acoasso
Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie
Austrian Society of Surgical Oncology

INTERDISZIPLINÄRE ONKOLOGIE

Offizielles Organ der Österreichischen Gesellschaft für Chirurgische Onkologie

Chirurgie beim NSCLC im Stadium IIIA (N2)

Hutter J, Reich-Weinberger S

Pre-Publishing Online

Homepage:

www.kup.at/acoasso

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

Chirurgie beim NSCLC im Stadium IIIA (N2)

J. Hutter, S. Reich-Weinberger

Kurzfassung: Die optimale Behandlung von Patienten im Stadium IIIa (N2) des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC) ist kontroversiell. Die primäre Operation für Patienten mit klinisch nachweisbarem N2-Befall ist mit < 10 % 5-Jahres-Überleben unbefriedigend. Aus diesem Grund wird die Operation heute als Teil eines neoadjuvanten Therapiekonzepts gesehen. Bis zu 53 % der Patienten können durch eine Vorbehandlung mittels Chemotherapie ± Radiotherapie einen kompletten mediastinalen Response erreichen. Diese Patienten zeigen in Studien signifikant bessere Überlebensraten als Patienten, bei denen dieser Effekt durch die Vorbehandlung nicht erreicht wurde. Patienten, die kein Ansprechen auf die neoadjuvante Behandlung aufweisen, haben eine schlechte Prognose, weshalb diese nur unter strenger Indikationsstellung einer Operation zugeführt werden sollten.

Schlüsselwörter: NSCLC, Stadium IIIa/N2, neoadjuvante Chemotherapie, neoadjuvante Strahlentherapie

Abstract: Surgical Treatment of NSCLC Patients at Stage IIIA (N2). The optimal treatment for patients with stage-IIIa (N2) lung cancer is controversial. Primary surgery for patients with clinically apparent N2 involvement is unsatisfactory with a 5-year survival < 10 %. For this reason, surgery is now seen as part of a neoadjuvant therapeutic approach. Up to 53 % of patients with neoadjuvant chemotherapy ± radiotherapy achieve complete mediastinal response. In studies, these patients show significantly better survival rates than patients who did not achieve this effect by means of pretreatment. Therefore, patients who have no response to neoadjuvant treatment have poor prognosis and should be operated only in exceptional cases. **Interdisz Onkol 2012; 1 (Pre-Publishing Online).**

Key words: NSCLC, stage IIIa/N2, neoadjuvant chemotherapy, neoadjuvant radiotherapy

Einleitung

Die neoadjuvante Chemotherapie ± Radiotherapie gefolgt von Lungenresektion und Lymphadenektomie, meist gefolgt von adjuvanter Therapie, stellt heute das Standardvorgehen beim fortgeschrittenen (N2-) Bronchuskarzinom dar [1]. Dies deshalb, weil hierdurch eine signifikante Verbesserung der Prognose erreicht werden kann, auch weil die alleinige Radiotherapie oder Operation in diesem Tumorstadium schlechte Ergebnisse zeigte [2, 3]. Die operative Resektion wird üblicherweise dann befürwortet, wenn durch die Induktionstherapie ein Downstaging der Erkrankung erreicht werden konnte. Während dies gemeinhin akzeptiert ist, stellt die Therapie beim persistierenden Lymphknotenbefall im Mediastinum (N2) einen Grund für Diskussionen dar. Patienten nach Induktionstherapie haben im Stadium pN0 ein 5-Jahres-Überleben von 30–40 %, während die Prognose bei positivem Lymphknotenbefall im Mediastinum (N2) mit 20 % signifikant schlechter ist [4, 5].

Das Stadium IIIa beim Bronchuskarzinom umfasst verschiedene klinische und pathologische Kategorien. In der aktuellen TNM-Klassifikation maligner Tumoren (7. Auflage) handelt es sich hierbei um Tumoren in der Kategorie T4N0 bzw. N1, T3N1/N2 sowie um Tumoren in der Kategorie T1a/b bzw. T2a/bN2.

Die Grundlage dieser Einteilung wurde durch die Arbeit der International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) gelegt. Hierbei wurde die Stadieneinteilung nach der Prognose der einzelnen Stadiengruppierungen neu geordnet [6].

