Therapie des Lungenkarzinoms und Behandlungsmöglichkeiten bei Lungenmetastasen

Prof. Dr. med. A. Rolle

Fachkrankenhaus Coswig GmbH

Zentrum für Pneumologie, Allergologie, Beatmungsmedizin, Thorax- und Gefäßchirurgie

Akademisches Lehrkrankenhaus der Technischen Universität Dresden

Lungenkrebs

ca. 45.000 Neuerkrankungen/Jahr - 3. häufigste Erkrankung ♂ u. ♀

ca. 40.000 Todesfälle/Jahr = 26,3 % aller Krebstodesfälle

Unverändert sehr schlechte Prognose, fast konstant seit 50 Jahren, trotz Steigerung finanzieller Mittel > 100fach

5-J-ÜR Männer	Frauen
12 %	14 %
Ursache 90 % Rauchen	60 % Rauchen

Lungenkrebs

Seit 1987 keinerlei Screening

Seit 50 Jahren unverändert bei Diagnose

2/3 der Patienten inoperabel

von 1/3 Patienten, die operiert werden können

20 % komplette Resektionen erhalten

5 J.ÜR aller operierter Patienten 20 – 30 %

Stad. I R0 70 – 80 %

Inoperable Patienten nach 1 Jahr 80 % verstorben

Rezidivrate und Zweitkarzinome beim Lungenkrebs

30 – 80 % aller Patienten mit vollständiger Tumorresektion entwickeln lokoregionäre und/oder Fernmetastasen (in Abhängigkeit vom Primärstadium).

Patienten mit vollständiger Turmorresektion haben zusätzlich ein 2 – 5 %iges Risiko, ein Zweitkarzinom der Lunge zu entwickeln oder 5 – 10 % aller Langzeittuberkler entwickeln ein 2. Lungenkarzinom.

Röntgen Thorax Screening bei Rauchern
♂ 50 - 69 Jahre

Screening	Normal
93 Pat. v. 33.000	239
0,27 %	
Komplette Resektionen	Komplette Resektionen
37 %	19 %
5-Jahres-Überlebensrate	5-Jahres-Überlebensrate
19 %	10 %

E. R. Salomaa et. al
Chest 1998, 114:1514-1518

Screening / Risikogruppenerfassung

Röntgenreihenuntersuchung

CT-Thorax (Early Lung Cancer Action Project)

1000 Pat. > 60 J, > 10 Pack. J

		CT	%	Rö	%
Rundherde	233	23	68	7	(3,2-fach)
BC	27	2,7	7	0,7	(3,8-fach)
Stad. I	23	2,3	4	0,4	(5,7-fach)

Resektionsrate 26/27 96,2 %

Stadienverteilung Bronchialkarzinome FKH Coswig
01.01.1997 - 31.12.1999
n = 1457

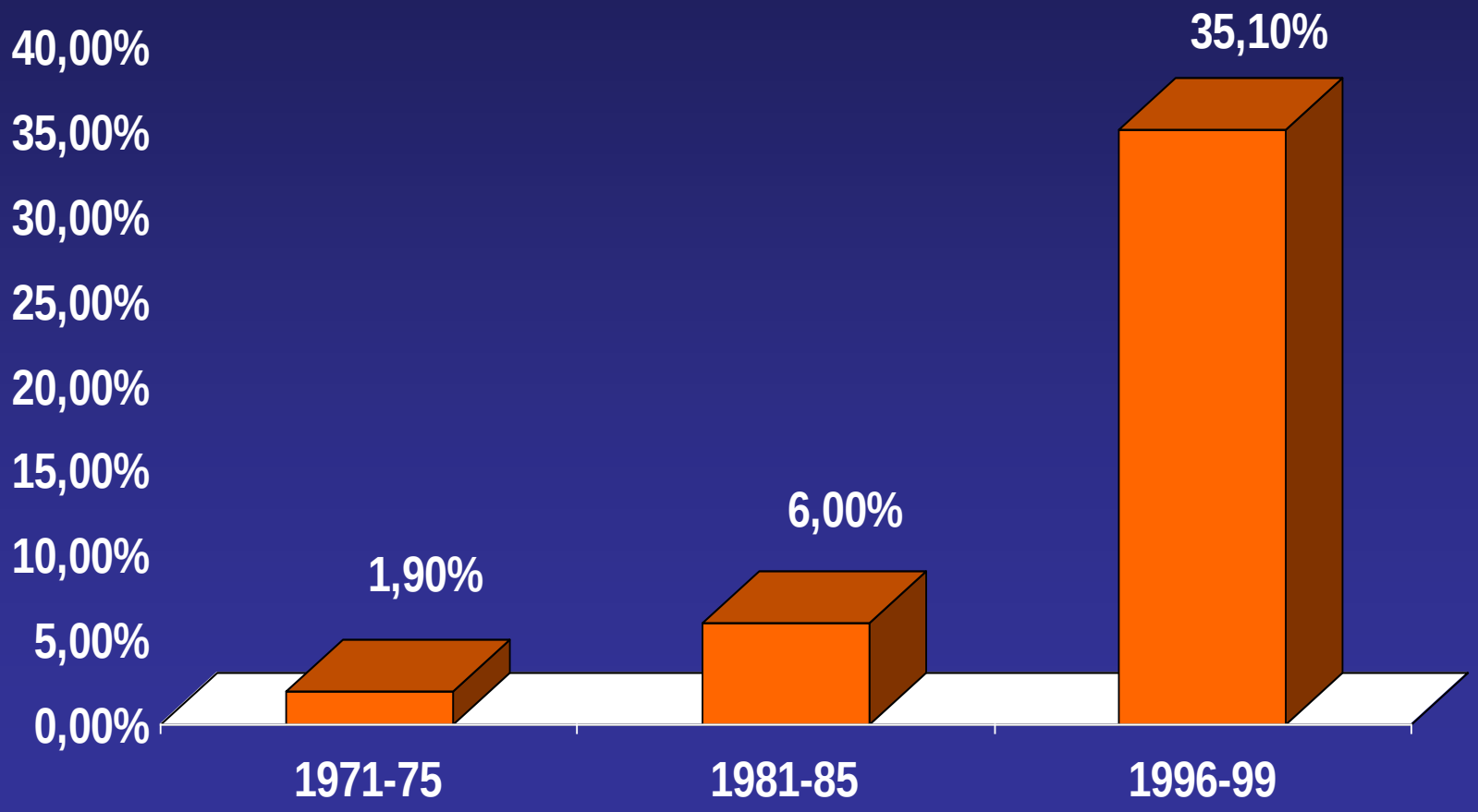
Stad. I = 16,0 %
Stad. IA-IIB = 23,2 %
Stadt. I - III A.= 41,9 %

A. Rolle/Coswig

Statistik Chirurgie Kleinzelliges BC Fachkrankenhaus Coswig über 30 Jahre

1971/75	1981/85	1996/01
RRU ⇒ 1976 einjährig	RRU ⇒ 1986 zweijährig	RRU ∅
n = 425 (32 %)	n = 500 (33 %)	n = 714 (29 %)
SCLC Stad. I n = 52 (12,2 %)	n = 36 (7,2 %)	n = 5 (0,7%)
5-J.-ÜR 29 % n = (15)	28 % n = (10)	

Entwicklung des Anteiles über 70-Jähriger bei der Resektion von Bronchialkarzinomen Fachkrankenhaus Coswig



A. Rolle/Coswig

Resektionsverfahren beim Bronchialkarzinom

- Standard-Lobektomie
- Bilobektomie
- Pneumonektomie (erweitert)
- Broncho- und angioplastische Resektionen
- Segment- und atypische Resektionen
- Brustwandresektionen

Operationsverfahren mit Letalitätsraten

Segment- und atypische Resektionen 1 %

Bronchoplastische Resektionen 4 %

Standard Lobektomie und systematische Lymphaden-ektomie 2-3 %

5 - 8 % Bilobektomien

Pneumonektomien 11 - 15 %

Erweiterte Resektionen (intraperikardial, Thoraxwand, Zwerchfell, Vena cava, Bifurkationsresektion)

Organ- oder parenchymerhaltende Resektionsverfahren

Vermeidung Pneumonektomie

Bilobektomie

Broncho- und angioplastische Resektionen, z. B. Manschettenlobektomie

Erweiterte Lobektomie

Organ- oder parenchymerhaltende Resektionsverfahren

Vermeidung Lobektomie

Segment
Subsegment oder atypisch
Keilexzision
Tumorektomie (lumpectomy)

BC-Klassifikationen und Prognose

1.87		6.97		5-J.-Überleb.-Rate	
Stad. I	$T_1 N_0$	**I A**	$T_1 N_0$	**67 %**	
	$T_2 N_0$	**I B**	$T_2 N_0$	**57 %**	
Stad. II	$T_1 N_1$	**II A**	$T_1 N_1$	**55 %**	
	$T_2 N_1$	**II B**	$T_2 N_1$	**38 %**	**OP**
			$T_3 N_0$	**38 %**	
Stad. III A	$T_1 N_2$	**III A**	$T_1 N_2$		
	$T_2 N_2$		$T_2 N_2$	**23 %**	
	$T_3 N_0$-N_2		$T_3 N_2$		
			$T_3 N_1$	**25 %**	
Stad. III B	$T_{1-3} N_3$	**III B**	gleich N_3	**3 %**	**Multimodal**
	$T_4 N_{0-3}$		**T4** (Satellit)	**7 %**	
Stad. IV	Jedes **T** M_1	**IV**	gleich M_1	**1 %**	
	Jedes **N**		**Satellit anderer Lappen**		

A. Rolle/Coswig

Operative Grenzindikationen

	III B / IV
Stadium	(T 4, Satellit, M 1) multipel primär, synchrone, sekundäre BC
Histologie	(Kleinzeller, bronchioalveolär, Karzinoide)
Technik/Resektions-ausmaß	(VATS/Laserresektion/Tumorresektionen) Lappenüberschreitungen Metastasen

Besondere Konstellationen

T 4 (III B)

Infiltration Vorhof

Pulmonalisstamm

Ösophagus

Vena azygos

Satellit

Kurativ? T4 N0

Besondere Konstellationen

M 1

Solitäre Hirnmetastase

Solitäre Nebennierenmetastase

Metastase in benachbarten ipsilateralen Lappen

Hautmetastase

Lungenmetastase

Besondere Konstellationen
Thoraxwandinfiltration
T 3

Pleura parietalis	T 3 N 0
Thoraxwand allein	II B

30 - 40 %

5-Jahres-Überlebensrate

Sonderfall Pancoast

(Plexus, Wirbelkörper, Ösophagus)

Multimodal

OP adjuvant

Prognosen bei N 2- Status

1318 nm Nd:YAG Laserresektionen versus Lobektomien beim NSCLC Stadium Ia/b (bis 4 cm) bei Hochrisikopatienten

