Tumorkonferenz I

Tobias Overbeck^a Christoph Schäper^b Frank Griesinger^c

Tumorboard: Andreas Gröschel^d Alexander Haug^e Gunda Leschber^f Thomas Pfluger^g
Christoph Pöttgen^h

^a Abteilung Hämatologie und Onkologie, Universitätsmedizin Göttingen,

^b Klinik und Poliklinik für Innere Medizin B, Universitätsmedizin Greifswald,

^c Klinik für Hämatologie und Onkologie, Pius-Hospital Oldenburg,

^d Ambulantes Aachener Zentrum für Lungenheilkunde, Luisenhospital Aachen,

^e Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, Ludwig-Maximilians-Universität München,

^f Klinik für Thoraxchirurgie, Evangelische Lungenklinik Berlin,

^g Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, Klinikum der Universität München – Campus Innenstadt,

^h Klinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Essen, Deutschland

Diagnostik und Therapie im Stadium III: N2- oder N3-Befall?

Fall 1

Die 40-jährige Patientin wurde mit progredienten linksthorakalen atemabhängigen Schmerzen und Verdacht auf eine Lungenembolie in die Notaufnahme eingeliefert. Die Computertomographie (CT) des Thorax zeigte eine einschmelzende Raumforderung im linken apikalen Unterlappen mit Infiltration des posterobasalen Oberlappens (5,5 × 3,5 cm), malignitätssuspekte Lymphknoten in zwei Positionen (4L und 7) sowie auf der linken Seite einen Pleuraerguss. Allgemeinzustand (Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0) und Lungenfunktion waren altersgemäß normal. Die Patientin war Nichtraucherin.

Diagnostik

Die Bronchoskopie zeigte einen exophytischen Tumor in Segment 6 (linker Unterlappen) mit Blutungsneigung. Hier erfolgte eine Probeentnahme. Die histologische Untersuchung ergab ein mäßig differenziertes nichtkleinzelliges Adenokarzinom der Lunge (TTF1(thyroidaler Transkriptionsfaktor 1)-positiv, EGFR(epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor)-Mutation negativ). Die Pleurapunktion zeigte ein hämorrhagisches Exsudat ohne Nachweis maligner Zellen. Jeweils ohne pathologischen Befund waren die Magnetresonanztomographie (MRT) des Schädels, Skelett-Szintigraphie und die Sono-

graphie des Abdomens. In der nachfolgend durchgeführten Positronenemissionstomographie(PET)-CT-Untersuchung zeigte sich der zentral nekrotische Tumor in Segment 6 mit einer PET-Anreicherung (Standardized Uptake Value (SUV): max. 12,1; mittel 10,6) und ebenfalls einer Anreicherung in den Lymphknotenstationen 4L und 7. Kontralateral ergab sich kein Anhalt für einen Lymphknotenbefall, auch kein Hinweis auf eine distante Metastasierung. Mittels endobronchialen Ultraschall (EBUS) erfolgte ein Tumornachweis in den Lymphknotenstationen 4L und 7. Zusammenfassend wurde ein mäßig differenziertes nichtkleinzelliges Adenokarzinom der Lunge (NSCLC) im UICC-7 Stadium IIIA_{3m(multilevel)} (nach Robinson), cT2b pN2_{bilevel} M0 diagnostiziert (UICC = Union for International Cancer Control).

Diskussion zur Diagnostik

Für die Therapieentscheidung im Stadium III ist das Ausmaß der Lymphknotenmetastasierung entscheidend, insbesondere die Frage nach dem Vorliegen eines N2- oder N3-Befalles. Im vorliegenden Fall war mittels EBUS eine N2-Situation nachgewiesen worden. In N3-Position war im PET-CT kein positiver Lymphknoten detektiert und auf eine weitere Diagnostik des Mediastinums verzichtet worden. Die Punktionszytologie des Pleuraergusses der tumortragenden Seite hatte keinen Tumornachweis erbracht.

Bei suspekten Lymphknoten ist eine mediastinale Diagnostik unverzichtbar. Laut S3-Leitlinie sollen endosonographische Nadelbiopsie-Verfahren nur zur Bestätigung, nicht zum

Ausschluss eines mediastinalen Lymphknotenbefalls eingesetzt werden. Ein negativer Befund im EBUS hat keine ausreichende diagnostische Aussagekraft. Ein sicherer Ausschluss einer N3-Situation ist nur durch Resektion/Biopsie der Lymphknoten einschließlich histologischer Untersuchung möglich. Die Nuklearmediziner warnen davor, sich allein auf absolute SUV-Werte der PET-Diagnostik zu verlassen, da sie unter anderem scannerabhängig seien. Die Beurteilung der PET-Speicherung in den Lymphknoten und distanten Herden hänge auch von der gemessenen Stoffwechselaktivität im Primärtumor ab. Laut S3-Leitlinie werden im PET positive Lymphknoten biopsiert. PET-negative Lymphknoten müssen dagegen – außer bei bestimmten Situationen – vor einer geplanten Operation nicht biopsiert werden.

