



Kliniken der Stadt Köln

Lungenklinik

Multimodale Therapie des Nicht-Kleinzelligen Bronchialkarzinoms

Anschrift für die Verfasser:

PD Dr. med. Erich Stoelben
Lungenklinik
Kliniken der Stadt Köln gGmbH
Ostmerheimer Str. 200
51109 Köln-Merheim

Tel.: +49 221 89078640
Fax: +49 221 89073048
e-mail: stoelbene@kliniken-koeln.de

Zusammenfassung:

Die Therapie des Bronchialkarzinoms (NSCLC) wird stadienabhängig durchgeführt. Zum primären Staging dient u.a. das CT-Thorax mit Oberbauch sowie eine Bronchoskopie. Bronchialkarzinome im Stadium I-IIb sowie im Falle T3N1 werden primär reseziert. Die Indikation zur adjuvanten Chemotherapie besteht in den Tumorstadien (Ib-) II – IIIa. Die 5-Jahresüberlebensraten erreichen 40 – 80% je nach Stadium. Sollte im primären Staging der Verdacht auf mediastinale LK-Metastasen bestehen (LK-Querdurchmesser >1 cm oder positiver PET-Befund) ist eine Mediastinoskopie indiziert. Im Falle des histologischen Nachweises von mediastinalen LK-Metastasen kann eine neoadjuvante Chemotherapie bei einer Ansprechrate von 60% durchgeführt werden. Unter Einschluss einer postoperativen Strahlentherapie kann ein 5-Jahres-Überleben von etwa 20 - 40% der Patienten erreicht werden. Im Fall einer Infiltration des Mediastinums oder der oberen Thoraxapertur (Pancoast-Tumoren) und/oder eines ausgedehnten mediastinalen Lymphknotenbefalls T3/4 bzw. N2 besteht in der Regel keine Resektabilität. Die primäre kombinierte Radio-Chemotherapie wird empfohlen werden. Die 5 Jahresüberlebensraten werden mit 5-25% angegeben. Zentrale Tumoren mit Beteiligung der Bifurkation oder mit Metastasen im gleichen Lungenlappen (T4N0-1) können durch eine erweiterte Pneumonektomie bzw. Resektion nach Bedarf behandelt werden (5-JÜLR 20%). Bei allen Patienten mit primär operablem Befund ohne systemische Zeichen der Tumorerkrankung (etwa Gewichtsverlust / Anaemie / Schmerzen) genügt ein eingeschränktes Staging (CT-Thorax mit Oberbauch, Bronchoskopie). In den übrigen Fällen wird ein komplettes Staging bzw. ein ergänzendes PET empfohlen. Im idealen Falle wird die diagnostische und therapeutische Strategie bei Patienten mit Bronchialkarzinomen durch eine interdisziplinäre Besprechung festgelegt.

Einleitung

Die Behandlung des Bronchialkarzinoms (NSCLC) wird bestimmt vom Tumorstadium. Im Fall von Fernmetastasen (Stadium IV) ist lediglich eine palliative Behandlung mit einer Lebenserwartung von im Median 6-12 Monaten möglich.

In den niedrigen Stadien I-IIb führt die primäre Operation evtl. in Kombination mit einer adjuvanten Chemotherapie zu 5-Jahresüberlebensraten von 40-80%. Sollten mediastinale Lymphknotenmetastasen in geringer Ausdehnung (mikroskopisch, nur eine Station) in den Operationspräparaten nachgewiesen werden, kann die komplette Resektion mit adjuvanter Chemotherapie Behandlungserfolge mit einer 5-JÜLR von > 35% erreichen [1]. Auf die aktuellen Arbeiten aus den letzten beiden Jahren zum Einsatz der adjuvanten Chemotherapie nach radikaler Resektion des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms im Stadium I-IIIa wird hier nur hingewiesen. Die Indikation zur adjuvanten Therapie mit Platin-haltigen Kombinationen in den Stadien (Ib) II und IIIa scheint gesichert. Entsprechende Leitlinien wurden bisher nicht erstellt. Fernmetastasen in Lunge, Hirn, Leber, Nebennieren und Knochen, die präoperativ nicht nachweisbar waren, stellen im weiteren Verlauf nach radikaler Resektion des Bronchialkarzinoms trotz der adjuvanten Chemotherapie die häufigste Todesursache dar.