Einschlusskriterien

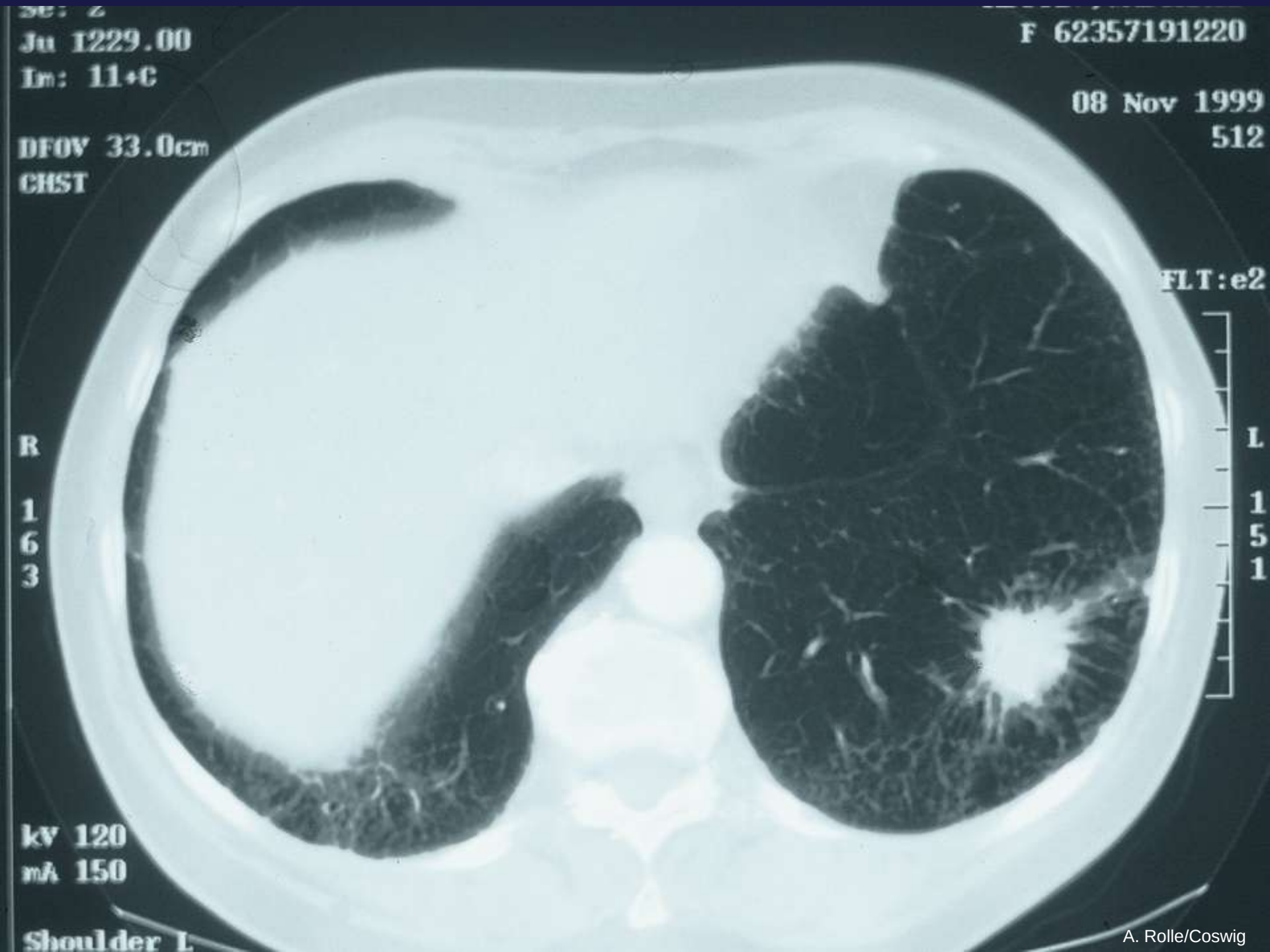
Maximale Tumorgröße 4 cm

Periphere Lokalisation

∅ Neoadjuvante Chemotherapie

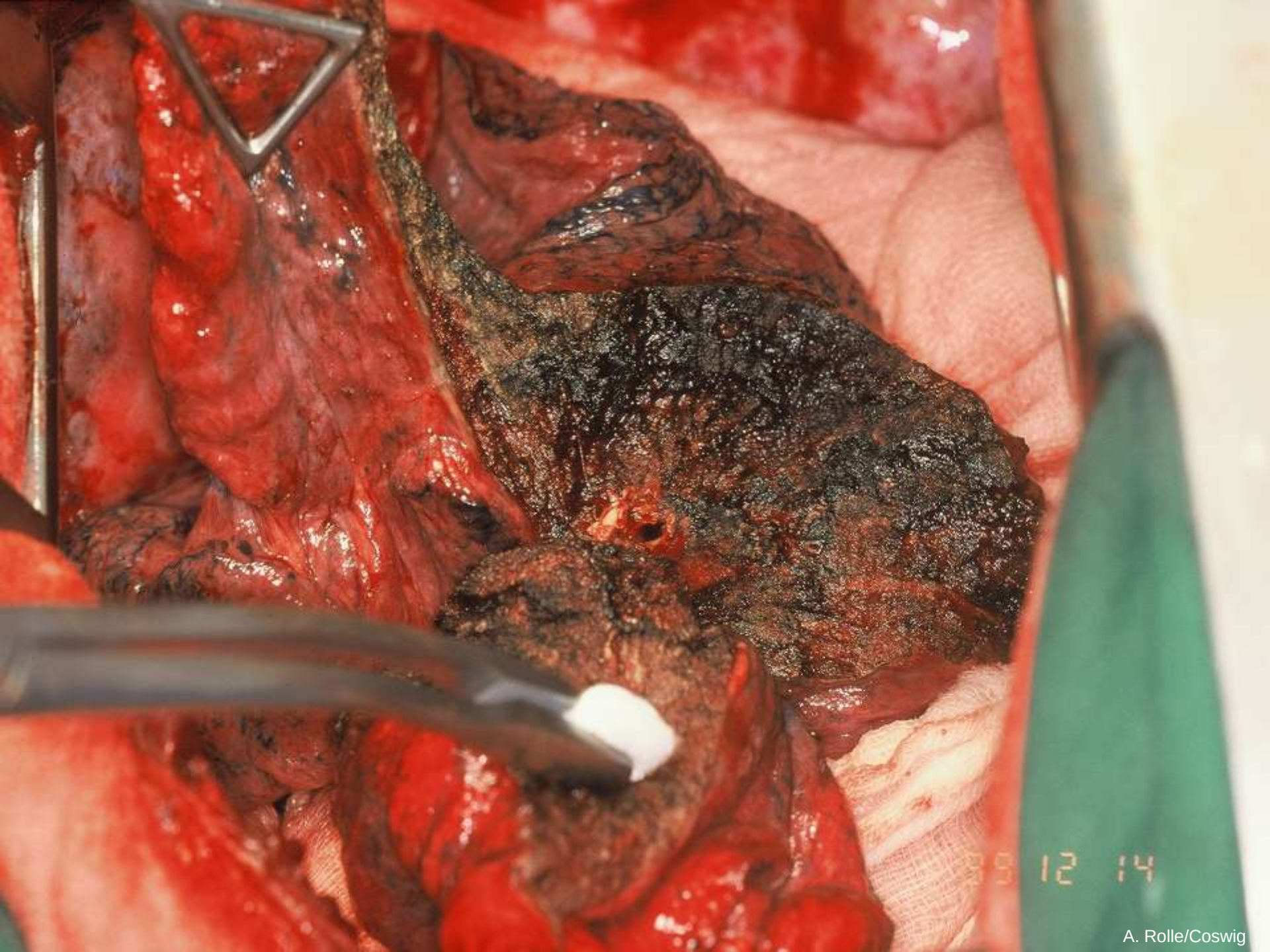
R0-Resektion

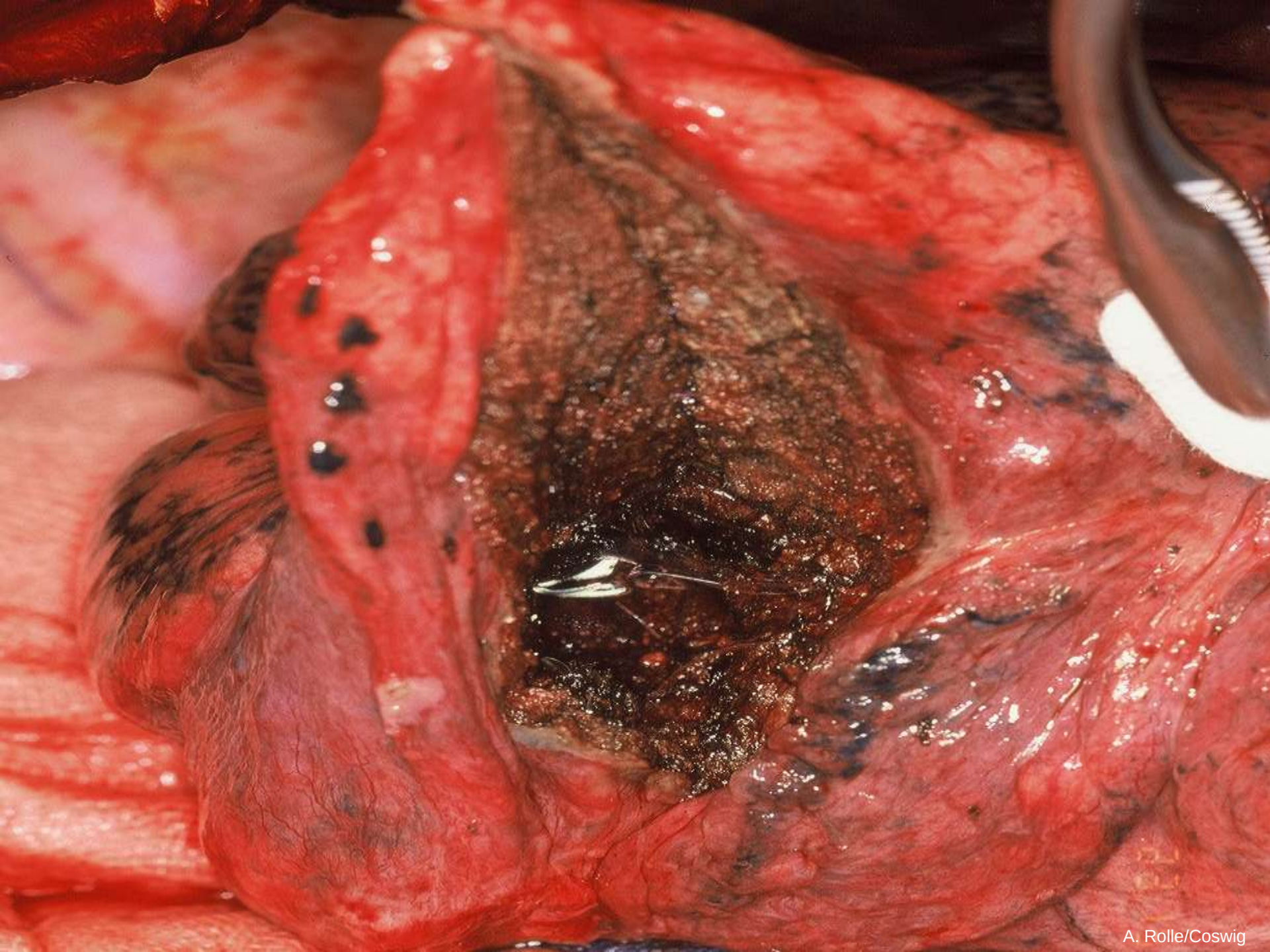
Standardlymphadenektomie

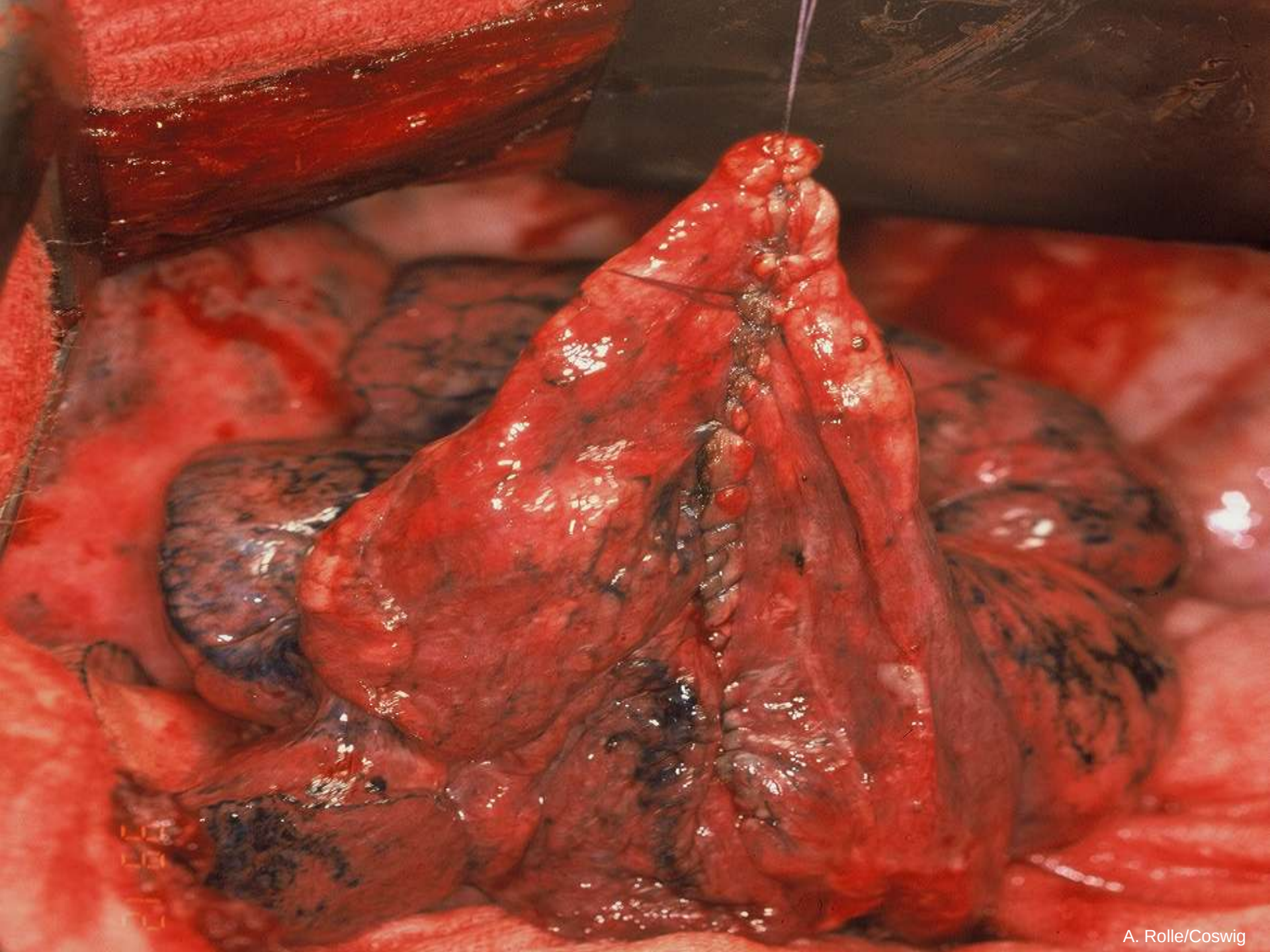


A. Rolle/Coswig

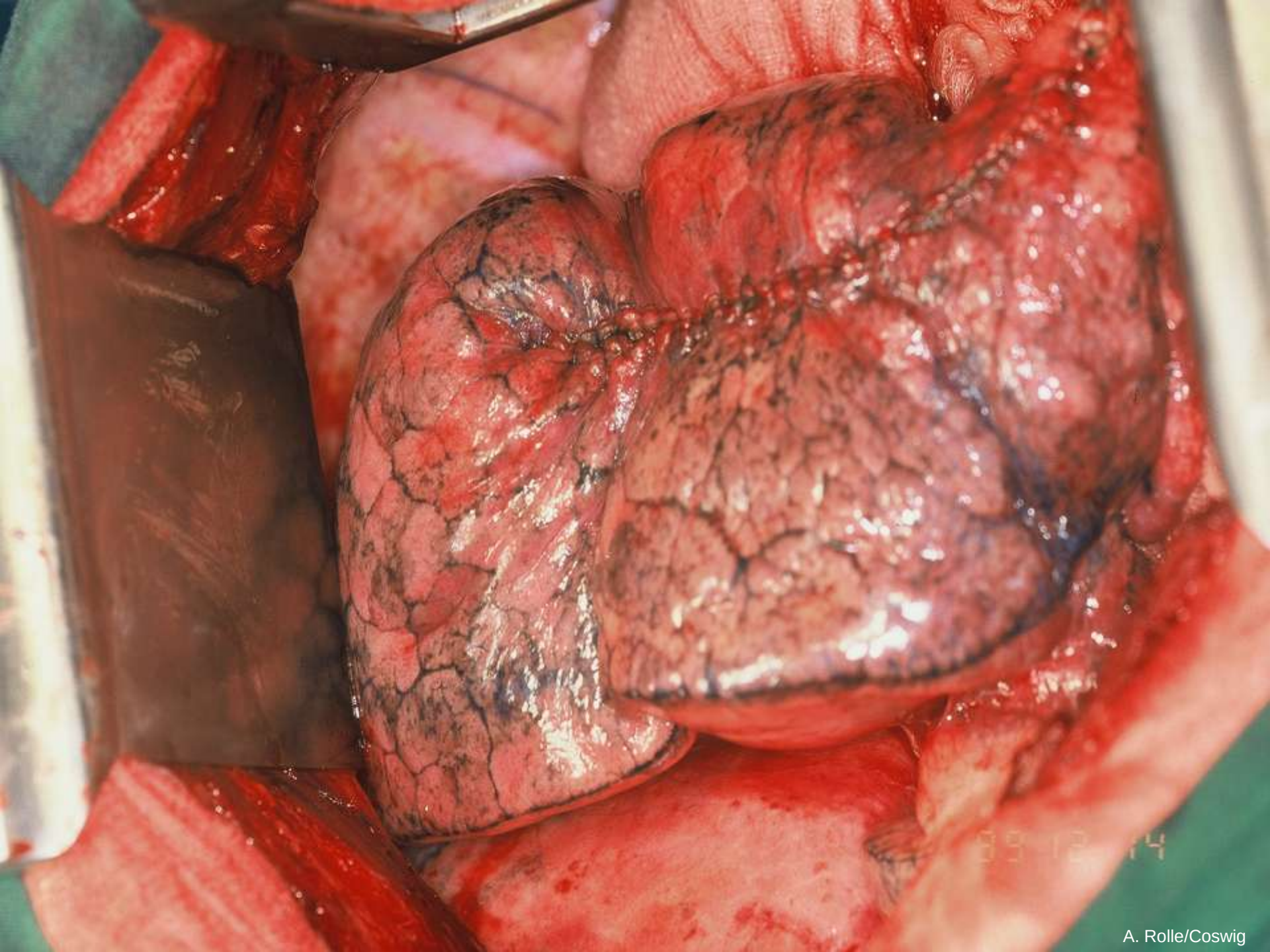
A. Rolle/Coswig


12 14
A. Rolle/Coswig


A. Rolle/Coswig

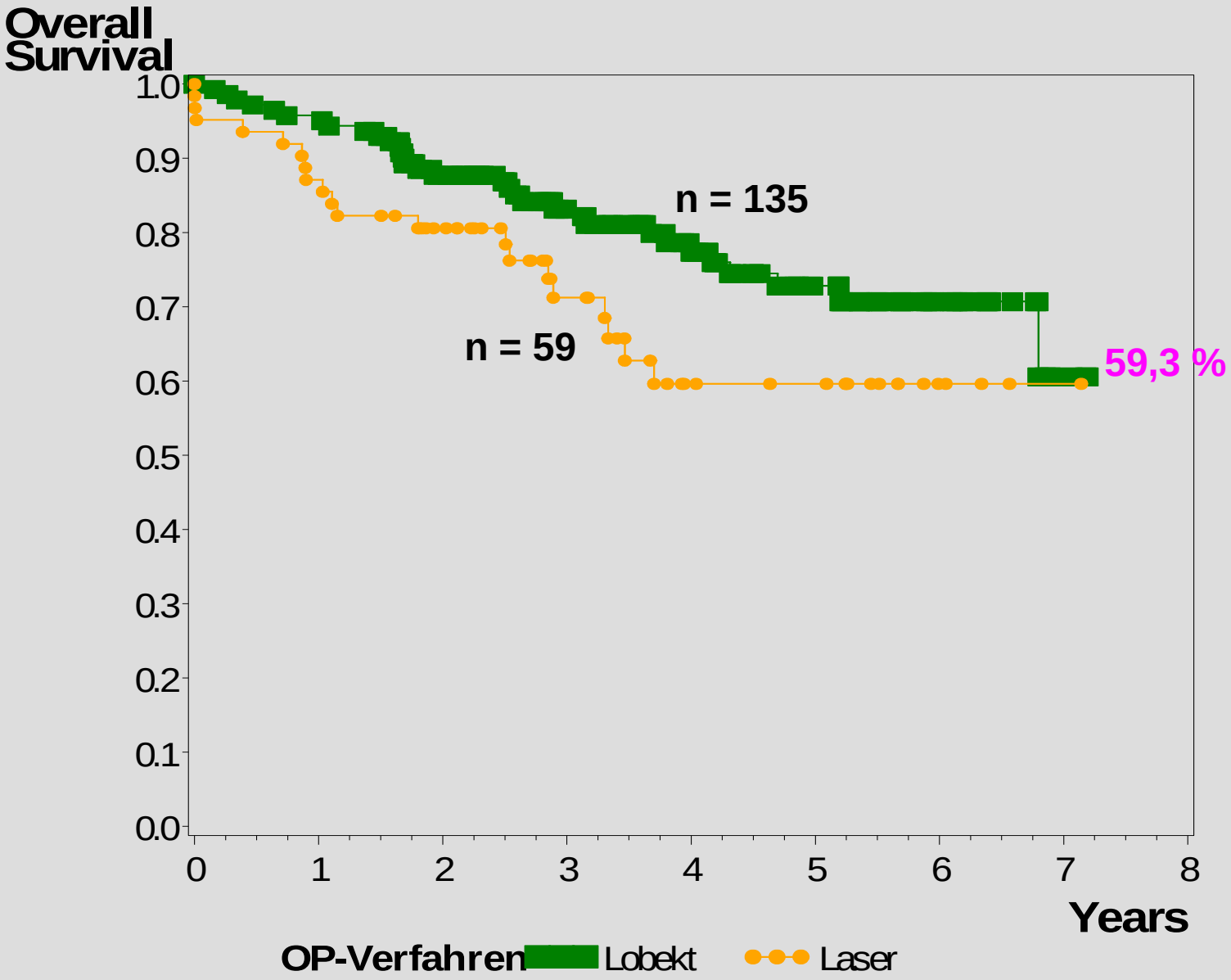


A. Rolle/Coswig



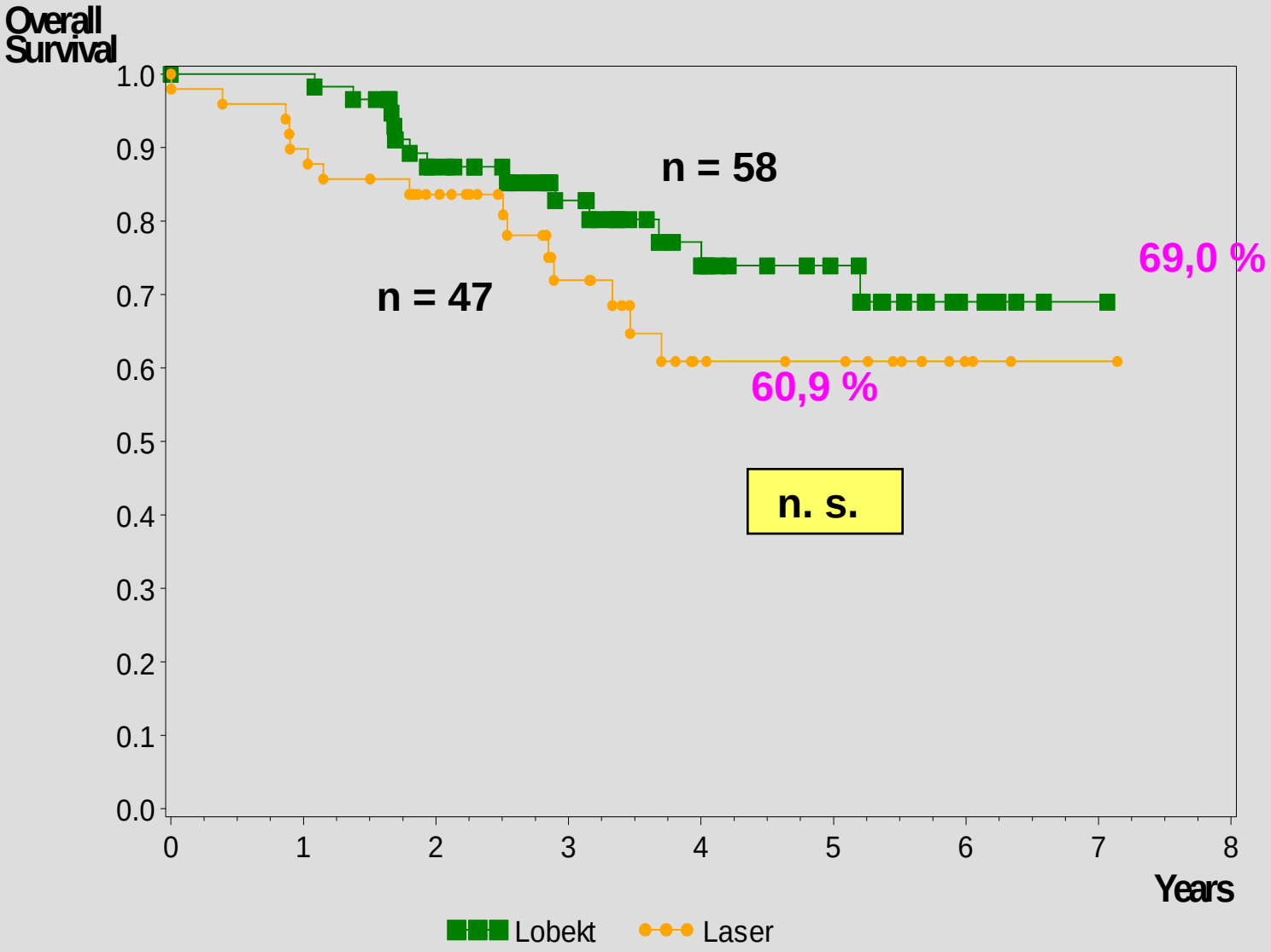
A. Rolle/Coswig

Überleben Lasersegment versus Lobektomie Stad. Ia/Ib (4 cm) gesamt
n = 194

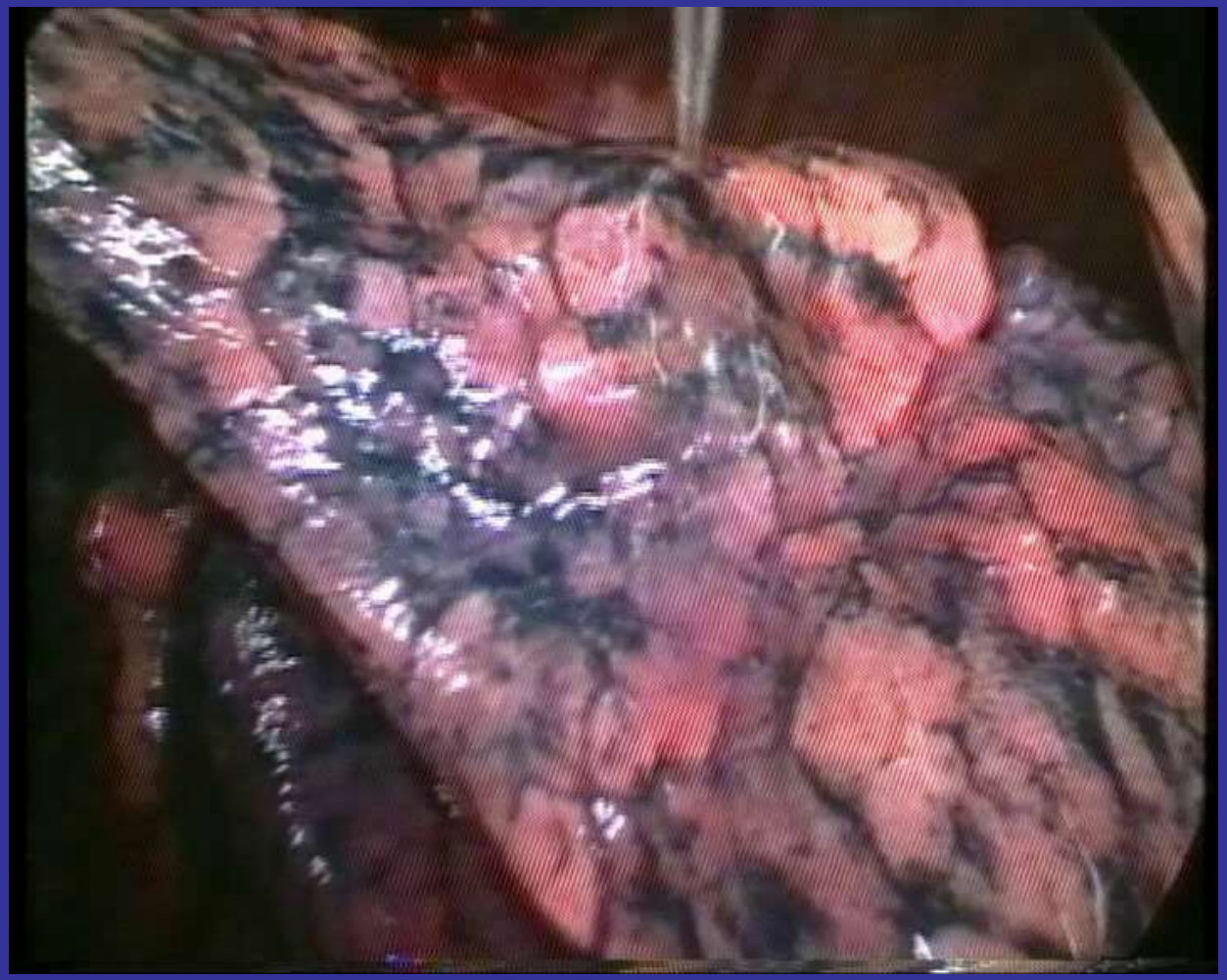


A. Rolle/Coswig

Überleben Lasersegment versus Lobektomie T 1 / Ia
n = 105



A. Rolle/Coswig



A. Rolle/Coswig

Klassische Therapiesäulen

Operation

Chemotherapie

Bestrahlung

Multimodal, kombiniert, Induktionstherapie,
Neoadjuvant, Adjuvant ab Stadium II

Neue Trends bei der Chemotherapie

- In Kombination mit Chirurgie adjuvant
- First-Line-Therapie – Platinbasierte 2er-Kombination
- Zunehmend individualisiert (Chemosensibilität oder Rezeptorstatus)
- Targeted-Therapie (Wachstumsfaktoren, Rezeptoren z. B. Tarceva)
- Second-, Third-Line-Therapien mit besser verträglichen Monosubstanzen (z. B. Alimta)
- Frühzeitiges Integrieren der Palliativmedizin

Neue Therapieformen

Endobronchial interstitiell	Afterloading HPD (Hämatoporphyrin Derivate) Kryo-Therapie