Ein per Punktionszytologie nicht malignitätsverdächtiger Pleuraerguss schließt einen malignen Erguss nicht aus. Abweichend vom Vorgehen im konkreten Fall wurde im fiktiven Tumorboard diskutiert, zunächst den Pleuraerguss mittels videoassistierter Thorakoskopie (VATS) weiter abzuklären, um erst nach Ausschluss einer Fernmetastasierung (M1a PLE) die lokale Tumorausbreitung weiter einzugrenzen. Bei Vorliegen eines malignen Pleuraergusses mit Pleurakarzinose kann auf ein mediastinales Staging verzichtet werden.

Im vorliegenden Fall war der einseitige Pleuraerguss nach einmaliger Punktion ohne Tumornachweis nicht weiter abgeklärt worden, da ein neoadjuvantes Therapiekonzept geplant war, mit Reevaluation im Verlauf und der Option einer Umstellung auf ein palliatives Konzept bei Evidenz für eine metastasierte Erkrankung.

Therapieentscheidung

Die Patientin erhielt eine neoadjuvante Chemotherapie mit vier Zyklen Docetaxel/Cisplatin, mit dem Ziel der anschließenden Operation (Unterlappen-Resektion plus Oberlappen-(Teil-)Resektion). Nach neoadjuvanter Chemotherapie hatte die Patientin eine partielle Remission des Primärtumors und der befallenen Lymphknoten sowie eine komplette Rückbildung des Pleuraergusses (Thorax-CT) erreicht. Allerdings zeigte sich nach vier Zyklen der neoadjuvanten Therapie in N3-Position rechts hilär ein neuer suspekter Lymphknoten. Die EBUS-gestützte transbronchiale Punktion dieses Lymphknotens ergab keinen Malignitätsnachweis, sondern eine reaktive Lymphadenitis. Die Patientin wurde operiert mittels Unterlappen-Manschettenresektion mit En-bloc-Resektion eines atypischen Resektates aus dem Oberlappen und End-zu-End-Anastomose des distalen Hauptbronchus mit Oberlappen-Bronchus. Die Pleura parietalis war intraoperativ und histologisch unauffällig. Die histologische Aufarbeitung des Operationspräparates ergab eine deutliche Regression des Tumors (Regressionsgrad nach Junker: IIb, Anteil vitaler Tumorzellen unter 10%): ypT1a ypN0 (0/29) cM0, L0, V0, G2, R0. Die Patientin erhielt eine adjuvante mediastinale Bestrahlung bis 50 Gy und blieb bislang 2,5 Jahre rezidivfrei.

Diskussion zur Therapie

Standard in der Therapie von Patienten im Stadium III und mit Multilevel-Befall ist laut S3-Leitlinie eine simultane Radiochemotherapie; multimodale Verfahren unter Einschluss der Operation können jedoch eine Option darstellen. Kontrovers diskutiert wurde im vorliegenden Fall der Stellenwert der Operation bei dieser jungen Patientin mit Multilevel-N2-Befall. Laut Datenlage bringt die Operation nach neoadjuvanter Vorbehandlung im Stadium III N2/N3 keinen Überlebensvorteil für die Patienten gegenüber einer definitiven Radiochemotherapie, hat aber auch keinen prognostischen Nachteil. Die Daten zeigen, dass ypN0-Patienten nach neoadjuvanter Chemotherapie bzw. Radiochemotherapie eine bessere Prognose haben als Patienten ohne Remission.

Kritisch wurde angeführt, dass etwa 10% der Patienten mit Multilevel-N2-Befall bereits einen N3-Befall aufweisen. Befürworter des multimodalen Vorgehens inklusive Operation wiesen darauf hin, dass auch Patienten mit N3-Befall nach neoadjuvanter Chemotherapie von einer Operation profitieren könnten. Die Indikation sei eine Einzelfallentscheidung unter Berücksichtigung der Gesamtsituation. Ergo: Ist eine Operation machbar, können multimodale Ansätze z.B. für Patienten mit Multilevel-N2-Befall, gutem Allgemeinzustand, jungem Alter, geplanter Lob- oder Bilobektomie und kurativer Chance sowie guten Zentrumsdaten eine Option sein. Ein wichtiger Entscheidungsfaktor für die Festlegung der Therapiestrategie ist darüber hinaus natürlich der Patientenwunsch.

Die adjuvante Bestrahlung senkt das Lokalrezidivrisiko und möglicherweise auch das Risiko für Spätrezidive. Keine Indikation sehen die Experten für eine prophylaktische Hirnschädelbestrahlung, für die kein Überlebensvorteil belegt ist, aber Spätfolgen nicht auszuschließen sind. Im vorliegenden Fall erfüllte die Patientin die Kriterien für ein multimodales Vorgehen inklusive Operation. Der Krankheitsverlauf bestätigt dies. Bei der jungen Patientin ist es sinnvoll und gerechtfertigt, das gesamte therapeutische Arsenal zu nutzen!