Kleinere randomisierte Studien konnten schon Anfang der neunziger Jahre zeigen, dass eine praeoperative Platin-haltige Chemotherapie zu besseren Langzeitergebnisse führen könnte, als eine operative Behandlung ohne Chemotherapie. Es fehlt jedoch der direkte Vergleich präoperativer zu postoperativer Chemotherapie.

Liegen bereits ausgedehnte mediastinale Lymphknotenmetastasen (Bulky Disease + kontralaterale LK-Metastasen) bzw. Tumoren mit Infiltration des Mediastinums vor, sind die Patienten in der Regel nicht mehr primär radikal resektabel. Eine nicht radikale Operation gefährdet den Patienten, ohne die Prognose zu verbessern. Eine alleinige Radiotherapie kann nur wenige Patienten heilen (<10%). Demgegenüber erreicht eine kombinierte Radiochemotherapie einen erhöhten Anteil Langzeitüberlebender (<20%).

In dem speziellen Fall des Pancoast-Tumors mit Infiltration der oberen Thoraxapertur, wo neben den ersten Rippen häufig auch Nerven, Gefäßen und die Wirbelsäule betroffen sind, wurde bereits 1961 belegt, daß eine primäre Radiotherapie gefolgt von einer Operation zu einer Heilung des Patienten führen kann. Diese Ergebnisse wurden durch die Kombination der drei Modalitäten noch gesteigert [3]. Das Ziel ist also, den Tumor mit seiner Ausdehnung so zurückzudrängen, dass eine Resektion im

Gesunden möglich wird. Gleichzeitig soll das Risiko, dass Fernmetastasen nach lokal radikaler Behandlung auftreten, verringert werden.

Die Indikation zur adjuvanten Radiotherapie nach Resektion eines Bronchialkarzinoms im Stadium I-II besteht nicht. Ihr Einsatz im Stadium III ist nicht gesichert. Insbesondere der Einsatz der Radiotherapie in Kombination mit der gesicherten adjuvanten Chemotherapie (ob und wann) ist nicht durch Studien untersucht. Die Radiotherapie wird nach nicht radikaler Resektion, zur Palliation und im multimodalen Verfahren bei lokal fortgeschrittenen Tumoren eingesetzt.

Besondere Aufmerksamkeit verdient die Frage, inwieweit die Morbidität durch die Behandlung als Folge der Kombination der drei Modalitäten gesteigert wird.

In allen Fällen, die ein kombiniertes Vorgehen erforderlich machen, ist eine enge Kooperation der beteiligten Kliniken notwendig. Dies ermöglicht einen engen Zeitplan und vermeidet Verwirrungen für den Patienten durch widersprüchliche Angaben zum Vorgehen. Insbesondere in der primären Phase der Diagnostik muß die kurative Chance für den Patienten sehr sorgfältig geprüft werden. Die Klärung der Operabilität aus funktioneller und onkologischer Sicht erfordert eine profunde klinische Erfahrung in thoraxchirurgischer, onkologischer und radiologischer Hinsicht.

Die Aufgabe dieser Übersichtsarbeit besteht darin, die aktuellen Informationen zur praeoperativen Behandlung der Bronchialkarzinoms in einem praktikablen Schema zusammen zufassen.

Die Empfehlungen stellen das aktuelle Schema zur multidisziplinären Behandlung des Bronchialkarzinoms in der Lungenklinik Merheim dar [2-4; 6; 8; 9] (Abb. 1).

