

Entwurf für einen Beitrag in „Frauenarzt“ o.Ä.

Vulvakarzinom: Sollen die Lymphabflusswege bereits bei einer kleinen Lymphknotenmetastase adjuvant bestrahlt werden?

Nach aktuellen Publikationen von *Mahner et al.* (Bericht über die ersten Daten der AGO-CaRE-1-Studie, ASCO 2012) und *Wölber et al.* (retrospektive Studie des Hamburger Patientenguts, 2012) ist bei den Radioonkologen zunehmend der Eindruck entstanden, als sei die Radiotherapie bei allen Patientinnen mit Lymphknotenmetastasen in der Leiste mit nachweisbaren Vorteilen versehen (Frauenarzt 2013, S. 524).

Die o.g. Studien, die zu dieser Auffassung veranlasst haben, möchten wir im Folgenden differenzierter analysieren.

Die AGO-CaRE-1-Studie von *Mahner et al.* (2012) stellt eine retrospektive Analyse der Daten von über 1.600 Patientinnen mit Vulvakarzinom aus 29 deutschen Zentren dar. Bislang liegen die Daten lediglich in Abstract-Form vor (ASCO 2012). Diese belegen die Verschlechterung der Prognose der Vulvakarzinompatientinnen unabhängig von der Anzahl befallener Leistenlymphknoten. Eine Vollpublikation steht noch aus. Aufgrund ihres retrospektiven Charakters stellt diese Analyse bisher keine ausreichende Evidenz dar für eine sichere Bewertung des Benefits einer adjuvanten Radiotherapie bei bereits einem befallenen Leistenlymphknoten. Ähnliche Diskussionen entstanden auch für Plattenepithelkarzinome im Kopf-Hals-Bereich und mündeten in eine prospektiv randomisierte Studie („pN1-Studie“), die von der Deutschen Krebshilfe unterstützt wird und derzeit rekrutiert. Auch für die Vulvakarzinompatientinnen sollten die oben erwähnten Daten darauf beschränkt sein, Hypothesen zu generieren. Im Anschluss an die Vollpublikation wird zu diskutieren sein, ob und ab welchem Lymphknotenbefall die adjuvante Behandlung der Lymphabflusswege in einer prospektiven Studie geprüft werden sollte.

Die Untersuchung von *Wölber et al.* (2012) an 157 konsekutiv zwischen 1998 und 2008 erstbehandelten Patientinnen der Universitätsfrauenklinik Hamburg lässt in der Deutung durch die Autoren die Möglichkeit einer Vorteilsbildung auch bei Patientinnen mit nur einer Lymphknotenmetastase zu. Das Kollektiv enthält eine Untergruppe von 21 Patientinnen, die nur eine einzelne Lymphknotenmetastase aufwiesen. Von diesen Patientinnen wurden 7 nicht bestrahlt, 14 wurden bestrahlt. Von diesen bestrahlten 14

Patientinnen hatten 7 Patientinnen eine Metastase von über 9 mm Durchmesser oder einen Kapseldurchbruch. Von den 7 nicht bestrahlten Patientinnen hatte lediglich 1 Patientin eine solche fortgeschrittene Metastase in einem Lymphknoten. Somit sind 8 von 21 Patientinnen in der Gruppe mit einer Lymphknotenmetastase mit Zusatzkriterien versehen, die auch unter den heutigen Statements der S2k-Leitlinie Vulvakarzinom einer Bestrahlung zugeführt werden. In dieser Patientinnengruppe wäre eigentlich zu untersuchen, ob beim Vergleich der Fälle mit einer kleinen Lymphknotenmetastase ein Unterschied zwischen den 6 Patientinnen ohne Bestrahlung und den 7 Patientinnen mit Bestrahlung zu erkennen ist. Die kleine Patientenzahl macht dabei allerdings eine valide Aussage unmöglich.