Radiologisch	ITT (CT-gesteuert, transkutan) (Interstitielle Thermotherapie, Laser oder HF
Strahlentherapie	Fraktionierung Lokal fokussiert (8-Knife)

Was soll getan werden?

- Prävention Rauchen
  Screening (Hochrisikopatienten ≥ 30 pack/years ≥ 60 Jahre
  Patienten mit langjährigem Zigarettenkonsum ≥ 30/Tag)

- Entdeckung von Frühkarzinomen (Stad. I a)

- Möglichkeit zu onkologisch sicheren limitierten Resektionen
  (Laser) Segment + Lymphadenektomie

- Verbesserung Langzeitüberleben mit guter Lebensqualität

- Chance von Reoperationen bei Rezidiv oder Zweittumor

II. Teil

Klinische Hypothesen für Lungenmetastasenchirurgie

Lunge als 1. Filter für im Blut zirkulierenden Tumorzellen

Lungenmetastasen wachsen zunächst lokal,
bevor sie selbst lymphogen und hämatogen streuen.

Maligne Neuerkrankungen BRD

Ca. 430.000 / Jahr

Ca. 30 % Lungenmetastasen	**140.000 / Jahr**
Ca. 20 % isoliert Lungenmetastasen	**28.000 / Jahr**

(Robert-Koch-Institut 2008)

Literaturübersicht der Ergebnisse nach Resektionsbehandlung von Lungenmetastasen

Autor	Jahr	n	5-Jahresüberlebensrate %	
McCormack et al.	1978	448	21	
Wilkins	1978	140	31	
Gall et al.	1979	67	42	
Morrow et al.	1980	167	29	
Marks et al.	1981	90	33	
Metzger et al.	1981	64	35	∅ 32,2
Takita	1981	234	35	
Wright et al.	1982	140	26	
Head	1983	205	32	
Mountain et al.	1984	443	35	
Regnard	1985	729	33	
Vogt-Moykopf et al.	1993	729	33	
Pastorino et al. (IRM)	**1997**	**5206**	**32**	

Zit. : J. Schirren, I. Vogt-Moykopf et al. - Pneumol. 48 (1994)

Indikationen