Behandlungskonzept

Im Folgenden werden die Patienten entsprechend der Befunde der Bronchoskopie und des Computertomogramms des Thorax in vier Gruppen eingeteilt. Die Bronchoskopie und das CT-Thorax dienen hier der Stratifikation für das weitere diagnostische und therapeutische Vorgehen. Die Entscheidung orientiert sich damit an der klinischen TNM-Klassifikation (Tab. 1 + 2), die im Weiteren verwandt wird. Das PET ist in

vielen Fällen mit unklaren radiologischen Befunden eine hilfreiche Untersuchung zur onkologischen Entscheidung, bedarf jedoch speziell bei einem positiven LK-Befund ebenfalls der histologischen Sicherung. Eine differenzierte Lungenfunktionsdiagnostik stellt eine Entscheidungsgrundlage sowohl für die Thoraxchirurgie als auch für die Radiologie dar [Abb 3]

1. Gruppe: klinisches Stadium I-IIIa (cT1-3, cN0-1)

Es handelt sich um Patienten mit peripheren Raumforderungen der Lunge ohne Vergrößerung der mediastinalen Lymphknoten. Die Tumoren können zentral (vor allem Oberlappen rechts) bis < 2 cm an die Bifurkation heranreichen oder die Brustwand bzw. das Zwerchfell infiltrieren. In diese Gruppe gehören auch die Lungenrundherde, bei denen eine histologische Sicherung nicht möglich ist und die aufgrund der radiologischen Befunde und der Anamnese (Alter, Raucher) hoch suspekt auf ein Bronchialkarzinom sind. Wenn die funktionelle Resektabilität gegeben ist, wird den Patienten die Resektion empfohlen.

Ist der Allgemeinzustand des Patienten gut (kein bis geringer Gewichtsverlust = < 10% in 6 Monaten) mit weitgehend normalen Laborwerten (Anämie, LDH) und fehlen klinische Hinweise für Fernmetastasen genügt zur onkologischen Diagnostik das CT-Thorax mit Oberbauch und eine exakte körperliche Untersuchung. Andernfalls wird eine erweiterte präoperative Diagnostik (s. unten) wie bei fortgeschrittenen Tumoren empfohlen.

2004 und 2005 wurden mehrere randomisierte Studien zur adjuvanten Chemotherapie in den Stadien Ib-IIIa mit Platin-haltigen Protokollen publiziert, die einen Überlebensvorteil für eine systemische Therapie belegen. Dieser Effekt wurde auch in einer Metaanalyse bestätigt [7]. Eine adjuvante Platin-haltige Chemotherapie in den Stadien II-IIIa kann als indiziert angesehen werden. Der Stellenwert der adjuvanten Radiotherapie bei Patienten mit N2-Befall muß hier neu definiert werden.

2. Gruppe Stadium IIIa (N2)

Radiologisch handelt es sich um periphere und zentrale Tumoren mit gering vergrößerten Lymphknoten im Mediastinum (Querdurchmesser > 1 cm und 3 2 cm). Die Inzidenz von mediastinalen Lymphknotenmetastasen ist in der Größenordnung von 30 - 50% zu erwarten. Es besteht die Indikation zur Mediastinoskopie mit Biopsien in den Positionen 2 und 4

beidseits sowie 7 (nach Mountain). Pathologische Lymphknoten vor dem Aortenbogen (Position 3 und 5) links können durch eine erweiterte oder anteriore Mediastinoskopie oder eine Thorakoskopie erreicht werden.

Pathologische Lymphknotenbefunde im PET sollten ebenfalls histologisch geklärt werden, da die Rate falsch positiver Befunde mit 20% angegeben wird. Ein negatives PET des Mediastinums bei positivem Primärtumor genügt zur Operationsindikation ohne weitere invasive Diagnostik.

Falls die histologische Untersuchung der mediastinalen Lymphknoten negativ ausfällt, besteht die Indikation zur primären Resektion. Die präoperative Diagnostik orientiert sich an den Angaben in der 1. Gruppe.

Ergibt die histopathologische Untersuchung nach Resektion einen positiven Lymphknotenbefund trotz negativer Mediastinoskopie, wird eine adjuvante Therapie wie in Gruppe I empfohlen. Da es sich in der Regel um solitäre Lymphknotenmetastasen in einer mediastinalen Station handelt, ist die Prognose dieser Patient nicht ungünstig (20-40% 5-JÜR).

