

Thérapie der Frühstadien des Lungenkrebses
Traitement des stades précoces de cancer du poumon

Bedeutung der minimalinvasiven Segmentresektion und Lymphadenektomie

Importance de la résection segmentaire mini-invasive et de la lymphadénectomie

Maria Kaline, Othmar Schöb, Zürich

- *L'incidence des carcinomes pulmonaires de stades précoces augmente grâce au programme de détection précoce. La mortalité peut être ainsi significativement abaissée.*
- *Le taux de survie à 5 ans pourrait être augmenté, d'environ 17% actuellement (tous stades de cancer du poumon) jusqu'à plus de 50%.*
- *La chirurgie est comme toujours le premier choix thérapeutique pour les stades précoces de carcinome pulmonaire, avec une expertise appropriée des chirurgiens, près des trois quarts de toutes les interventions pourraient être réalisées avec une technique mini-invasive moderne.*
- *Pour la résection chez les patients ayant une fonction pulmonaire diminuée, la résection segmentaire anatomique est adaptée afin de préserver le tissu pulmonaire vital.*
- *Dans le cas d'une lymphadénectomie rigoureuse qui s'impose, la résection segmentaire anatomique représente une alternative équivalente à la lobectomie.*
- *La radiothérapie stéréotaxique et les autres techniques de résection sont un second choix en raison de l'absence habituelle de procédé de confirmation diagnostique anatomopathologique.*

■ **Lungenkrebs** ist in der Schweiz mit einer Inzidenz von 11,9% bei Männern die zweithäufigste und bei Frauen mit einer Inzidenz von 8,7% die dritthäufigste Krebserkrankung. Die Mortalität ist bei Männern mit 21,9% die höchste, bei Frauen mit 15,4% die zweithöchste – Tendenz steigend [1]. Dies lässt sich vor allem auch dadurch begründen, dass die Erstdiagnose oft in einem fortgeschrittenen und prognostisch schlechten Stadium gestellt wird. Deshalb sind Früherkennungsprogramme in den Vordergrund gerückt.

Seit 1992 besteht I-ELCAP (International Early Lung Cancer Action Program), das internationale Programm zur Früherkennung von Lungenkrebs. In der Schweiz ist das Nationale Programm zur Früherkennung von Lungenkrebs Teil des I-ELCAP und wird durch die 2011 gegründete Stiftung für Lungen diagnostik durchgeführt [2]. Das wichtigste Tool dieses Früherkennungsprogramms ist die Durchführung einer «low-dose» CT-Untersuchung bei Risikopatienten ohne Symptome wie Husten, Hämoptoe, Dyspnoe, Heiserkeit, Dysphagie oder Thoraxschmerzen. Dazu zählen alle Patienten, die bereits früher an Lungenkrebs erkrankt sind und jetzt als geheilt gelten, alle über 50-jährigen Raucher sowie Ex-Raucher mit mindestens 20 packyears (py). Ausserdem alle über 50-jährigen Patienten, die bereits an Tumoren des Nasen- und Rachenraums erkrankt oder kanzerogenen Substanzen (Asbest, Passivrauch, Chrom, Arsen usw.) ausgesetzt sind oder die mindestens zwei an Lungenkrebs erkrankte Verwandte ersten Grades haben (**Tab. 1**) [3].

Wird im Rahmen dieses Früherkennungsprogramms der Verdacht auf ein nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC) gestellt, werden weitere Abklärungen wie Bronchoskopie mit EBUS und PET-CT durchgeführt. Die dabei erhobenen Befunde werden für die Einordnung in die TNM («tumor node metastasis»)-Klassifikation benutzt. Je nach TNM-Stadium ergibt sich das klinische Stadium IA, IB, IIA, IIB, IIIA, IIIB oder IV, eingeteilt entsprechend der achten Edition des AJCC.

Da es in diesem Artikel um die Therapie der Frühstadien des Lungenkarzinoms gehen soll, beschränken wir uns nachfolgend auf eine Übersicht über die

Stadien IA, IB, IIA und IIB und deren dazugehörige TNM-Klassifikation (Tab. 2 und 3).