Einseitig – beidseitig

Anzahl / Größe

Kontraindikation bei bestimmten Primärtumoren

Kontraindikation bei Lymphknotenbefall

Chemotherapie, Stellung

Mehrorganbefall (Leber, Lunge, Hirn)

Resektion ja, welche Reihenfolge

Indikationserweiterungen

- **Jeder maligne Primärtumor**
- **Keine feste obere Begrenzung der Anzahl der Metastasen**
  (funktionelle und technische Operabilität!)
- **Lymphknotenbeteiligung einseitig N2**
- **Vorausgegangene umfangreiche Chemo-Radiotherapie**

Indikationsbreite zur Resektion von Lungenmetastasen

Funktionelle Operabilität
Primärtumor komplett reseziert
Primärtumor unter Kontrolle

Fehlen von extrathorakalen Metastasen
oder komplette Resektion oder Kontrolle

Resektabilität wahrscheinlich

Anforderungen an die Resektionstechnik

- Parenchymsparend
- Lappenerhaltend
- Onkologisch sicher
- Komplikationsarm
- Lebensqualität erhaltend
- Bewältigung höherer Anzahl
- Bewältigung schwieriger Lokalisation

Techniken und Instrumente für Lungenmetastasenresektionen

Elektrokauter (HF)
(Spitze, Kugel)

Ultracision Skalpell

Laser (Strahl, non contact)

→ **Precision** Resection
(Photothermisch)

Stapler → Mechanisch **Wedge/Keil**

Ligashure (Scheren)

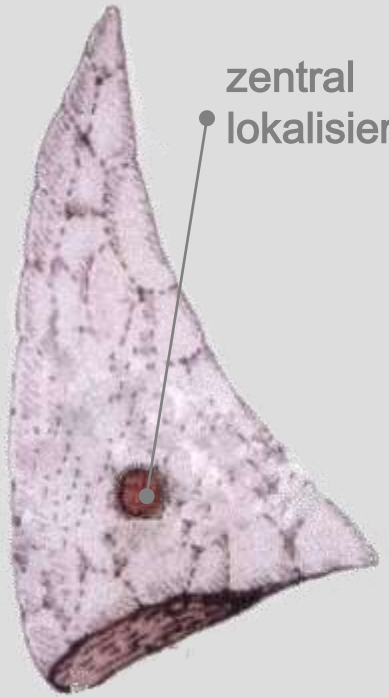
Kochsalz gekühlt (Scheren)

Laser / Lapis System

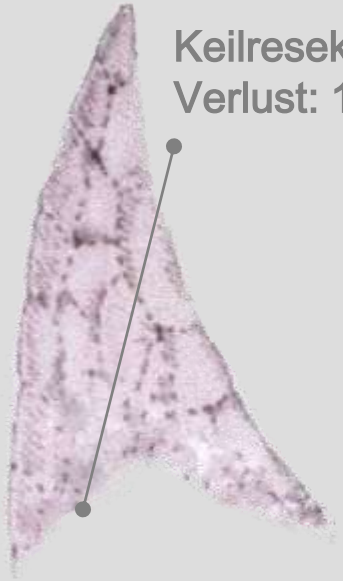
→ **Wedge/Keil**
Photothermisch

A. Rolle, Coswig

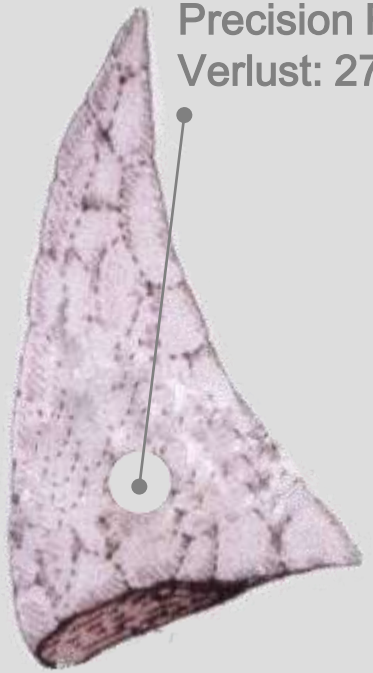
Parenchymverlust Stapler versus Laser ca. 7:1