Eingelangt und angenommen am 4. September 2012; Pre-Publishing Online am 1. Oktober 2012

Aus der Universitätsklinik für Chirurgie, Landeskrankenhaus Universitätsklinikum, Paracelsus Medizinische Privatuniversität, Salzburg

Korrespondenzadresse: PD Dr. med. Jörg Hutter, Universitätsklinik für Chirurgie, Landeskrankenhaus Universitätsklinikum, Paracelsus Medizinische Privatuniversität, A-5020 Salzburg, Müllner Hauptstraße 48; E-Mail: j.hutter@salk.at

Daraus lässt sich ersehen, dass es sich teilweise um sehr heterogene Entitäten bzw. Tumoren mit oder ohne Lymphknotenbefall handelt.

Während Tumoren in der Kategorie T4 aufgrund der Größe bzw. des Einwachsens in vitale Strukturen eine Kontraindikation für eine primäre Operation darstellen können, wird die Operation bei Befall der mediastinalen Lymphknoten, also der Kategorie N2, in der Literatur kontroversiell diskutiert.

Um den Rahmen dieses Artikels nicht zu sprengen, wird im Weiteren das Stadium IIIa (N2) diskutiert und die Indikationen für ein operatives bzw. konservatives Vorgehen anhand der rezenten Literatur dargestellt.

Klinische Praxis

Eine rezente Befragung amerikanischer Thoraxchirurgen [7] gibt einen guten Überblick über die Möglichkeiten des Vorgehens beim N2-Stadium IIIa des Bronchuskarzinoms und die klinische Praxis wieder. So wurde die Vorgehensweise bei 4 typischen klinischen Situationen abgefragt. Die 4 Szenarien waren ein Tumor im Durchmesser von 4 cm (cT2a):

1. Mikroskopisches N2
2. Makroskopisches N2 (ausgeprägte Lymphadenopathie)
3. Makroskopisches N2 und Notwendigkeit einer rechtsseitigen Pneumonektomie
4. Makroskopisches N2 und Notwendigkeit einer rechtsseitigen Pneumonektomie, jedoch nur mit Belastbarkeit einer Lobektomie.

– 1. Szenario: Von 513 Chirurgen bevorzugen 84 % bei mikroskopischem N2 eine Resektion nach neoadjuvanter Therapie.
– 2. Szenario: Bei ausgeprägtem Lymphknotenbefall entschieden sich 62 % nur bei entsprechendem Downstaging für eine Resektion.
– Wäre bei persistierendem makroskopischem Lymphknoten- (LK-) Befall eine Pneumonektomie notwendig, würden nur mehr 32 % eine Operation befürworten.

For personal use only. Not to be reproduced without permission of Krause & Pachernegg GmbH.

– 3. Szenario: 32 % würden eine Operation nur dann durchführen, wenn diese mittels Lobektomie möglich wäre. 30 % würden auch eine Pneumonektomie durchführen, wenn nur eine einzelne Lymphknotenstation N2-makroskopisch befallen wäre – dies jedoch nur, wenn durch die Vorbehandlung ein Downstaging erreicht wurde.
– Szenario: 22 % würden eine definitive Radiochemotherapie befürworten, 12 % würden in diesem Fall unabhängig von einem Downstaging die Operation nach neoadjuvanter Behandlung durchführen.

Ähnlich ist das Ergebnis einer Umfrage unter US-Onkologen [8]: In den Jahren 2007 und 2008 wurden im Rahmen von Kongressen amerikanische medizinische Onkologen zu 2 hypothetischen Szenarien befragt. Im 1. Szenario wurde ein NSCLC mit einem vergrößerten (> 1 cm) 4R-Lymphknoten beschrieben, welcher histologisch befallen war. Im 2. Szenario fand sich ein ausgedehnter Lymphknotenbefall, wobei mehrere Lymphknotenstationen befallen waren.

Im 1. Fall schlossen 92 % der Onkologen die Chirurgie in ihren Behandlungsplan ein.

Im 2. Szenario war die neoadjuvante Chemotherapie gefolgt von Chirurgie und postoperativer Radiochemotherapie bei 32 % die Therapie der Wahl. In diesem Szenario schlossen 48 % die Chirurgie in ihrem Behandlungsplan ein, während 52 % eine reine Radiochemotherapie als Therapie der Wahl ansahen.

Studien

Bis zum heutigen Tag sind 5 prospektive randomisierte Studien mit neoadjuvanter Chemotherapie ± Radiotherapie publiziert [9]. In einer Reihe von Phase-II-Studien [10] konnte gezeigt werden, dass eine kombinierte Radiochemotherapie gefolgt von Chirurgie gegenüber alleiniger Radiotherapie erfolgreicher ist.