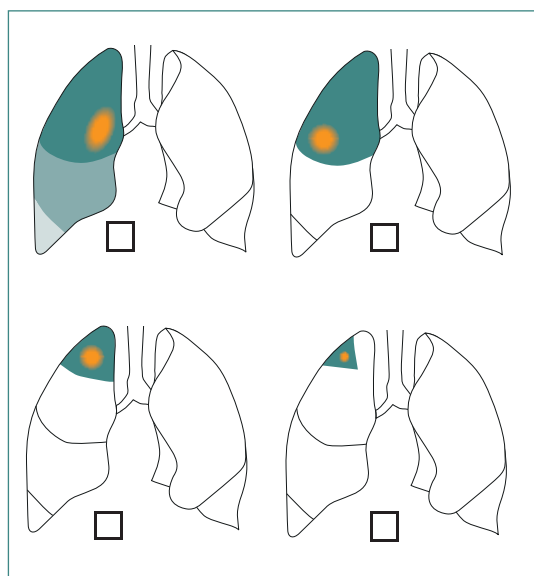
Therapieoptionen

Anhand dieser Stadieneinteilung können nun die weiteren therapeutischen Schritte im Rahmen des obligaten interdisziplinären Tumorboards geplant werden. Bei den frühen Stadien I und II gibt es zwei verschiedene Therapieoptionen: Die chirurgische und die nicht-chirurgische bzw. Radiotherapie. Um einen Entscheid zwischen diesen beiden zu treffen, werden zur Einschätzung des Allgemeinzustands des Patienten Untersuchungen wie Lungenfunktionstest, Ergometrie und in kritischen Fällen Spiroergometrie in Kombination mit Perfusionsszintigrafie durchgeführt. Es empfiehlt sich, dabei die Richtlinien der ESMO einzuhalten [4].

Radiotherapie

Die Radiotherapie wird für Patienten empfohlen, die aufgrund von Komorbiditäten oder eingeschränkter Lungenfunktion (postoperatives FEV1 minimal <1 Liter) für chirurgische Optionen nicht geeignet sind. Innerhalb dieses Therapiespektrums gibt es die stereotaktische Radiotherapie (SBRT), die stereotaktische Ablationsradiotherapie (SABR) und die Radiofrequenzablation (RFA).

Die Radiotherapie hat zwar in den vergangenen Jahren durch technischen Fortschritt deutlich an Präzision und Genauigkeit gewonnen, besitzt aber neben dem bekannten Nebenwirkungsprofil zusätzlich einen grossen wichtigen Nachteil: Die Behandlung erfolgt nur aufgrund der klinischen Stadieneinteilung ohne pathoanatomische Bestätigung bzw. Diagnosesicherung. Man bedenke, dass das klinische Staging oft inkorrekt ist und das klinische Stadium häufig nicht mit dem pathologischen Stadium übereinstimmt [5]: In 11–14% der Fälle finden sich okkulte befallene Lymphknoten, die bei alleiniger Radiotherapie nicht detektiert werden [6]. Ohne chirurgische Resek-



Tab. 1: Empfehlung zum Früherkennungs-Screening symptomloser Risikopatienten

Alle Patienten	..., die bereits früher an Lungenkrebs erkrankt sind und als geheilt gelten.
Raucher/Ex-Raucher	... ≥50 Jahre und mit ≥20 py.
Alle ≥50-jährigen Patienten	... mit Nasen- oder Rachenraumkrebs oder Exposition durch kanzerogene Substanzen oder mindestens zwei Verwandten ersten Grades mit Lungenkrebs.

nach [3]

tion und ohne Lymphknoten-Sampling bzw. radikale Lymphadenektomie werden diese Patienten nicht korrekt gestaged und dementsprechend auch therapeutisch unterversorgt. Deshalb bleibt die Chirurgie weiterhin Mittel der ersten Wahl für NSCLC-Patienten in einem operablen Allgemeinzustand.

Chirurgie

Bei den chirurgischen Optionen kommen Lobektomien und sublobare Resektionen (anatomische Segmentresektion und Wedgeresektion) in Frage (Abb. 1). Im Allgemeinen wird je nach Tumorlokalisation und intraoperativen Verhältnissen ein minimalinvasiver (VATS) oder offener Zugang (Thorakotomie) gewählt. Im eigenen Patientengut wird eine minimalinvasive Technik in gut 70% gewählt und bietet so allenfalls auch therapeutische Möglichkeiten für Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand.

Bei der Lobektomie wird – wie der Name schon sagt – mindestens ein ganzer Lappen des rechten oder linken Lungenflügels entfernt. Dies wird für Tumoren grösser als 3 cm empfohlen. Dieses Verfahren hat auch einen grossen Nachteil: Es geht dabei viel gesundes, vitales Lungengewebe verloren.