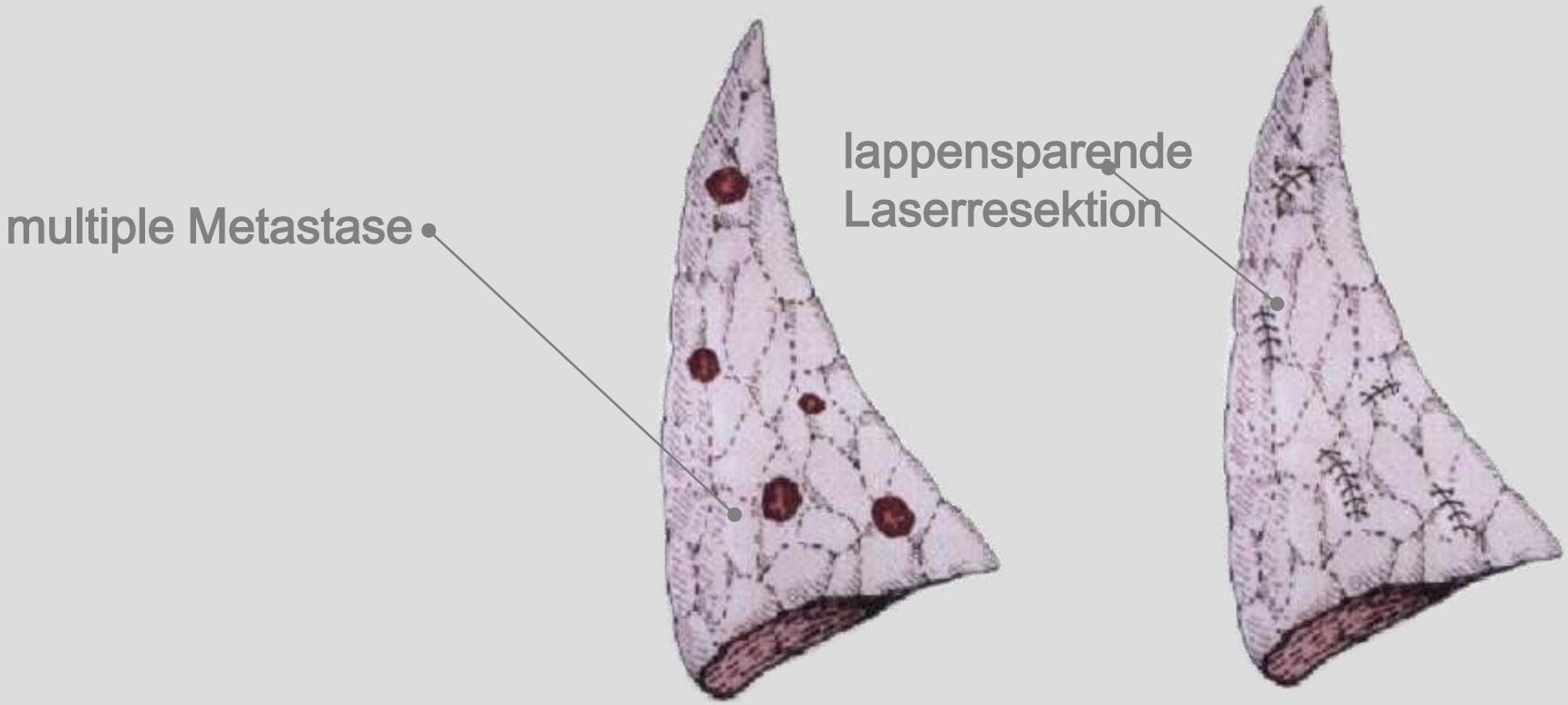
STAPLER



1318 nm LASER



Prinzip der lappensparenden Laserresektion



Resektionsarten bei Lungenmetastasen

Konventionell		**1318 nm Laser** (328 Pat/8 Met/Pat)
Keil/Wedge (Stapler)	60 – 70 %	93 % Laser Precision Resection (5 mm Resektionsrand)
Lobektomie (Bronchoplastisch)	20 – 40 %	7 %
Pneumonektomie	10 %	0%

A. Rolle, Coswig

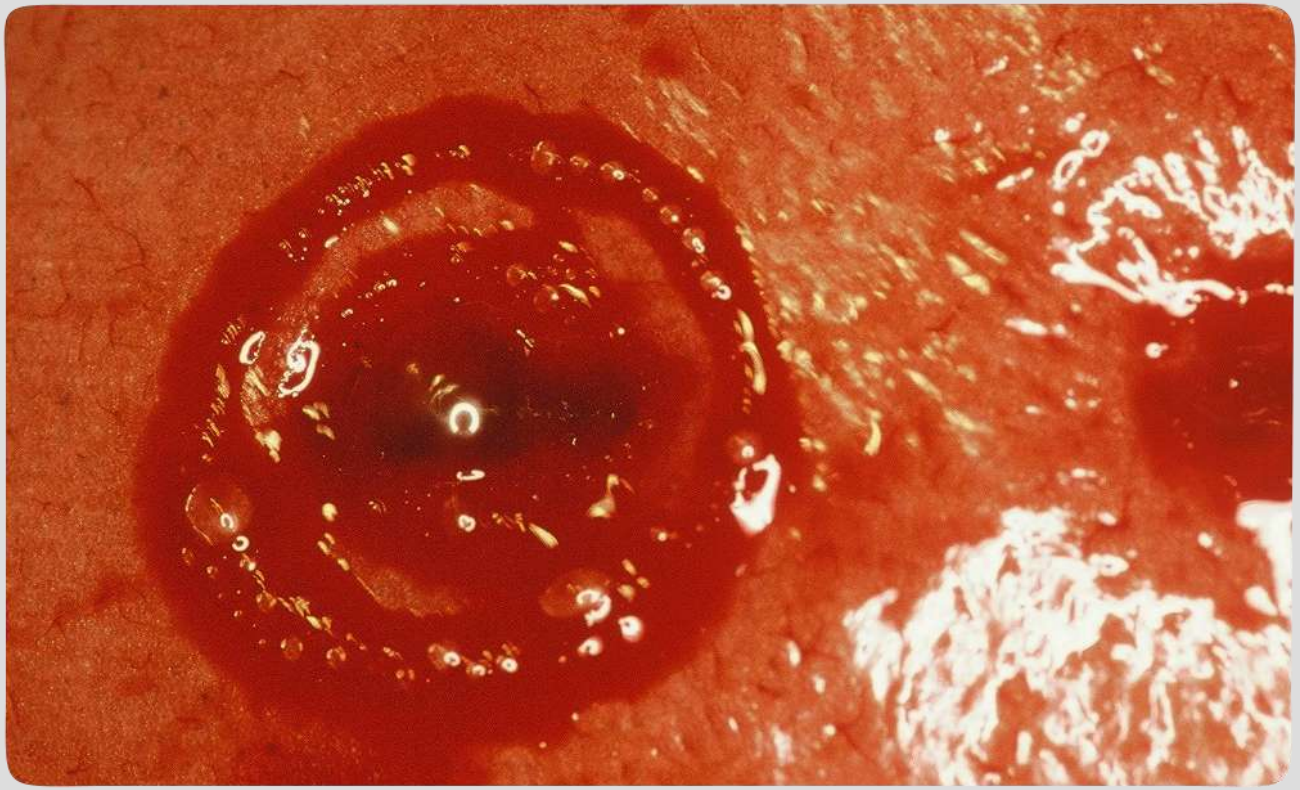
20 Jahre Entwicklung des 1318 nm Lasers

1318 nm Nd:YAG
Prototyp 20 Watt
5 – 6 kW/cm^2
1986

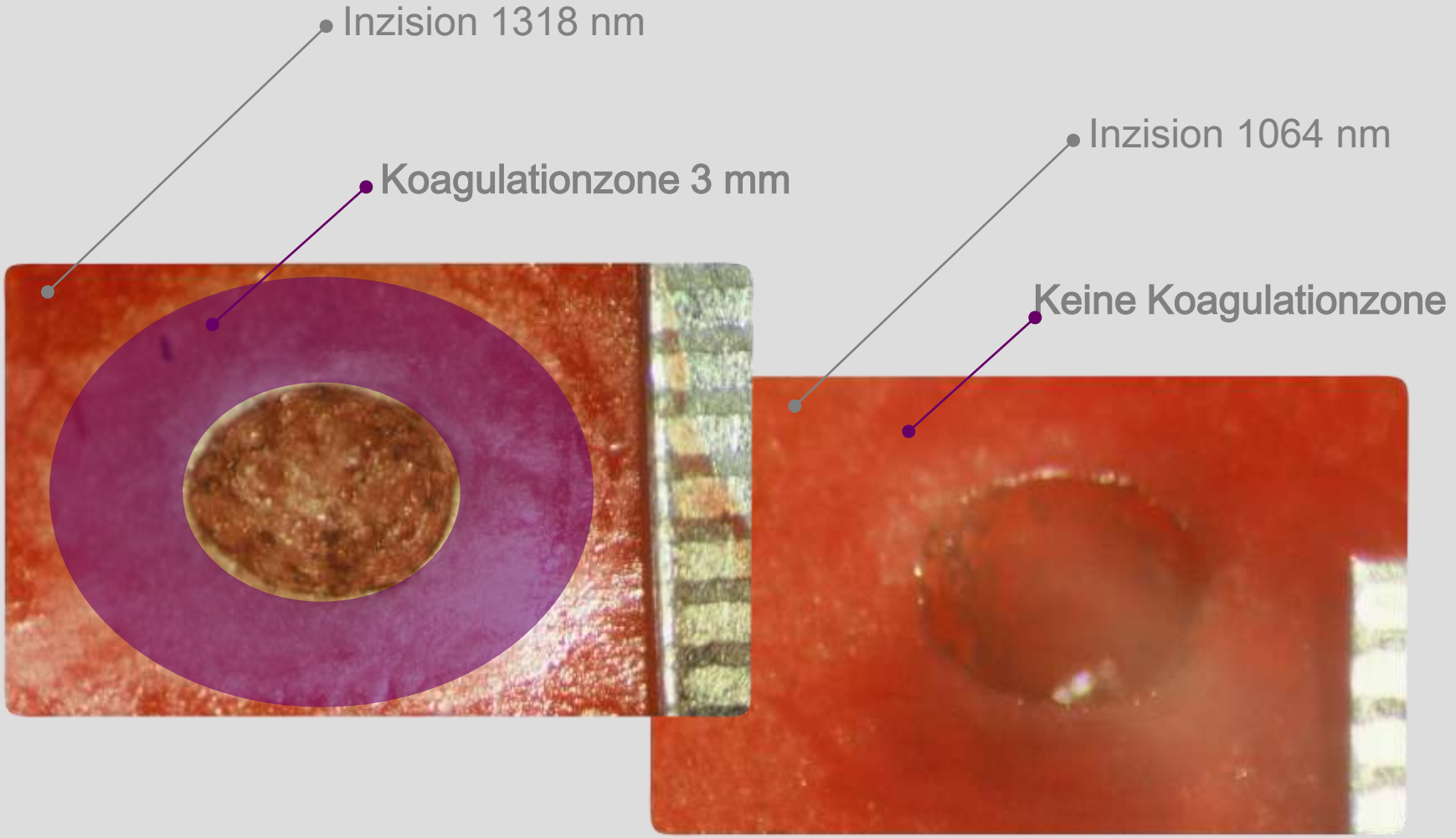
1318 nm Quantum Dot Dioden 100 Watt
70 – 80 kW/cm^2
2007