Ergibt die durch das CT-Thorax oder PET indizierte Mediastinoskopie mediastinale LK-Metastasen, besteht die Indikation zur praeoperativen Chemotherapie. Das onkologische Staging sollte durch Sonographie Abdomen, Knochenszintigramm und MRT-Schädel (letzteres genügt bei vorliegendem PET) komplettiert werden. Patienten, die auf die Chemotherapie ansprechen, werden vor der Resektion einem kompletten Restaging inklusive Bronchoskopie unterzogen. Durch eine praoperative Chemotherapie kann u.U. auch die Lungenfunktion verbessert werden, insbesondere wenn gleichzeitig der Nikotinkonsum eingestellt wird. Folglich ist auch eine funktionelle Untersuchung indiziert, um evtl. primär funktionell grenzwertigen Patienten eine sekundäre Resektion zu ermöglichen.

Patienten mit einer Remission nach Chemotherapie werden reseziert. Patienten mit einer Progression werden einer Radiochemotherapie zugeführt. Im Fall eines unveränderten Befundes sollte durch ein weiteres Verfahren geprüft werden, inwieweit die radiologischen Befunde im Mediastinum bzw. der Lunge tatsächlich persistierendem vitalem Tumor entsprechen. Zur Klärung der Frage wird das PET, die Remediastinoskopie und die Bronchoskopie eingesetzt.

Die Indikation zur adjuvanten Strahlentherapie nach neoadjuvanter Chemotherapie und sekundärer Resektion ist nicht vollständig geklärt. Im Falle von mediastinalen Restmetastasen in den Resektaten der mediastinalen Lymphknotendisektion, empfehlen wir die adjuvante Radiatio, um die Zahl der lokoregionären Rezidive zu senken.

Die Prognose der Patienten korreliert mit dem durch die histologische Untersuchung dokumentierten Ansprechen auf die Chemotherapie und wird mit einer 5-JÜLR von 20 – 40% angegeben.

Die Angaben über die postoperative Komplikationsrate nach neoadjuvanter Therapie sind nicht einheitlich. Vergleichende Studien fehlen.

Falls keine neoadjuvante Therapie möglich ist (Komorbidität, Alter) oder abgelehnt wird, empfehlen wir die primäre Resektion mit adjuvanter Strahlentherapie des Mediastinums (5-JÜLR 10-20%).

3. Gruppe: Stadium IIIa(N2) + IIIb

Zentrale Tumoren mit Infiltration des Mediastinums oder Karzinome mit fortgeschrittener Lymphknotenmetastasierung > 2 cm bzw Metastasierung in multiple Stationen des Mediastinums können als primär inoperabel angesehen werden. Im Einzelfall kann nicht immer zwischen einer lokalen Tumordinfiltration und einer lymphogenen Metastasierung per continuitatem unterschieden werden.

Durch ausgedehnte risikoreiche Eingriffe ist nur schwer eine komplette Resektion zu erreichen und gleichzeitig ist die Prognose der Patienten sehr begrenzt (5-JÜLR < 10%). Dieser schwerwiegende Befund (Infiltration des Mediastinums bzw. mediastinale Lymphknotenmetastasen) sollte durch weiterführende Untersuchungen (Mediastinoskopie, MRT, Angiographie, Thorakoskopie) über das Computertomogramm des Thorax hinaus bestätigt werden, da nicht immer Sicherheit über die Tumordinfiltration besteht. Eine fortgeschrittene ipsilaterale Lymphknotenmetastasierung führt gehäuft zu einer kontralateralen Metastasierung bzw zu einem Befall der supraclavikulären Region (N3). Diesen Stationen muß eine erhöhte Aufmerksamkeit geschenkt werden. Bei Befall der supraclavikulären Region erscheint eine kurative Behandlung nicht mehr indiziert.

Eine kombinierte Radiochemotherapie kann bei Patienten mit fortgeschrittener mediastinaler LK-Metastasierung oder Infiltration des Mediastinums zu Remissionen und Langzeitüberleben führen. Nach Resektionen im Anschluß an eine solche Behandlung findet sich lediglich in 10 – 20 Prozent der Fälle eine komplette Remission im histopathologischen Befund. Die Chemo- als auch Radiotherapie