Bei der anatomischen Segmentresektion (Segmentektomie) werden einzelne oder bis zu drei Segmente (Trisegmentresektion) einzelner Lappen reseziert, wodurch wesentlich mehr vitales Lungengewebe erhalten werden kann als bei einer Lobektomie. Dies ist besonders wichtig für Patienten mit eingeschränkter Lungenfunktion oder für allfällige weitere Resektionen im Falle eines zweiten oder dritten primären Lungenkarzinoms [7]. Um eine erfolgreiche anatomische Segmentresektion durchzuführen, ist es für den Chirurgen wichtig, die genauen anatomischen Verhältnisse, also die Lunge und ihre Aufteilung in zehn bzw. neun Segmente pro Lungenflügel, zu kennen (Abb. 2).

Tab. 2: TNM-Klassifikation der Frühstadien des Lungenkarzinoms und dazugehörige klinische Stadieneinteilung

Stadium	TNM
Stadium IA	T1a/b/c N0 M0
Stadium IB	T2a N0 M0
Stadium IIA	T2b N1 M0
Stadium IIB	T1a/b/c N1 M0; T2a/b N1 M0; T3 N0 M0

nach AJCC (American Joint Committee on Cancer) [4]

Tab. 3: Auszug aus der achten Edition der TNM-Klassifikation für Lungenkarzinome

T: Primärtumor	
T1	Tumordurchmesser ≤3 cm, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, kein bronchoskopischer Nachweis einer Infiltration proximal eines Lappenbronchus (Hauptbronchus frei)
T1a	Tumordurchmesser ≤1 cm
T1b	Tumordurchmesser >1 cm und <2 cm
T1c	Tumordurchmesser >2 und <3 cm
T2	Tumordurchmesser >3 cm und <5 cm oder Infiltration des Hauptbronchus, aber ohne Beteiligung der Karina oder Infiltration der Pleura visceralis oder assoziierte Atelektase/obstruktive Pneumonitis bis zum Hilus mit teilweise oder vollständiger Beteiligung der Lunge
T2a	Tumordurchmesser >3 cm und <4 cm
T2b	Tumordurchmesser >4 cm und <5 cm
T3	Tumordurchmesser >5 und <7 cm oder ist mit separaten Tumorknoten im gleichen Lappen wie der Primärtumor oder infiltriert direkt eine der folgenden Strukturen: Thoraxwand (inkl. Pleura parietalis und apikale Sulkustumoren)
N: Beteiligung regionaler Lymphknoten	
N0	keine regionale Lymphknotenmetastasierung
N1	Metastasierung in ipsilaterale peribronchiale und/oder ipsilaterale hiläre Lymphknoten und intrapulmonale Lymphknoten, inkl. Beteiligung durch direkte Ausbreitung
M: Fernmetastasen	
M0	keine Fernmetastasen