Abgesehen von dem retrospektiven Design der Studie ist also die Zusammensetzung der Patientinnengruppe mit einer Lymphknotenmetastase nicht geeignet, eine repräsentative Aussage zu den Patientinnen mit einer Lymphknotenmetastase kleiner 10 mm und ohne Kapseldurchbruch zu geben.

Eine weitere Untersuchung, die einen scheinbaren Vorteil der adjuvanten Radiotherapie bei nur einer Lymphknotenmetastase zeigt, sind die von *Parthasarathy* (2006) analysierten Daten der SEER (Surveillance Epidemiology and End Results) für Patientinnen, die zwischen 1988 und 2001 wegen eines primären Vulvakarzinoms behandelt wurden. Darunter sind auch 208 Patientinnen mit einer einzelnen Leistenlymphknotenmetastase. Die Analyse dieser Untergruppe ergibt einen signifikanten Vorteil für die zusätzlich bestrahlten Patientinnen. Dies gilt allerdings nur in der Untergruppe der Patientinnen mit 12 oder weniger entfernter LK. Die Gruppe der Patientinnen mit 13+ entfernten LK zeigt keinen Unterschied. Darüber hinaus gibt die Publikation keine Angaben zu den entscheidenden Fragen der Metastasengröße und des Kapseldurchbruchs.

Es ist aus den bislang vorliegenden retrospektiven Studien nicht abzuleiten, dass Patientinnen mit einer einzelnen Lymphknotenmetastase unter 10 mm Durchmesser und ohne Kapseldurchbruch von einer adjuvanten Bestrahlung profitieren. Darüber hinaus liegen für diese Gruppe liegen auch Daten vor, die keinen oder sogar einen negativen Effekt der Strahlentherapie möglich erscheinen lassen, dazu zählen die Analysen von *Hacker* (1983) und *Fons* (2009). Bei der Indikationsstellung zur Nachbestrahlung einer bereits operierten Leiste ist immer auch zu bedenken, dass sich die Langzeit-Komplikationen der Behandlungsmodalitäten mindestens addieren – vor diesem Hintergrund sollte der onkologische Vorteil zweifelsfrei vorliegen.

Aufgrund vieler vorliegender prognostischer Untersuchungen steht es außer Zweifel, dass Patientinnen mit großen Lymphknotenmetastasen (> 9 mm Durchmesser) und/oder Kapseldurchbruch einer Bestrahlung der Leisten zugeführt werden sollen und darüber hinaus eine Behandlung der Lymphknoten im kleinen Becken erhalten sollen.

Daten für eine Änderung der S2k-Leitlinie Vulvakarzinom für die Gruppe der Patientinnen mit einer Lymphknotenmetastase unter 10 mm und ohne Kapseldurchbruch sind zurzeit nicht verfügbar.

An dieser Stelle einen Zweifelsfall zu sehen und in diesem für die Strahlentherapie zu entscheiden, entbehrt zur Zeit jeglicher Evidenz und bringt eine zusätzliche, ggf. nicht gerechtfertigte irreversible Langzeitmorbidity mit sich- zusätzlich zu den bekannten Spätfolgen der operativen Therapie (*Carlson et al, 2008*).

Die bisherigen Daten gehen aber in ihrer onkologischen Bewertung von der systematischen Lymphonodektomie der Leisten aus. Zunehmend kommen jedoch Sentinel-Verfahren zum Einsatz, die im Falle eines negativen Sentinels auf eine Lymphonodektomie verzichten. U. a. die Gruppe von van der Zee et al. hat mit der GROINS-V-1-Studie haben nachweisen können, dass dieses Vorgehen sicher durchführbar ist und die Prognose der sentinelnegativen Patientin nicht kompromittiert (*Oonk et al., 2009*). Für sentinelpositive Patientinnen traten im Rahmen der GROINS-V-2-Studie nach Verzicht auf die Lymphonodektomie und lediglich Bestrahlung der Leiste in 11% (10/81) Leistenrezidive auf. Neun der zehn Patientinnen wiesen Makrometastasen auf. Dies führte zur Anpassung des Protokolls der GROINS-V-2-Studie im Jahre 2010:

1. Wie bisher bei negativem Sentinel Verzicht auf adjuvante Maßnahmen.
2. Bei positivem Sentinel mit Metastasengröße von ≤ 2 mm adjuvante Radiotherapie und Verzicht auf Lymphonodektomie.
3. Bei positivem Sentinel und Metastasengröße von > 2 mm, unabhängig von der Anzahl der Metastasen, Durchführung der Lymphonodektomie **und** postoperative Radiatio mit 50 Gy, bei ECE oder Durchmesser > 9 mm einer Metastase Dosiserhöhung auf 56 Gy.

Möglicherweise wird nach Vorliegen und Bewertung der Ergebnisse der großen Sentinel-Studie die Rolle der adjuvanten Radiotherapie neu zu bewerten sein, die Daten der retrospektiven AGO-Erhebung unterstreichen zwar eindrücklich die Verschlechterung der Prognose bei Lymphknotenbefall in der Leiste unabhängig von der Anzahl der befallenen Lymphknoten, erlauben aber derzeit keine Änderung der Empfehlung zur Radiotherapie.

Literatur:

Carlson JW, Kauderer J, Walker JL, Gold MA, O'Malley D, Tuller E, Clarke-Pearson DL; Gynecologic Oncology Group. A randomized phase III trial of VH fibrin sealant to reduce lymphedema after inguinal lymph node dissection: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 2008;110:76-82.

Fons G, Groenen SMA, Oonk MHM, Ansink AC, van der Zee AGJ, Burger MPM, Stalpers LJA, van der Velden J (2009): Adjuvant radiotherapy in patients with vulvar cancer and one intra capsular lymph node metastasis is not beneficial. *Gyn Onc* 114: 343-345.

Hacker NF, Berek JS, Lagasse LD, Leuchter RS, Moore JG (1983): Management of Regional Lymph Nodes and Their Prognostic Influence in Vulva Cancer. *Obst Gyn* 61:408-412.

Oonk MH, van Hemel BM, Hollema H, de Hullu JA, Ansink AC, Vergote I, Verheijen RH, Maggioni A, Gaarenstrom KN, Baldwin PJ, van Dorst EB, van der Velden J, Hermans RH, van der Putten HW, Drouin P, Runnebaum IB, Sluiter WJ, van der Zee AG (2010): Size of sentinel-node metastasis and chances of non-sentinel-node involvement and survival in early stage vulvar cancer: results from GROINSS-V, a multicentre observational study. *Lancet Oncol* 11: 646-652.

Parthasarathy A, Cheung MK, Osann K, Husain A, Teng NN, Berek JS, Kapp DS, Chan JK (2006): The benefit of adjuvant radiation therapy in single-node-positive squamous cell vulvar carcinoma. *Gyn Onc* 103: 1095-1099.

Oonk MH, van de Nieuwenhof HP, de Hullu JA, van der Zee AG. The role of sentinel node biopsy in gynecological cancer: a review. *Curr Opin Oncol.* 2009;21:425-32.

Woelber L, Eulenburg C, Choschzick M, Kruell A, Petersen C, Giesecking F, Jaenicke F, Mahner S (2012): Prognostic Role of Lymph Node Metastases in Vulvar Cancer and Implications for Adjuvant Treatment. *Int J Gyn Cancer* 12: 503-508

Prof. Dr. Hans-Georg Schnürch¹⁾, Prof. Dr. M. Hampl²⁾ und Prof. Dr. Simone Marnitz-Schulze³⁾

für die Kommission Vulva- und Vaginaltumoren der AGO

¹⁾ Frauenklinik des Lukaskrankenhauses, Neuss

²⁾ Frauenklinik der Universität Düsseldorf

³⁾ Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie der Charité, Berlin