resistenten malignen Zellen stellen jedoch die Basis für lokoregionäre Rezidive und den Tod der Patienten dar. In einer Reihe von Studien wurde gezeigt, dass eine solche Resektion bei etwa 2/3 der Patienten erreichbar ist und diese Patienten 5-Jahresüberlebensraten von 10 - 30% aufweisen. Das Überleben ist mit dem Ansprechen auf die Vorbehandlung korreliert. Inwieweit die sekundäre Resektion das Überleben der Patienten verbessert ist nicht belegt, da bisher nur eine vergleichende Studie vorgelegt wurde [4a]. Geht man jedoch davon aus, dass es sich um primär inoperable Patienten handelt, bei denen eine konservative Behandlung 5-Jahresüberlebenszahlen von bis 10% erreicht, scheint die zusätzliche Resektion für den Patienten von Vorteil zu sein. Die Entscheidung zur Operation kann nur auf einer individuellen Basis nach einem vollständigen Restaging gestellt werden.

4. Gruppe: Sonderfälle

In dieser Gruppe haben wir Patienten zusammengefaßt, die im Rahmen des TNM-Stagings eine Sonderstellung einnehmen, da sie nicht nach den o.g. Schema behandelt werden.

4a: Operable Patienten (T3/4N0/1)

Zentrale Tumoren mit Beziehung zur oder **Infiltration der Bifurkation** können durch aufwendige zentrale bronchoplastische Eingriffe vollständig reseziert werden. Die 5-JÜLR wird mit 20 -30% angegeben, wenn keine mediastinalen Lymphknotenmetastasen vorliegen. Folglich werden die Patienten nach einem erweiterten Staging vor einer Resektion mediastinoskopiert. Die erweiterte Resektion kann in Form einer Manschettenpneumonektomie oder Lobektomie (Oberlappen rechts) mit Bifurkationsresektion erfolgen.

Periphere Tumoren mit Lungenmetastasen (**Satellitenherde im gleichen Lappen**, T4) wurden in der neuen TNM-Klassifikation von den Tumoren unterschieden, die Lungenmetastasen in anderen Lappen aufweisen. Dies wird gerechtfertigt durch eine relativ günstige Prognose von 20% (5-JÜLR). Auch hier sollten mediastinale Lymphknotenmetastasen durch eine Mediastinoskopie ausgeschlossen werden.

In den beiden o.g. Fällen wird die praeoperative Radio-Chemotherapie eingesetzt, wenn die Mediastinoskopie eine LK-Befall nachweisen konnte. Es gibt keinen Standard zur adjuvanten Therapie.

Pancoasttumoren

Dieser Tumor war der erste, bei dem systematisch eine praeoperative Therapie (Radiatio) und sekundäre Resektion mit Erfolg angewandt wurde. In der Zwischenzeit kommt auch hier die praeoperative Radio-Chemotherapie zum Einsatz. Durch die Vorbehandlung wird die Resektionrate deutlich erhöht. Die Resektion in der oberen Thoraxapertur erfordert einen besonderen Zugangsweg und entsprechende Erfahrung des Operateurs.

4b: Inoperable Patienten (T4, N3)

Patienten mit **supraclavikulären Lymphknotenmetastasen** (N3) sollten einer primären Radiochemotherapie zugeführt werden. Der Stellenwert der sekundären Resektion ist nicht definiert.

Im Fall eines **Pleuraergusses** ist eine zytologische Untersuchung durch Punktion indiziert. Allerdings ist die Sensitivität der Untersuchung unter 50%. Die diagnostische Aussagekraft kann durch eine transkutane Pleurabiopsie mit speziell dafür entwickelter Nadel gesteigert werden. Die sicherste Aussage zur Frage der Pleurakarzinose wird mit der thorakoskopischen Pleurabiopsie erreicht. Sie besitzt zudem den Vorteil, dass in gleicher Sitzung eine palliative Pleurodese durchgeführt werden kann. Bei Pleurakarzinose (T4) wird eine palliative Chemotherapie empfohlen.

Fazit:

Patienten mit einem Bronchialkarzinom ohne Fernmetastasen sollten in enger Kooperation zwischen Onkologen, Radiotherapeuten und Chirurgen behandelt werden. In Abhängigkeit von dem lokoregionären Lymphknotenbefall wird über die Anwendung der Therapiemodalitäten ein gemeinsames Konzept erstellt und durchgeführt. Auf diese Weise wird es möglich sein den Anteil kurativ behandelter Patienten zu steigern und mehr Patienten eine Überlebenschance zu geben. Die Ergebnisse aktueller Studien, die wichtige Fragen für die Behandlung des Bronchialkarzinoms bearbeiten, werden uns veranlassen die Konzepte stetig anzupassen und zu verbessern.