Abbildung: Manon Zurmünd, www.miamed.de, AMBOSS Medizinwissen, miamed GmbH

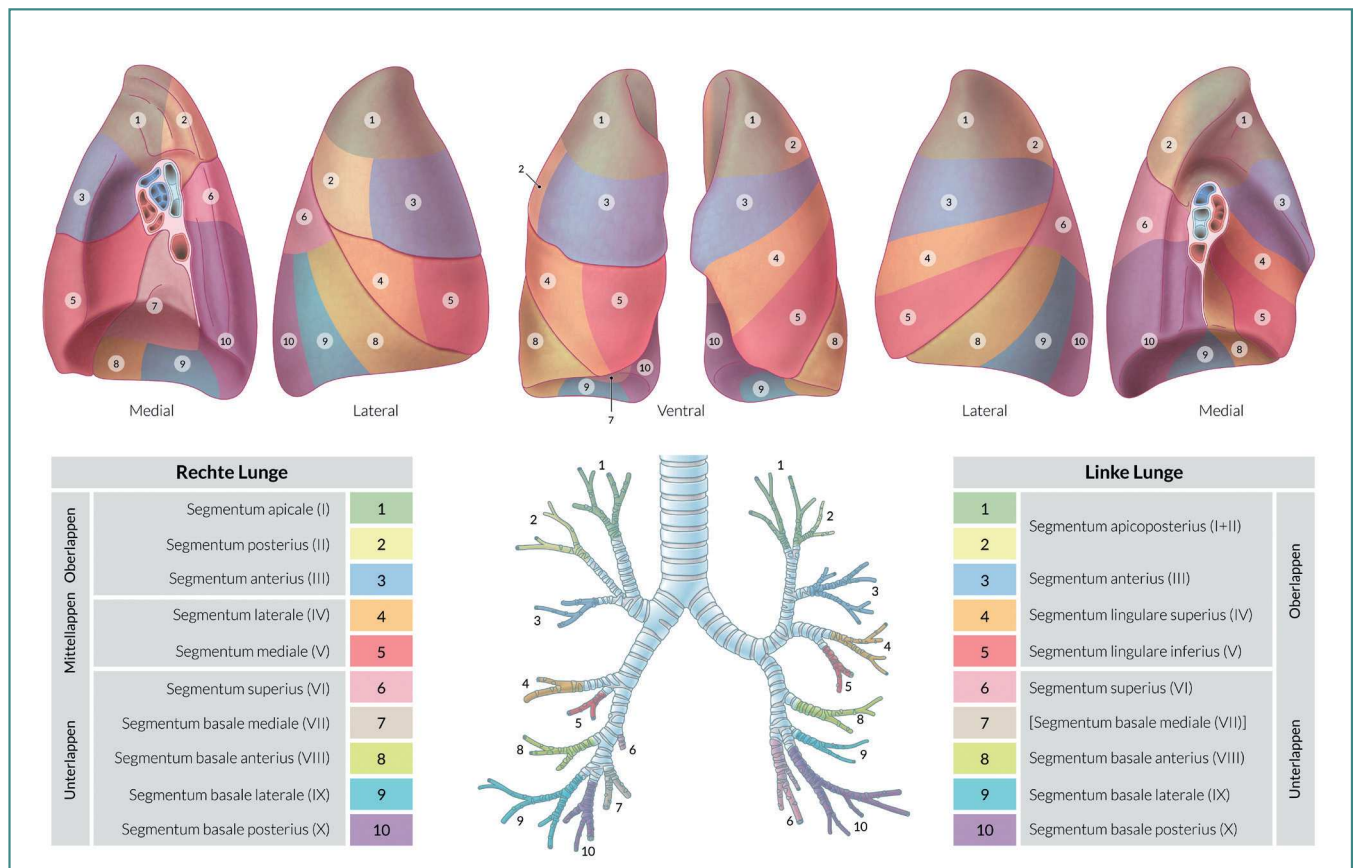


Abb. 2: Je Lungenflügel werden zehn Lungensegmente unterschieden. Beim linken Lungenflügel verschmelzen allerdings das Segmentum apicale (I) und das Segmentum posterius (II) des Oberlappens zum Segmentum apicoposterius. Ausserdem ist das Segmentum basale mediale (VII) mit dem Segmentum basale anterius (VIII) verschmolzen und deshalb keine eigene Einheit.

Patienten mit sublobarer Resektion (Segmentektomie oder Wedgerektion) und Lymphadenektomie im Vergleich zur sublobaren Resektion ohne Lymphadenektomie zeigen [12].

Entscheidet man sich also für eine sublobare Resektion, ist eine systematische Lymphadenektomie für den postoperativen Outcome und das Langzeitüberleben entscheidend.

Radiotherapie vs. Chirurgie

Die Radiotherapie gilt möglicherweise als Verfahren der Wahl in Fällen von Lungenkarzinomen der Stadien I und II bei Patienten, die wegen Komorbiditäten oder reduzierter Lungenfunktion für eine chirurgische Resektion nicht in Frage kommen.

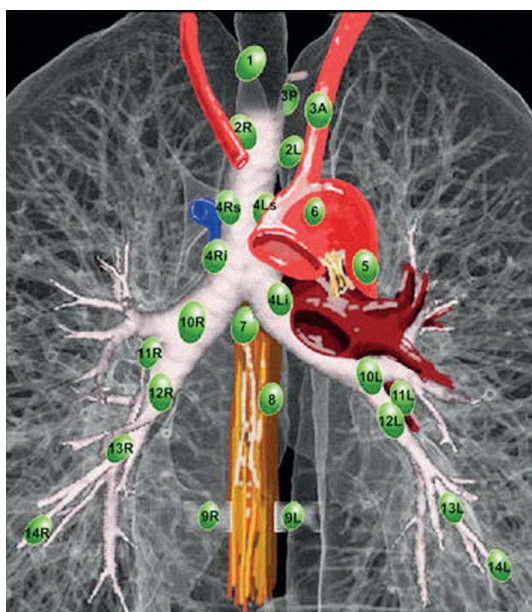
Der gewichtigste Nachteil der Radiotherapie ist die Tatsache, dass vor dem Therapieentscheid keine histologische Diagnose vorliegt und keine Staginglymphadenektomie durchgeführt wird. Dies kann für die gesundheitliche Zukunft des Patienten fatal sein, denn klinisches und pathologisches Stadium divergieren, wie eine Untersuchung von fast 3000 Patienten durch López-Encuentra et al. zeigte. Dort betrug die Konkordanz lediglich 47% [5]. Okkult befallene Lymphknoten werden bei der stereotaktischen Ablation nicht entdeckt, obwohl wie bereits erwähnt in

11–14% der Fälle eben diese vorhanden sind [6]. Das hat zur Folge, dass ein falsches TNM und schliesslich ein falsches klinisches Stadium zugewiesen werden.