Die rezenteste Studie zu dieser Fragestellung wurde in den Jahren 1994–2001 als Phase-III-Studie (National Cancer Institute B 9309, INT0139) [11] durchgeführt, bei der Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) N2 eine konkomitante Radiochemotherapie gefolgt von Operation bzw. im zweiten Arm eine definitive Radiotherapie erhielten. Im Anschluss daran erhielten die Patienten eine Konsolidierungschemotherapie. In diese Studie wurden insgesamt 429 Patienten eingeschlossen und randomisiert, wobei 81 % der geplanten operativen Patienten letztlich einer Thorakotomie unterzogen wurden, während 92 % ihre volle Bestrahlungsbehandlung erhielten. Letztlich konnten nur 55 % der operierten Patienten die Konsolidierungschemotherapie erhalten, während dies in der Bestrahlungsgruppe 74 % waren. Das 5-Jahres-Überleben der operierten und der bestrahlten Patienten unterschied sich nicht (HR: 0,87 [0,70–1,10]; p = 0,24). Das progressionsfreie Überleben war in der Gruppe der Operierten mit 12,8 Monaten (5,3–42,2) signifikant besser als in der Bestrahlungsgruppe mit 10,5 Monaten (4,8–20,6), HR: 0,77 (0,62–0,96); p = 0,017.

Ein signifikanter Überlebensvorteil zeigte sich jedoch für die mittels Lobektomie behandelten Patienten, median 33,6 vs. 21,7 Monate in der Bestrahlungsgruppe (p = 0,002). In der Gruppe der pneumonektomierten Patienten zeigte sich dieser Vorteil nicht.

Von 16 Patienten, die zur Operation randomisiert waren, verstarben perioperativ 14 nach Pneumonektomie und ein Patient nach Lobektomie. Ein Patient wurde nicht operiert. Von den zur definitiven Radiotherapie randomisierten verstarb ein Patient.

Das pathologische Downstaging mittels Induktionstherapie zeigte immerhin bei 18 % der thorakotomierten Patienten ein pN0-Stadium, was mit einem 5-Jahres-Überleben von 42 % einherging.

Die Autoren schlossen aus dieser Studie unter anderem, dass bei Vermeidung einer Pneumonektomie die Operation für die Patienten von Vorteil sein kann.

Wert des präoperativen Downstagings: „minimal disease“

In mehreren Studien konnte der Wert des präoperativen Downstagings gezeigt werden. 1995 zeigten Albain et al. [10] im SWOG Trial 8805, dass das nodale Dowstaging der einzige, unabhängige positive Prognosefaktor in einem multivariaten Modell war. Ähnlich Ergebnisse wurden auch von Subroto et al. [12] beschrieben.

Multilevel- vs. Singlelevel-Lymphknotenbefall

Sawabata et al. [13] zeigten in ihrer Studie den Einfluss der Anzahl der befallenen Lymphknotenstationen auf das Langzeitüberleben. Das 5-Jahres-Überleben war mit 54 % signifikant besser, wenn nur eine N2-Station befallen war, im Gegensatz zu 11 %, wenn mehrere N2-Stationen befallen waren.

In einer Studie von Casali et al. [14] zeigte sich, dass ein signifikanter Unterschied zwischen inzidentellem (bei der Operation gefunden) und klinischem N2-Befall war (35,4 % vs. 17,4 %; p = 0,001). Auch hier zeigte sich in dieser Kohortenstudie ein signifikanter Überlebensunterschied zwischen Single- vs. Multilevel-Befall N2 (23,8 % vs. 14,7 %; p = 0,034). Weiter zeigte sich in der Studie von Rusch et al. [6], dass ein ausgeprägter N1-Lymphknotenbefall eine ähnliche Prognose wie ein N2-Minimalbefall hat, was sich auch in der Stadieneinteilung der aktuellen TNM-Klassifikation widerspiegelt.

Interessenkonflikt

Der Autor verneint einen Interessenkonflikt.

Literatur:

1. Trodella L, Granone P, Valente S, et al. Neoadjuvant concurrent radiochemotherapy in locally advanced (IIIA–IIIB) non small cell lung cancer: long term results according to downstaging. Ann Oncol 2004; 15: 389–98.
2. Martini N, Flehinger BJ. The role of surgery in N2 lung cancer. Surg Clin N Amer 1987; 67: 1037–49.
3. Johnson DH, Einhorn LH, Bartolucci A, et al. Thoracic radiotherapy does not prolong survival in patients with locally advanced, unresectable non-small cell lung cancer. Ann Int Med 1990; 113: 33–38.
4. Bueno R, Richards WG, Swanson SJ, et al. Nodal stage after induction therapy for stage IIIA lung cancer determines patient survival. Ann Thorac Surg 2000; 70: 1826–31.