Fall 2

Der 53-jährige Patient, starker Raucher (30 PY), war wegen unspezifischer thorakaler Beschwerden mit ausgeprägtem Husten ambulant auffällig. Die durch den Hausarzt veranlasste Röntgenthorax-Untersuchung zeigte eine thorakale Raumforderung, weshalb der Patient zur stationären Diagnostik und gegebenenfalls Therapie überwiesen wurde. Trotz des starken Nikotinkonsums befand sich der Patient in einem sehr guten Allgemeinzustand.

Diagnostik

Die im Rahmen der stationären Diagnostik durchgeführte Kontrastmittel(KM)-CT des Thorax bestätigte eine Raumforderung im rechten Lungen-Oberlappen (4,5 × 3,8 cm) mit Verdacht auf Lymphknotenbefall in zwei Regionen (N2 in

4R, N1 in 11R). Die daraufhin durchgeführte Bronchoskopie mit anschließender histologischer Untersuchung ergab ein TTF1-positives Adenokarzinom ohne aktivierende EGFR-Mutation. Die Funktionsdiagnostik, die Lungenfunktion, Echokardiographie, Spirometrie und Sonographie des Abdomens umfasste, ergab keinen pathologischen Befund. Das forcierte expiratorische Volumen (FEV)₁ betrug 3 l. Aus chirurgischer Sicht war funktionell ein operativer Eingriff bis zum Ausmaß einer Pneumektomie möglich. Das Karzinom wurde als UICC-Stadium IIIA (cT2a cN2 cM0) eingestuft. Das im Rahmen des weiteren Stagings durchgeführte PET-CT bestätigte die Diagnose inklusive der beiden positiven Lymphknotenstationen (4R und 11R). Zur histologischen Sicherung der suspekten Lymphknoten in 4R folgte eine EBUS-Untersuchung. Die Malignität wurde histologisch bestätigt und der Tumor als UICC-7 IIIA_{3u(unilevel)} (Robinson-Kriterien), cT2a pN2_(unilevel) cM0 eingestuft.

Therapiedurchführung

Das Tumorboard empfahl ein neoadjuvantes Therapiekonzept mit vier Zyklen Cisplatin/Pemetrexed, Re-Staging und nachfolgender Operation. Der Patient stimmte dem zu, wünschte aber eine ambulante Behandlung, was aufgrund eines assoziierten onkologischen medizinischen Versorgungszentrums (MVZ) möglich war. Der Patient vertrat die vier Zyklen Chemotherapie gut. Im KM-CT des Thorax zeigte sich nach vier Zyklen eine leichte Regression des Primärtumors (3,8 × 2,3 cm) und des Lymphknotenbefalls. Nach erneutem Beschluss des Tumorboards und nach Rücksprache mit dem Patienten erfolgte eine Lobektomie des rechten Oberlappens mit radikaler Lymphadenektomie. Die Histologie des Operationspräparates bestätigte ein Adenokarzinom der Lunge mit geringgradigen regressiven Veränderungen bei Zustand nach neoadjuvanter Chemotherapie (Regressions-

grad I). Der Tumor wurde im Gesunden entfernt und als ypT2a ypN2 (8/24) L1 V0 R0 eingestuft. Alle 8 befallenen Lymphknoten stammten aus dem oberen Mediastinum. Die Lymphknoten der 11R-Region waren im Operationspräparat tumorfrei. Postoperativ erhielt der Patient eine adjuvante mediastinale Bestrahlung mit 54 Gy, die er gut vertragen hat.

Diskussion

Das simulierte Tumorboard weist darauf hin, dass sich der Patient nicht zwingend in einer neoadjuvanten Therapiesituation befand. Bei Nachweis eines Multilevel-N2-Befalls präoperativ wäre auch eine definitive Radiochemotherapie eine Option gewesen. Eine Indikation für eine primäre Operation mit nachfolgender adjuvanter Chemo- bzw. Radiotherapie lag nach Auffassung der Experten aufgrund des mediastinalen Lymphknotenbefalls nicht vor. Diskutiert wurde darüber hinaus der neoadjuvante Einsatz von Cisplatin/Pemetrexed außerhalb einer kontrollierten klinischen Studie. Evidenzbasierte Studiendaten mit Cisplatin/Pemetrexed liegen für NSCLC-Patienten im Stadium IV vor. Eine Alternative zu Cisplatin/Pemetrexed wäre Cisplatin in Kombination mit einem Taxan oder mit Vinorelbin.

Im vorliegenden Fall wurde im Rahmen des Re-Stagings ein KM-CT des Thorax durchgeführt. Der Einsatz eines PET-CT wäre in dieser Situation insofern problematisch, als es sich nicht um eine vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) anerkannte Indikation handelt und ein positiver PET-Befund keine Klarheit gebracht hätte: Denkbar sind auch regressiv veränderte tumorfreie Lymphknoten.

Disclosure Statement

Die Autoren waren Referenten beim «Dresdner Interdisziplinäres Gespräch 2013», das von Roche Pharma AG unterstützt wurde.