Literatur:

- ¹ Andre F, Grunenwald D, Pignon JP, Dujon A, Pujol JL, Brichon PY, Brouchet L, Quoix E, Westeel V, Le Chevalier T. Survival of patients with resected N2 non-small-cell lung cancer: evidence for a subclassification and implications. *J Clin Oncol.* 2000; 18: 2981-9
- ² BTS. BTS guidelines: guidelines on the selection of patients with lung cancer for surgery. *Thorax.* 2001; 56: 89-108
- ³ Detterbeck FC. Changes in the treatment of Pancoast tumors. *Ann Thorac Surg.* 2003; 75: 1990-1997
- ^{4a} Farray D, Mirkovic N, Albain KS: Multimodality Therapy for Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer *J Clin Oncol* 2005 23: 3257-3269
- ^{4b} Jett JR, Scott WJ, Rivera MP, Sause WT. Guidelines on treatment of stage IIIB non-small cell lung cancer. *Chest.* 2003; 123: 221S-225S
- ⁵ Mountain CF. Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest.* 1997; 111: 1710-7
- ^{6b} Port Meta-Analysis Trialists Group. Postoperative Radiotherapy in Non-small-cell Lung Cancer: systematic review and Meta-Analysis of Patient Data from Nine Randomised controlled trials. *Lancet* 1998 352:257-263
- ⁶ Robinson LA, Wagner H, Jr., Ruckdeschel JC. Treatment of stage IIIA non-small cell lung cancer. *Chest.* 2003; 123: 202S-220S
- ⁷ Sedrakyan A, Van Der Meulen J, O'Byrne K, Prendiville J, Hill J, Treasure T. Postoperative chemotherapy for non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004; 128: 414-9
- ⁸ Spira A, Ettinger DS. Multidisciplinary management of lung cancer. *N Engl J Med.* 2004; 350: 379-92
- ⁹ Thomas M, Baumann M, Deppermann M, Freitag L, Gatzemeier U, Huber R, Passlick B, Serke M, Ukena D. Empfehlungen zur Therapie des Bronchialkarzinoms. *Pneumologie.* 2002; 56: 113-31

Tabelle 1

Beschreibung der TNM Parameter (n. MOUNTAIN 1997 [5])

T1	Tumor \leq 3 cm, ohne Infiltration der Pleura viszeralis, keine Hauptbronchusinfiltration
T2	Tumor > 3 cm u./o. Infiltration der Pleura viszeralis u./o. Infiltration Hauptbronchus \geq 2 cm distal der Carina u./o. Teilatelektase der Lunge
T3	Tumor mit Infiltration einer der folgenden Strukturen: Brustwand, Zwerchfell, mediastinale Pleura, Perikardium, Hauptbronchus < 2cm von der Carina ohne Infiltration derselben; komplette Atelektase der Lunge
T4	Tumor mit Infiltration einer der folgenden Strukturen: Mediastinum, Herz, große Gefäße,, Trachea, Ösophagus, Wirbelsäule, Carina; maligner Pleura- oder Perikarderguß, Metastase im gleichen Lungenlappen
N1	Lymphknotenmetastasen in der gleichen Lunge, auch durch direkte Invasion
N2	Ipsilaterale mediastinale Lymphknotenmetastasen u./o. in der Bifurkation
N3	Contralaterale mediastinale, hiläre u./o. supraclavikuläre Lymphknotenmetastasen
M0	Kein Nachweis von Fernmetastasen
M1	Nachweis von Fernmetastasen

Tabelle 2

Stadieneinteilung TNM 1997 (n. MOUNTAIN 1997 [5])

Stadium Ia	T1N0M0
Stadium Ib	T2N0M0
Stadium IIa	T1N1M0
Stadium IIb	T2N1M0 T3N0M0
Stadium IIIa	T3N1M0 T1N2M0 T2N2M0 T3N2M0
Stadium IIIb	Alle T4N0-3M0 Alle T1-3N3M0
Stadium IV	M1