Auf der anderen Seite werden heute fast alle Frühstadien mit minimalinvasiven Methoden operativ versorgt (mit Thorakoskopie und/oder Roboterassistierten Verfahren). Eine Histologie wird immer gewonnen, eine anatomische Segmentresektion und N1/N2-Lymphadenektomie systematisch ausgeführt. Zudem wird durch intraoperative Schnelldiagnostik (Primärtumor und Lymphknoten) die Möglichkeit geschaffen, die optimale Therapiestrategie in der gleichen Narkose – falls nötig – anzupassen (Erweiterung der Resektion bei Lymphknotenbefall). Auch für das postoperative Prozedere und die Wiedervorstellung am Tumorboard werden dadurch alle relevanten und Prognose bestimmenden Faktoren vorliegen, was bei den stereotaktisch ablativen Radioverfahren gänzlich fehlt.

Postoperatives Vorgehen

Sollte die definitive Histologie T1a/b/c N0 M0 oder T2a N0 M0 und dementsprechend Stadium IA oder IB ergeben, so sind keine weiteren adjuvanten Therapien empfohlen. Körperliche Untersuchungen und «low-dose» CT-Untersuchungen in Abständen von sechs



Quelle: www.imaicos.com

Abb. 3: Relevante Lymphknotenstationen bei Lungenkrebs
 2–9 = N2-Stationen
 10–14 = N1-Stationen an den Segment- und subsegmentalen Bronchusästen

dium diagnostiziert worden. Je nach klinischem Stadium und Allgemeinzustand des Patienten muss ein Therapieentscheid zwischen Radiotherapie und Chirurgie gründlich abgewogen werden. Die Chirurgie ist nach wie vor Mittel der ersten Wahl zur Therapie der Frühstadien von NSCLC. In diesem Bereich nimmt mit zunehmender Erfahrung und Expertise die anatomische Segmentresektion mit vollständiger Lymphadenektomie aufgrund ihrer anatomischen Exaktheit und der Schonung der funktionalen Reserve des Patienten einen immer grösseren Stellenwert ein. Sie stellt bei entsprechender Gründlichkeit der Lymphadenektomie eine gleichwertige Alternative zur Lobektomie und eine bessere Therapie im Vergleich zur Radiotherapie dar.



Maria Kaline, dipl. Ärztin
 Assistenzärztin Chirurgisches Zentrum Zürich
 Klinik Hirslanden
 Witellikerstrasse 40
 8032 Zürich
 maria.kaline@hirslanden.ch

Literatur:

1. Krebsliga: Krebs in der Schweiz: wichtige Zahlen. 2016. www.krebsliga.ch/ueber-krebs/zahlen-fakten/-dl/fileadmin/downloads/sheets/zahlen-krebs-in-der-schweiz.pdf.
2. I-ELCAP: Stiftung für Lungendiagnostik. www.ielcap.org/screening-sites/profile/stiftung-f%C3%BCr-lungen-diagnostik.
3. Stiftung für Lungendiagnostik: Häufige Fragen. www.lungendiagnostik.ch/index.php/haufige_fragen.html.
4. Vansteenkiste J, et al.: Ann Oncol 2014; 25(8): 1462–1474.
5. López-Encuentra A, et al.: Ann Thorac Surg 2005; 79(3): 974–979.
6. Stiles BM, et al.: J Thorac Cardiovasc Surg 2009; 137(1): 13–19.
7. Hattori A, et al.: Gen Thorac Cardiovasc Surg 2016; 64(1): 18–24.
8. Schöb O: InFo ONKOLOGIE & HÄMATOLOGIE 2015; 3(1): 13–17.
9. Ginsberg RJ, et al.: Ann Thorac Surg 1995; 60(3): 615–622.
10. Ludwig MS, et al.: Chest 2005; 128(3): 1545–1550.
11. Gulack BC, et al.: Lung Cancer 2015; 90(3): 554–560.
12. Stiles BM, et al.: Eur J Cardiothorac Surg 2017; 51(3): 511–517.
13. No authors listed: BMJ 1995; 311(7010): 899–909.
14. Pignon JP, et al.: J Clin Oncol 2008; 26(21): 3552–3559.
15. Wang EH, et al.: J Clin Oncol 2015; 33(25): 2727–2734.
16. Thomas KW, Gould MK: UpToDate 2017 Jan 16.