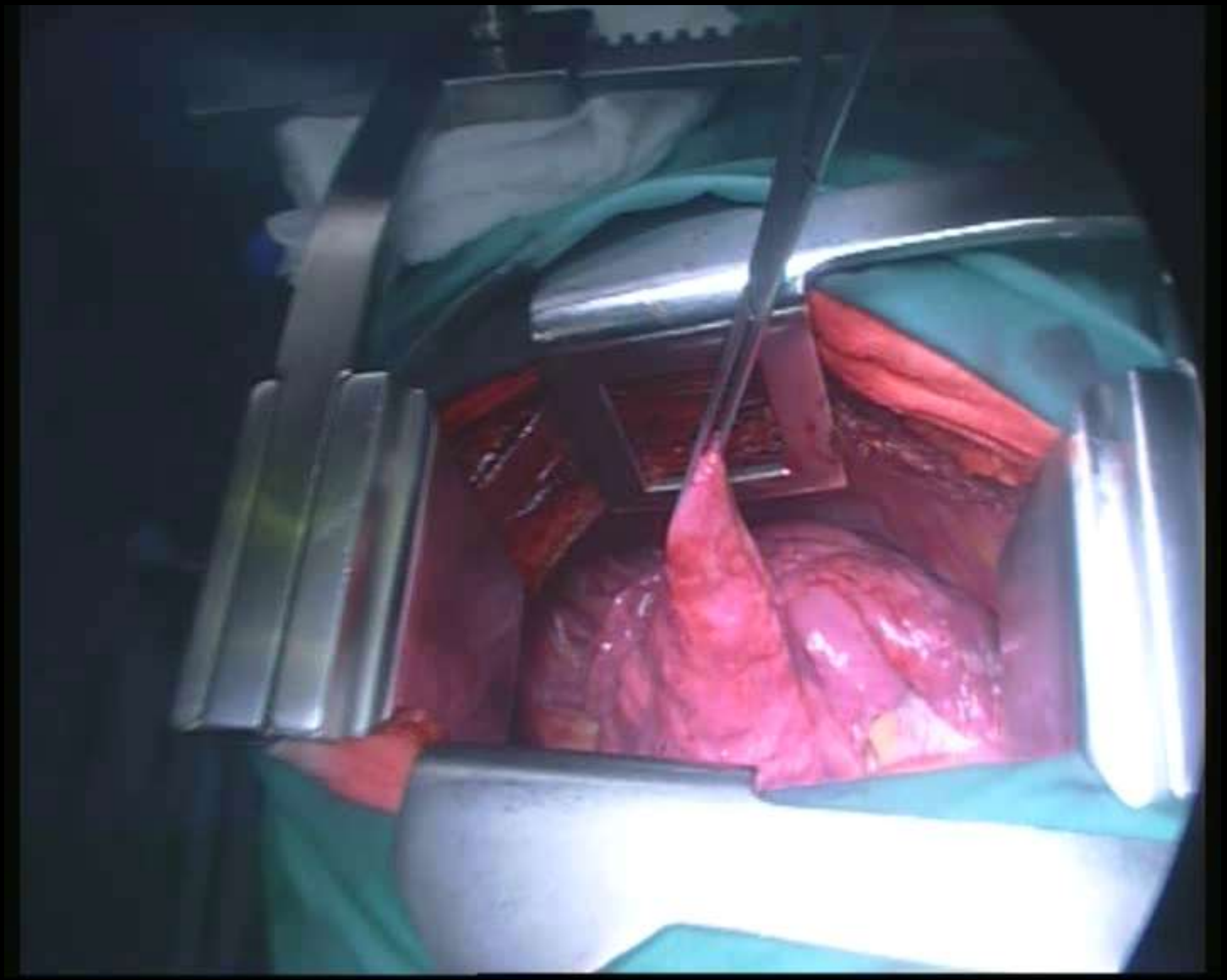
1318 nm Nd:YAG
40 Watt
12 kW/cm^2
1996

Inzision mit Elektrokauter



Koagulation bei 1318 nm


Inzision 1318 nm
Koagulationzone 3 mm
Inzision 1064 nm
Keine Koagulationzone

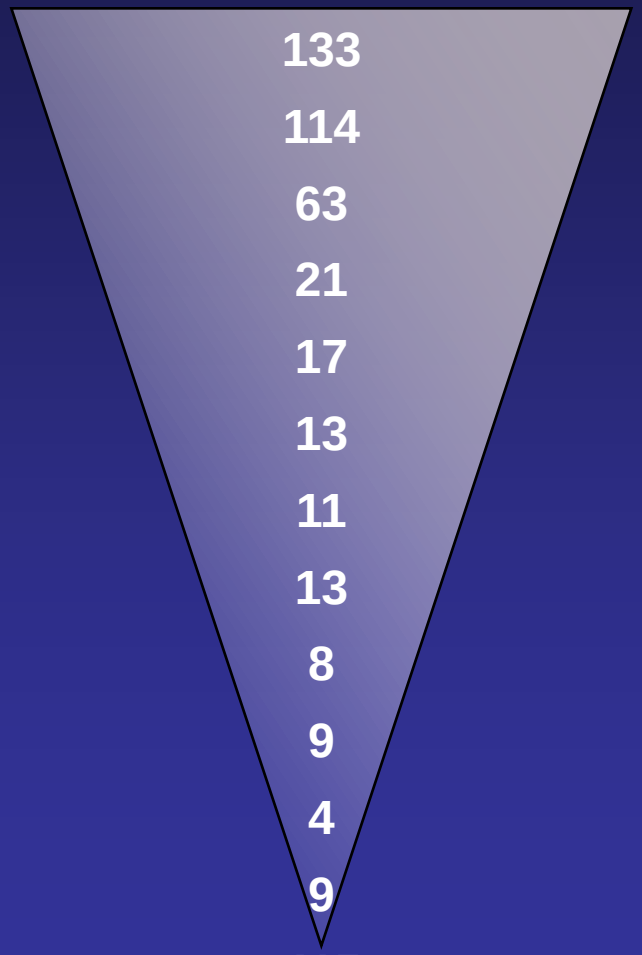


A. Rolle/Coswig

A. Rolle/Coswig

Verteilung der Primärtumoren
n = 415

Organ	n	%
Niere	133	32
Kolorektal	114	28
Mamma	63	15
Sarkom	21	5
Gynäkologisch	17	4
Melanom	13	3
NSCLC	11	3
Kopf und Hals	13	3
Schilddrüse	8	2
Blase	9	2
Prostata	4	1
Andere	9	2
	415	100 %



Patientendaten alle Primärtumoren zusammen n = 415

03/1996 bis 08/2007

196 (47%) : ♀ 219 (53%)

∅-Alter 64 Jahre / (19 – 83 Jahre)

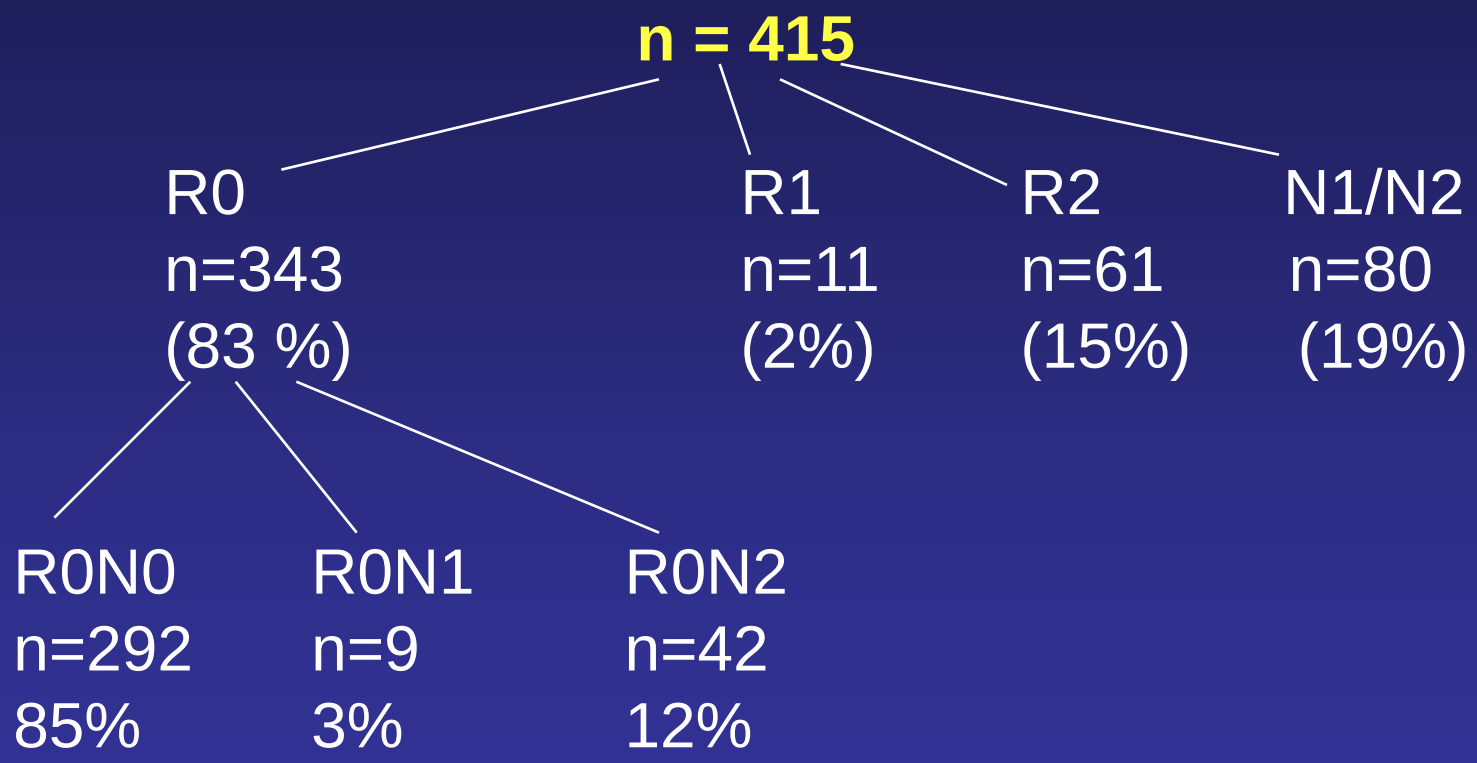
∅ Follow up 34 Monate (1 – 198)

30-Tage-Letalität: 0 %

Rundherde : 4603 (11/Pat.)
(1 – 269)

Metastasen : 3655 (9/Pat.)
(1 – 269)

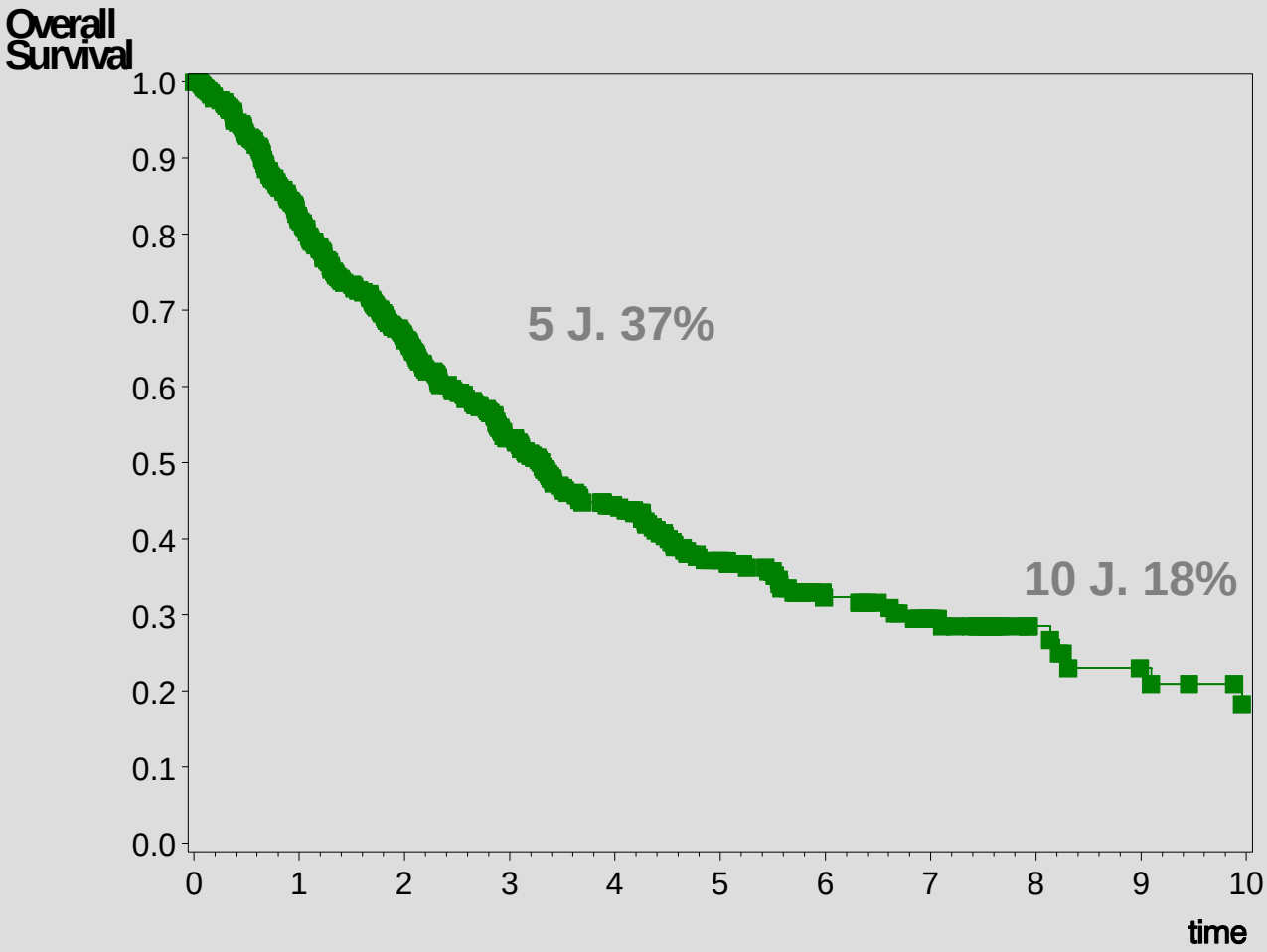
Postoperativer Resektions- und Lymphknotenstatus