Abb. 1: Flussdiagramm zur Differentialtherapie des Nicht-Kleinzelligen Bronchialkarzinoms

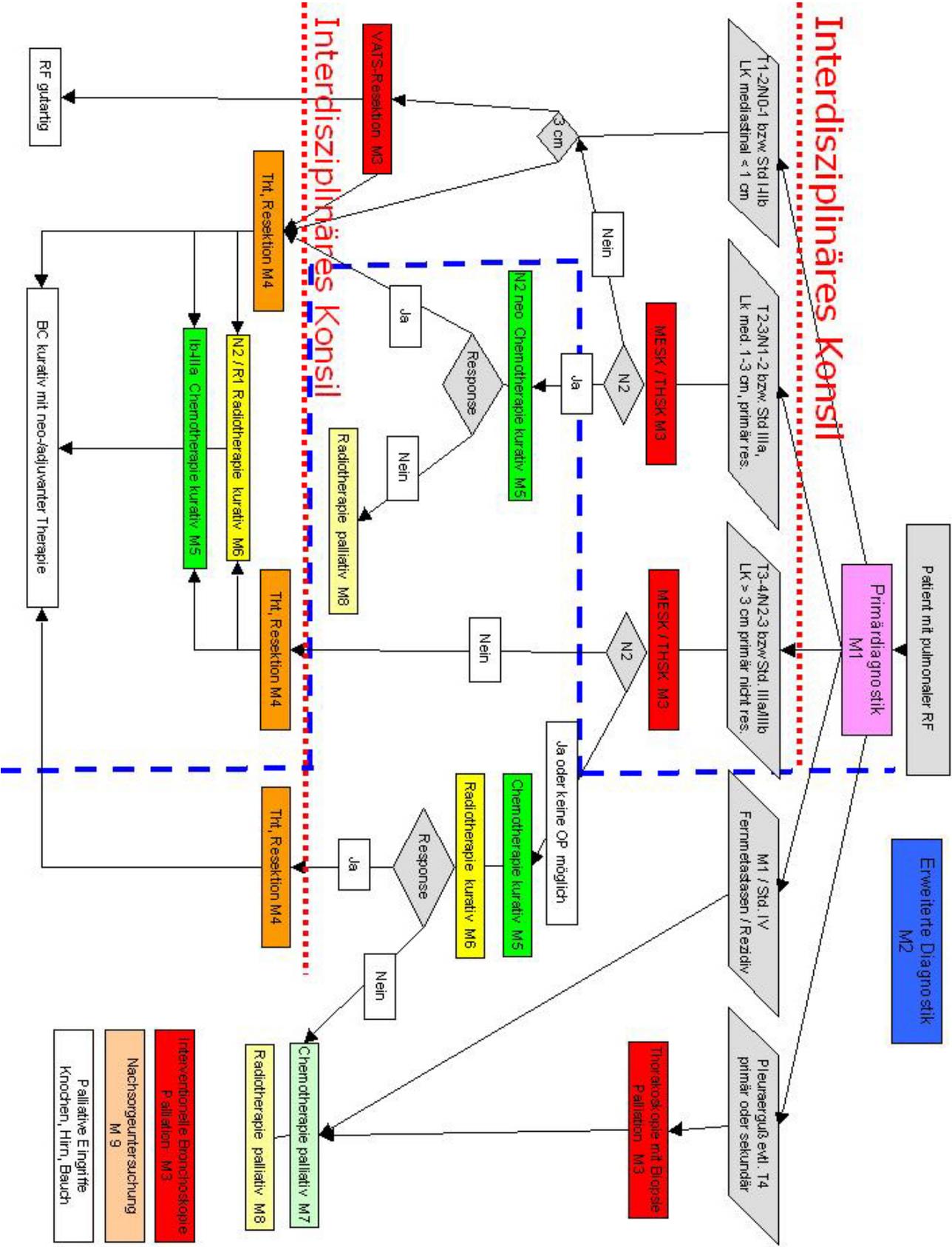


Abb. 2: Flussdiagramm zur präoperativen Lungenfunktionbeurteilung

