspruch auf eine faire Interpretation. Diese Arbeit ist eine Interpretation, die zugleich die hohe Qualität der Versorgung im Einzugsgebiet empirisch und logisch erklärt. Der Dank gilt ebenso den Trägern der Infrastruktur, dem Tumorzentrum München, dem Staatsministerium für Umwelt und Gesundheit und der Deutschen Krebshilfe für die Förderung von Forschungsprojekten. Die Daten des TRM sind eine permanente Herausforderung für alle, mit den Ergebnissen Fragen zu stellen.

### Literatur

- 1 Bernards R, Weinberg RA. A progression puzzle. *Nature* 2002; 418: 823–823
- 2 Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasko M et al. Extended lymph-node dissection for gastric cancer. *N Engl J Med* 1999; 340: 908–914
- 3 Bruch HP, Schwandner O, Schiedeck THK et al. Actual standards and controversies on operative technique and lymph-node dissection in colorectal cancer. *Langenbeck's Arch Surg* 1999; 384: 167–175



- 4 Bui L, Rempel E, Reeson D et al. Lymph node counts, rates of positive lymph nodes, and patient survival for colon cancer surgery in Ontario, Canada: a population-based study. *J Surg Oncol* 2006; 93: 439–445
- 5 Chambers AF, Groom AC, MacDonald IC. Dissemination and growth of cancer cells in metastatic sites. *Nature Rev Cancer* 2002; 2: 563
- 6 Chen SL, Bilchik AJ. More extensive nodal dissection improves survival for stages I to III of colon cancer – A population-based study. *Ann Surg* 2006; 244: 602–610
- 7 Crile G. Excision of cancer of the head and neck. *JAMA* 1906; 47: 1780
- 8 DiMarco DS, Zincke H, Sebo TJ et al. The extent of lymphadenectomy for pTXN0 prostate cancer does not affect prostate cancer outcome in the prostate specific antigen era. *J Urol* 2005; 173: 1121–1125
- 9 Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 366: 2087–2106
- 10 Eccles SA, Welch DR. Metastasis: recent discoveries and novel treatment strategies. *Lancet* 2007; 369: 1742–1757
- 11 Engel J, Lebeau A, Sauer H et al. Are we wasting our time with the sentinel technique? Fifteen reasons to stop axilla dissection. *The Breast* 2006; 15: 452
- 12 Engel J, Hölzel D. Signal für einen Paradigmawechsel. *Dtsch Arztebl* 2001; 98: A2365 (Leserbrief zum „Konzept des Wächterlymphknotens“)
- 13 Engel J, Eckel R, Kerr J et al. The process of metastasisation for breast cancer. *Eur J Cancer* 2003; 39: 1794–1806
- 14 Feinstein AR, Sosin DM, Wells CK. The Will Rogers phenomenon. Stage migration and new diagnostic techniques as a source of misleading statistics for survival in cancer. *N Engl J Med* 1985; 312: 1604–1608
- 15 Ferlito A, Johnson JT, Rinaldo A et al. European surgeons were the first to perform neck dissection. *Laryngoscope* 2007; 117: 797–802
- 16 Ferlito A, Rinaldo A. Errare humanum est, in errore perseverare stultum: this is true also for neck dissection. *Oral Oncology* 2005; 41: 132–134
- 17 Fidler IJ. The pathogenesis of cancer metastasis: the “seed and soil” hypothesis revisited. *Nature Rev Cancer* 2003; 3: 1
- 18 Fisher B, Jeong JH, Anderson S et al. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. *N Engl J Med* 2002; 347: 567
- 19 Fisher B, Anderson S, Bryant J et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347: 1233–1241
- 20 Gatta G, Capocaccia R, Sant M et al. Understanding variations in survival for colorectal cancer in Europe: a EURO-CARE high resolution study. *Gut* 2000; 47: 533–538
- 21 Gervasoni JE, Sbayi S, Cady B. Role of lymphadenectomy in surgical treatment of solid tumors: An update on the clinical data. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 2443–2462
- 22 Halsted W. The results of operations for the cure of the cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June 1889 to January 1894. *Arch Surg* 1894; 20: 497
- 23 Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer cell. *Cell* 2000; 100: 57
- 24 Hartgrink HH, van de Velde CJH, Putter H et al. Extended lymph node dissection for gastric cancer: Who may benefit? Final results of the randomised Dutch Gastric Cancer Group Trial. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2069–2077