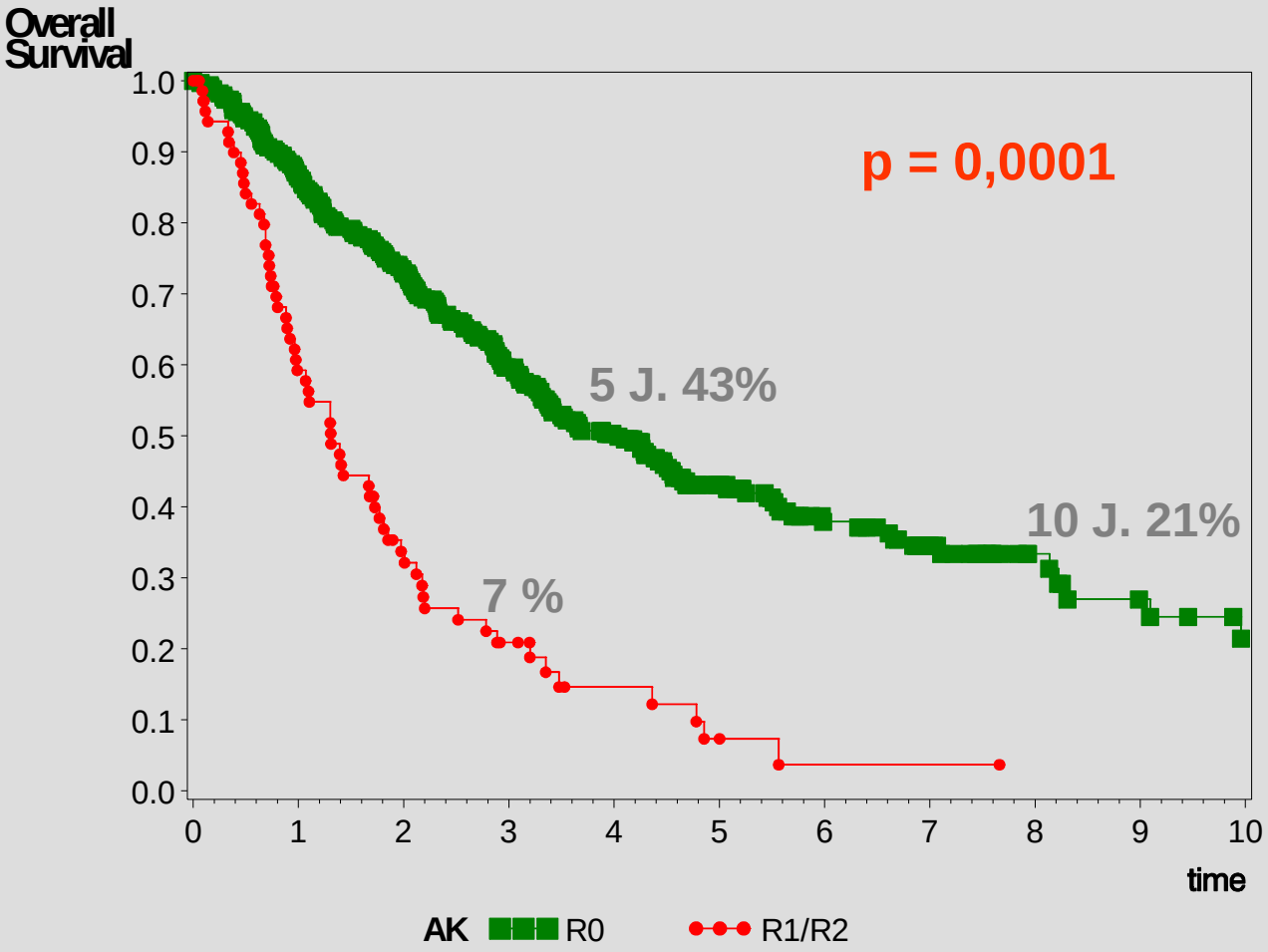
Einseitige versus beidseitige komplette Metastasenresektionen

Einseitig	**Beidseitig**
n=199	n=144
(58%)	(42%)
Metastasen 588 (1-29)	Metastasen 2318 (1 – 269)
∅ **3** Met./Pat.	∅ **16** Met./Pat.

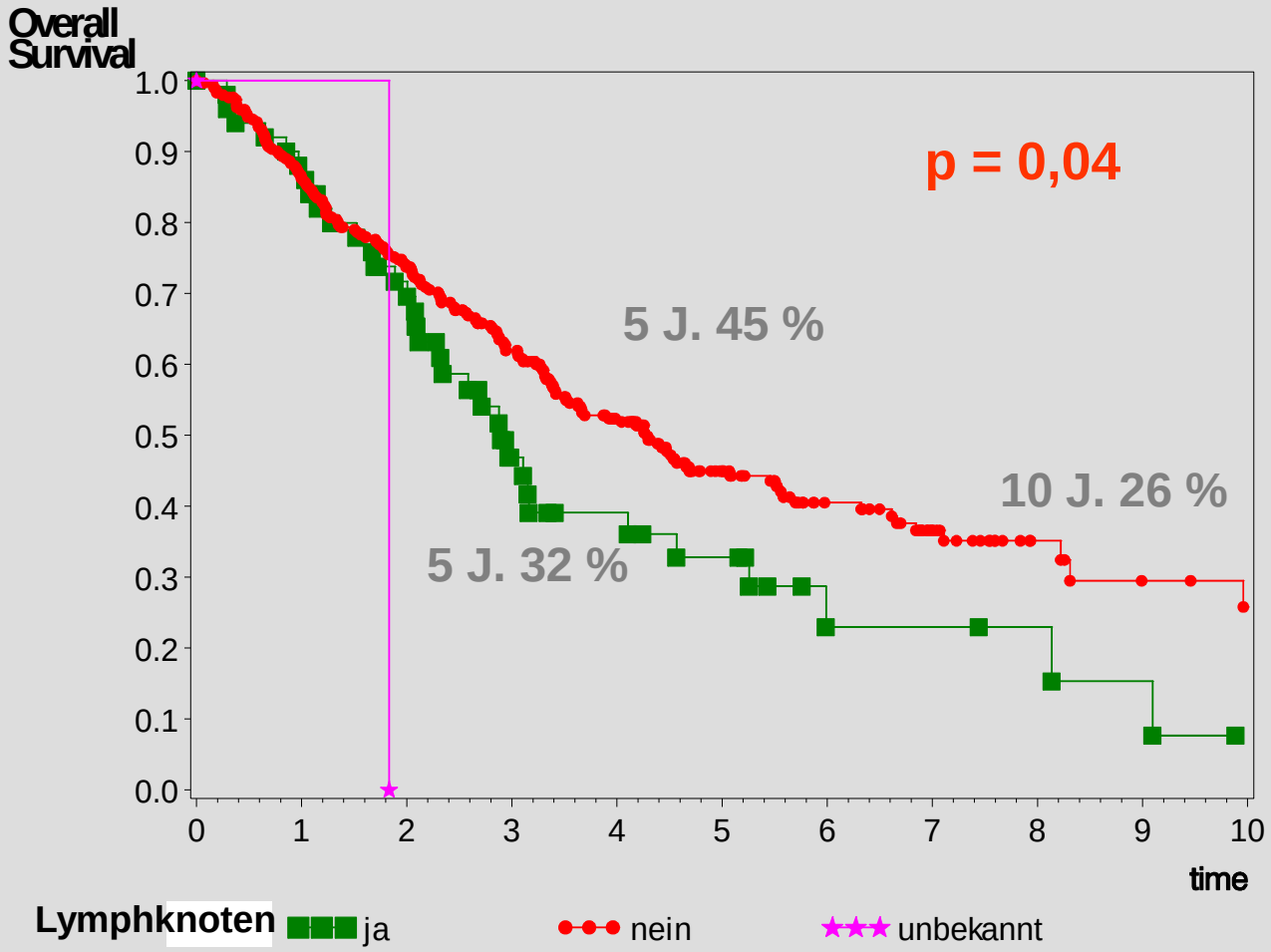
Überlebenskurve alle Patienten
n = 415



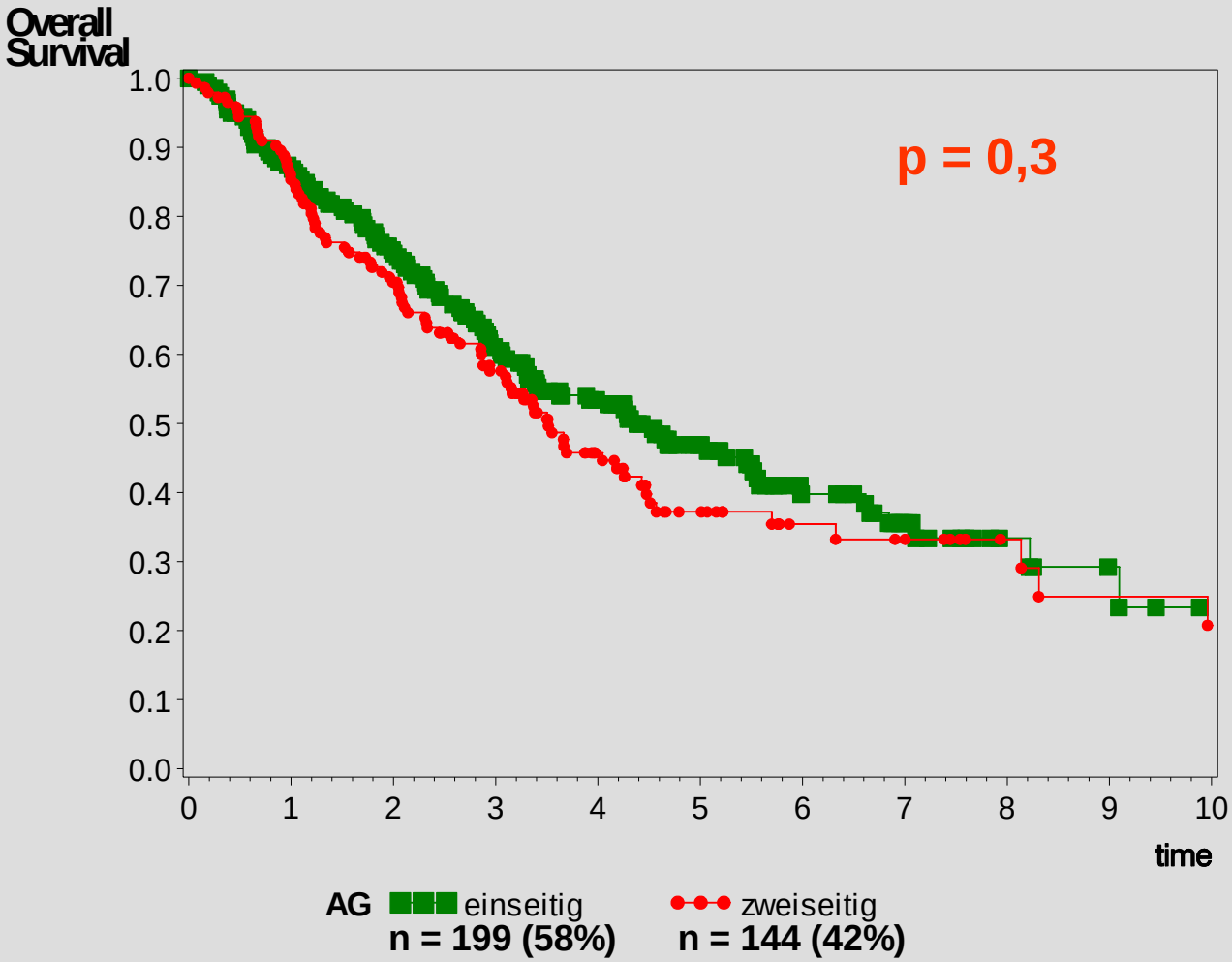
Komplette versus inkomplette Resektionen