5. Port JL, Korst RJ, Lee PC, et al. Surgical resection for residual N2 disease after induction chemotherapy. Ann Thorac Surg 2005; 79: 1686–90.

6. Rusch VW, Crowley J, Giroux DJ, et al.; International Staging Committee; Cancer Research and Biostatistics; Observers to the Committee; Participating Institutions. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the N descriptors in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. J Thorac Oncol 2007; 2: 603–12.

7. Veeramachaneni NK, Feins RH, Stephenson BJ, et al. Management of stage IIIA non-small cell lung cancer by thoracic surgeons in North America. Ann Thorac Surg 2012; 94: 922–8.

8. Tanner NT, Gomez M, Rainwater C, et al. Physician preferences for management of patients with stage IIIA NSCLC: impact of bulk of nodal disease on therapy selection. J Thorac Oncol 2012; 7: 365–9.

9. Bakir M, Fraser S, Routledge T, et al. Is surgery indicated in patients with stage IIIa lung cancer and mediastinal nodal involvement? Interact Cardiovasc Thorac Surg 2011; 13: 303–10.

10. Albain KS, Rusch VW, Crowley JJ, et al. Concurrent cisplatin/etoposide plus chest radiotherapy followed by surgery for stages IIIA(N2) and IIIB non-small cell lung cancer: Mature results of Southwest Oncology Group phase II study 8805. J Clin Oncol 1995; 13: 1880–92.

11. Albain KS, Swann RS, Rusch VW, et al. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. Lancet 2009; 374: 379–86.

12. Subroto P, Farooq M, Port JL, et al. Survival of patients with clinical stage IIIA non-small cell lung cancer after induction therapy: Age, mediastinal downstaging, and extent of pulmonary resection as independent predictors. J Thorac Cardiovasc Surg 2011; 141: 48–58.

13. Sawabata N, Keller SM, Matsumura A, et al. The impact of residual multi-level N2 disease after induction therapy for non-small cell lung cancer. Lung Cancer 2003; 42: 69–77.

14. Casali C, Stefani A, Natali P, et al. Prognostic factors in surgically resected N2 non-small cell lung cancer: the importance of patterns of mediastinal lymph nodes metastases. Eur J Cardiothorac Surg 2005; 28: 33–8.

PD Dr. med. Jörg Hutter

Facharzt für Chirurgie und Thoraxchirurgie, Leiter des Referenzzentrums für Thoraxchirurgie, 1. Oberarzt

Relevanz für die Praxis

Patienten mit N2-Lymphknotenbefall beim Bronchuskarzinom sollten einer multimodalen Therapie unterzogen werden. Standard für die Behandlung sollte, solange keine neueren Daten vorhanden sind, die neoadjuvante Chemotherapie ± Radiotherapie sein. Nach einem entsprechenden Restaging sollten Patienten dann einer definitiven Radiotherapie unterzogen werden, wenn die Patienten für eine eventuell notwendige Pneumonektomie nicht belastbar sind bzw. es sich um Patienten mit multipler Komorbidität handelt. Patienten, die nach Induktionstherapie weiterhin eine ausgeprägte mediastinale Lymphadenopathie aufweisen, sollten bezüglich einer Operation besonders kritisch evaluiert werden, da diese von einer Operation bei höherer Mortalität gegenüber einer definitiven Radiotherapie nicht profitieren. Bezugnehmend auf die aktuelle Studienlage ist bei möglicher Lobektomie und entsprechendem Ansprechen auf die Vorbehandlung die Operation der definitiven Bestrahlungstherapie überlegen und sollte den Patienten angeboten werden.

Grundsätzlich sollten Patienten in diesen lokal fortgeschrittenen Stadien in Studien eingebracht werden, die die neuesten Entwicklungen im perioperativen Management der Chemo- und Radiotherapie berücksichtigen.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere

zeitschriftenübergreifende Datenbank

☑ **Bilddatenbank** ☑ **Artikeldatenbank** ☑ **Fallberichte**

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☑ **Bestellung e-Journal-Abo**

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum **Disclaimers & Copyright** **Datenschutzerklärung**