- 25 Hirakawa S, Brown LF, Kodama S et al. VEGF-C-induced lymphangiogenesis in sentinel lymph nodes promotes tumor metastasis to distant sites. *Blood* 2007; 109: 1010–1017
- 26 Hohenberger W, Merkel S, Weber K. Lymphadenektomie bei Tumoren des unteren Gastrointestinaltraktes. *Chirurg* 2007; 78: 217–225
- 27 International Breast Cancer Study Group. Randomized trial comparing axillary clearance versus no axillary clearance in older patients with breast cancer: First results of International Breast Cancer Study Group Trial 10–93. *J Clin Oncol* 2006; 24: 337–344
- 28 Kang Y, Siegel PM, Shu W et al. A multigenic program mediating breast cancer metastasis to bone. *Cancer Cell* 2003; 3: 537
- 29 Klein CA, Hölzel D. Systemic cancer progression and tumor dormancy. *Cell Cycle* 2006; 5: 1788–1798
- 30 Lähdesmäki H, Hao X, Sun B et al. Distinguishing key biological pathways between primary breast cancers and their lymph node metastases by gene function-based clustering analysis. *Int J Oncol* 2004; 24: 1589–1596
- 31 Liu R, Wang X, Chen GY et al. The prognostic role of a gene signature from tumorigenic breast-cancer cells. *N Engl J Med* 2007; 356: 217–226
- 32 Minn AJ, Gupta GP, Siegel PM et al. Genes that mediate breast cancer metastasis to lung. *Nature* 2005; 436: 518
- 33 Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ et al. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *N Engl J Med* 2006; 355: 1307
- 34 Neuhaus SJ, Clark MA, Thomas JM. Dr. Herbert Lumley Snow, MRCS (1847–1930): the original champion of elective lymph node dissection in melanoma. *Annals Surg Oncol* 2004; 11: 875–878
- 35 Pachmann K, Clement JH, Schneider CP et al. Standardized quantification of circulating peripheral tumor cells from lung and breast cancer. *Clin Chem Lab Med* 2005; 43: 617–627
- 36 Pack GT, Schamagel IM, Morfit M. The principle of excision and dissection in continuity for primary and metastatic melanoma of the skin. *Surgery* 1945; 17: 849
- 37 Rouffet F, Hay JM, Vacher B et al. Curative resection for left colonic carcinoma: Hemicolectomy vs. segmental colectomy. *Dis Colon Rectum* 1994; 37: 651
- 38 Sauer R, Becker H, Hohenberger W et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1731
- 39 Schröder F, Kurth KH, Fossa SD et al. Early versus delayed endocrine treatment of pN1–3M0 prostate cancer without local treatment of the primary tumor: result of the EORTC trial 30846 – a phase III study. *J Urol* 2004; 172: 923–927
- 40 Siewert JR, Rothmund M, Schumpelick V Hrsg. Praxis der Viszeralchirurgie: Onkologische Chirurgie. 2. Aufl. Heidelberg: Springer; 2006
- 41 Siewert JR. Lymphadenektomie – Ein Glaubensbekenntnis? *Chirurg* 2007; 78: 181
- 42 Sugarbaker EV, Cohen AM, Ketcham AS. Do metastases metastasize? *Annals Surg* 1971; 174: 161–166
- 43 Tait CR, Dodwell D, Horgan K. Do metastases metastasize? *J Pathol* 2004; 203: 515–518
- 44 Tumorregister München. [http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/specific\\_analysis.html](http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/specific_analysis.html); Stand: 19.11.2008
- 45 Van de Vijver MJ, He YD, van't Veer LJ et al. A gene expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347: 1999
- 46 Veronesi U, Marubini E, Mariani L et al. The dissection of internal mammary nodes does not improve the survival of breast cancer patients. 30-year results of a randomised trial. *Eur J Cancer* 1999; 35: 1320
- 47 Wang Y, Klijn JGM, Zhang Y et al. Gene-expression profiles to predict distant metastasis of lymph-node-negative primary breast cancer. *Lancet* 2005; 365: 679
- 48 Weinberg RA Hrsg. The Biology of Cancer. New York: Garland Science; 2007 (Chapter 14)
- 49 Weyers W. Excision of melanoma in historical perspective: Triumph of irrationality for nearly a century. *History* 1997; 3: 238
- 50 Wong SL, Hong JM, Hollenbeck BK et al. Hospital lymph node examination rates and survival after resection for colon cancer. *JAMA* 2007; 298: 2149–2154