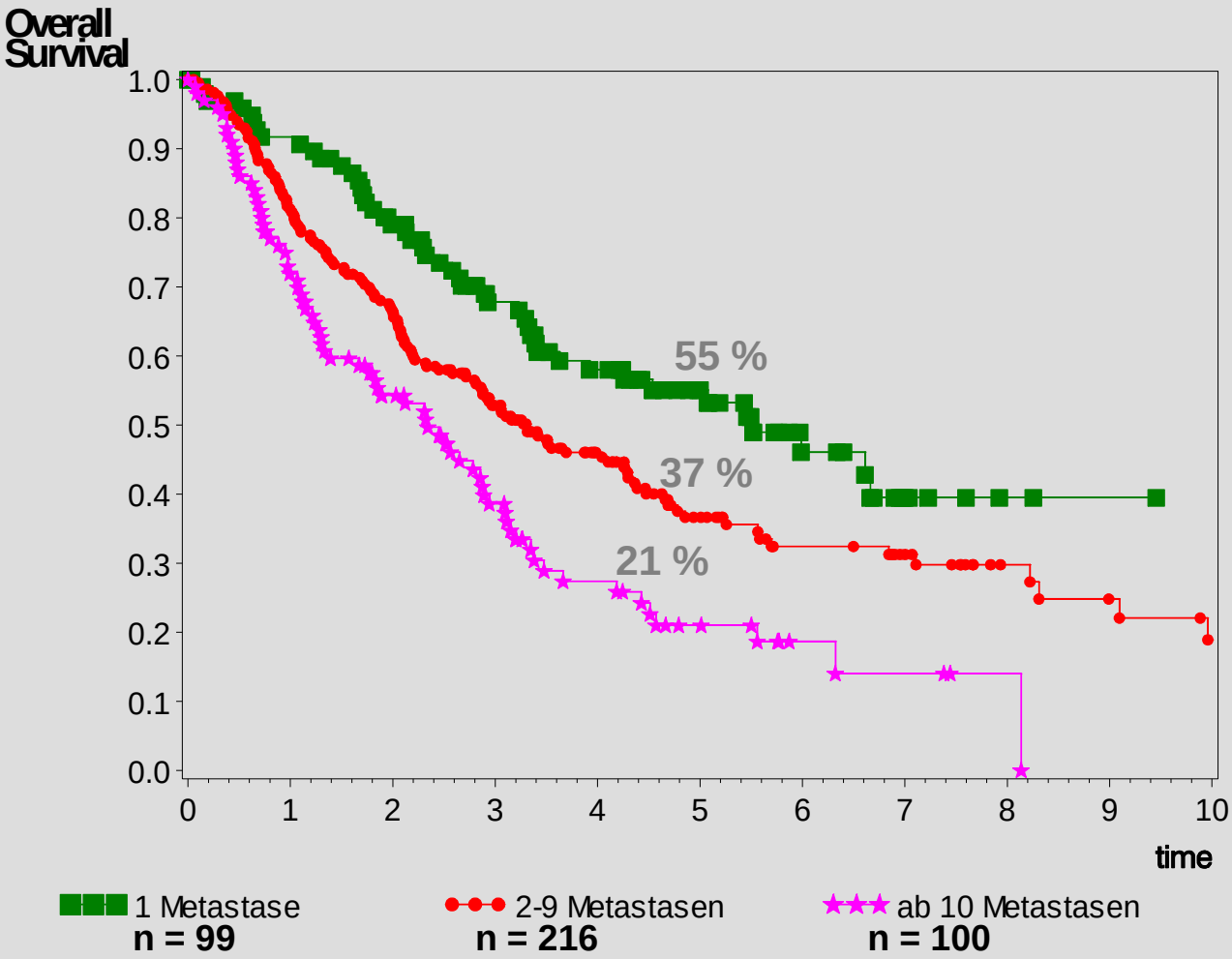
Überleben nach kompletter Resektion mit und ohne Lymphknotenbefall n = 343



Überleben einseitige versus beidseitige komplette Resektionen
n = 343



Überleben nach Anzahl der Metastasen



p = 0,01

p = 0,008

Rezidive nach kompletter Resektion (R0)
n = 343

Rezidive
n = 233
(68%)

ohne Rezidiv (tumorfrei)
n = 91
(27 %)

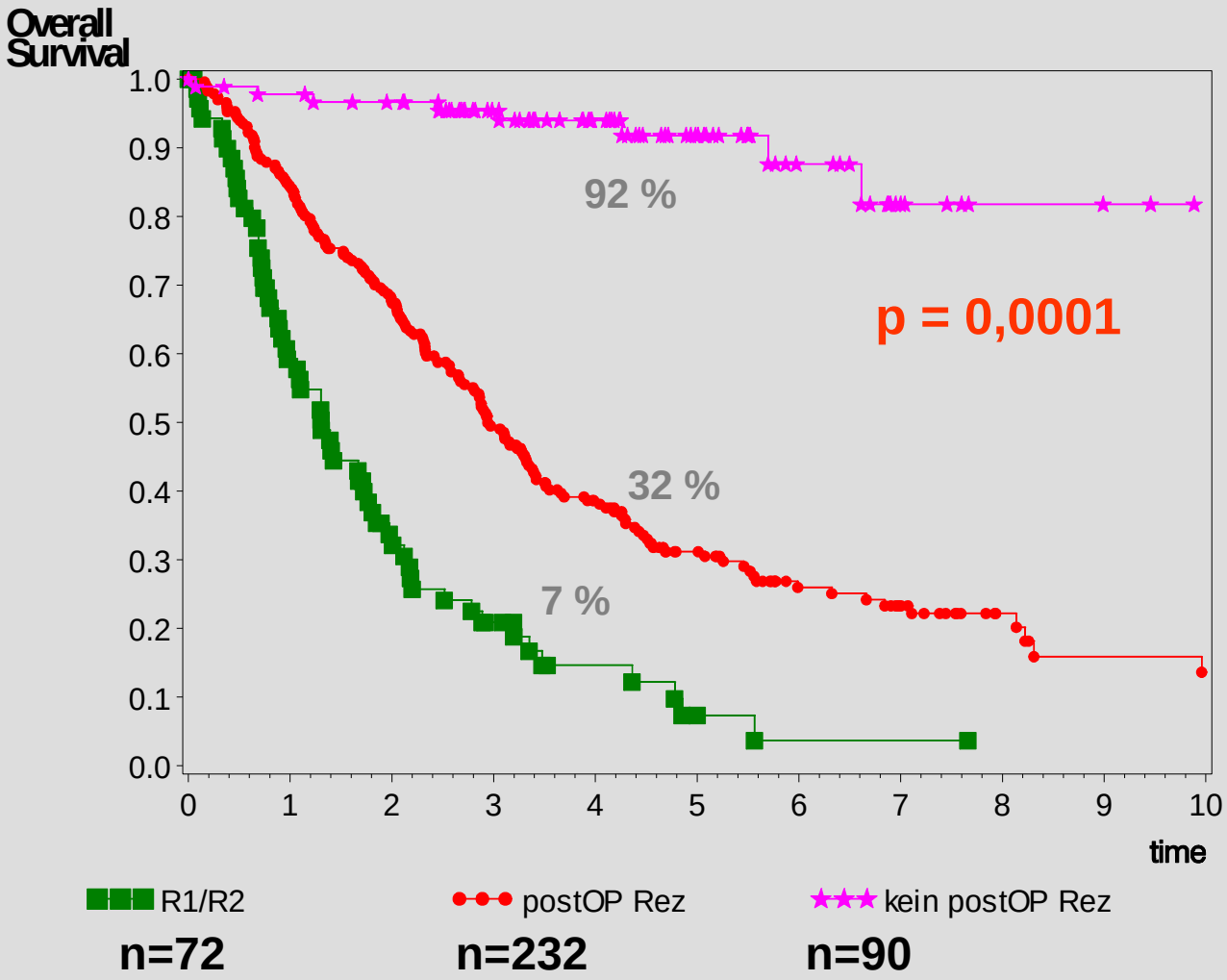
pulm. Rez.
n = 90
(38 %)

extrath. Rez.
n = 56
(24 %)

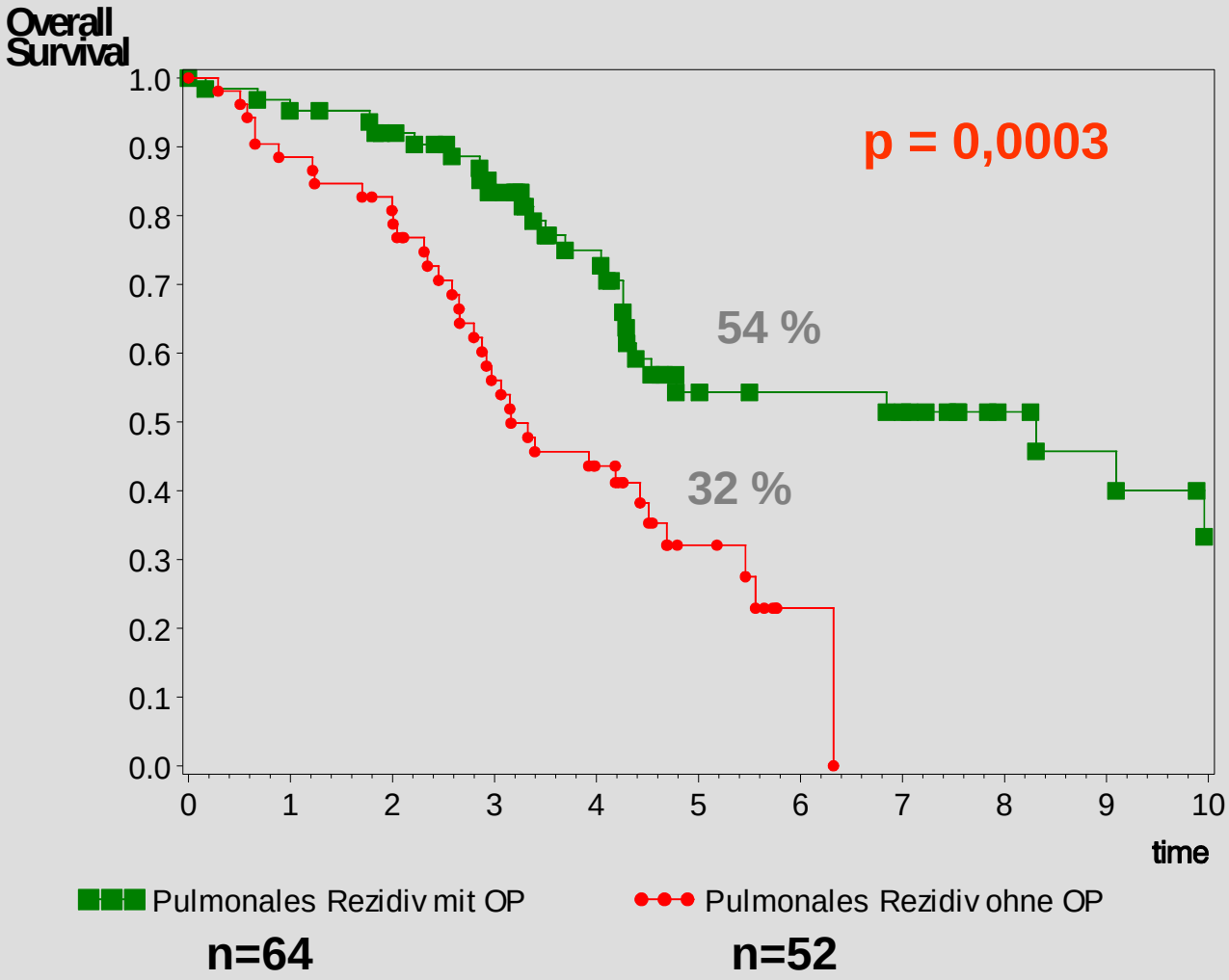
pulm. + extrath. Rez.
n = 87
(37 %)

n = 19 Patienten unbekannt
(5 %)

Überleben nach postoperativem Resektionsstatus und Rezidiv



Überleben nach Rezidiv mit und ohne OP



Zusammenfassung

- **Da 30 % der Patienten mit Malignomen Lungenmetastasen entwickeln, sollte die Lunge grundsätzlich in die Ausbreitungsdiagnostik und die Nachsorgediagnostik mit einbezogen werden.**
- **Bei Lungemetastasen sollte immer überprüft werden, ob ein solitärer Organbefall vorliegt und mit einem Thoraxchirurgen die Operabilität abgeklärt werden.**
- **Lungenmetastasen sollten komplett und parenchymsparend operiert werden.**