Tumorkonferenz II

Amanda Tufman^a Christian Schumann^b Rudolf M. Huber^a

Tumorboard: Wilfried Eberhardt^c Michael Flentje^d Alexander Haug^e Klaus Junker^f
Thomas Pfluger^g Hauke Winter^h

^a Sektion Thorakale Onkologie und Pneumologie, Medizinische Klinik V, Campus Innenstadt, Klinikum der Universität München, Lungentumorzentrum München,

^b Klinik für Innere Medizin II, Sektion Pneumologie, Universitätsklinikum Ulm,

^c Innere Klinik – Tumorforschung, Universitätsklinikum Essen,

^d Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Würzburg,

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

^f Zentrum für Pathologie, Klinikum Bremen-Mitte,

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

^h Chirurgische Klinik und Poliklinik, Klinikum der Universität München – Campus Großhadern, Deutschland

Fall 3 – An der Grenze der Operabilität: Therapieoptionen bei eingeschränkter Lungenfunktion

Der 67-jährige Patient, Ex-Raucher mit seinerzeit 35–40 PY, wurde wegen Hämoptysen stationär aufgenommen. Er litt seit 2 Jahren unter einer Belastungsdyspnoe. Trotz schwerer chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) im Stadium Gold IV, die eine Heimsauerstofftherapie notwendig machte, die er aber nur selten benutzte, befand sich der Patient in einem guten Allgemeinzustand: kein Gewichtsverlust, kein Nachtschweiß, kein Fieber. Als Kind hatte er eine Tuberkuloseinfektion, die antibiotisch behandelt wurde. Er war mit 156 cm sehr klein bei einem Body-Mass-Index (BMI) von 24,7.

Diagnostik

Der Patient hatte bei Erstvorstellung ein normales Blutbild, gute Leber- und Nierenwerte, aber leicht erhöhte Werte für das C-reaktive Protein (CRP; 0,98 mg/dl), eine deutlich eingeschränkte Lungenfunktion mit einem forcierten expiratorischen Volumen (FEV)₁ von knapp 30% des Sollwertes und einer Diffusionskapazität um 25% des Sollwertes. Trotz schlechter Lungenfunktion war er sehr mobil. Die Gehstrecke in der Ebene betrug ohne Sauerstoff etwa 360 m. Er konnte aber trotz Sauerstoff nur schwer bis gar nicht Treppen steigen. Die Bronchoskopie plus Histologie ergaben ein zentral gelegenes gering differenziertes Plattenepithelkarzinom in Segment 2 auf der rechten Seite (25 × 30 mm) mit exophytischem Tumorwachstum. Der mikroskopische Befund zeigte

fibröse Gewebsfragmente, Fibrin- und Blutniederschläge sowie teilweise ausgedehnte Infiltrate solide wachsender atypischer Zellverbände mit deutlicher Kernvergrößerung und Kernpleomorphie ohne drüsige Strukturen und ohne Verhornungstendenz sowie eine partielle Infiltration segmentkerniger Granulozyten. Ergänzende immunhistologische Untersuchungen zeigten eine deutliche Expression von p63 und Cytokeratin 5/6 (CK5/6), aber keine Reaktion gegen CK7, CD56 und den thyroidalen Transkriptionsfaktor 1 (TTF1). Die Mutationsanalyse bezüglich des epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors (EGFR) war negativ.

In der nachfolgenden Positronenemissionstomographie (PET)-Computertomographie (CT) zeigte sich ein suspekter hilärer Lymphknoten (20 × 13 mm; Standardized Uptake Value (SUV) 9,6) sowie mediastinal – prätracheal ventral der Bifurkation – ein etwa 13 × 7 mm großer Lymphknoten mit flau gesteigertem Tracer-Uptake (SUV max. 3,9). Intrapulmonal wurde auf der rechten Seite der Primärtumor bestätigt (23–29 mm; SUV max. 15,8). Der Tumor wurde als cT1 pN1 M0 (Stadium IIa) klassifiziert. Auf eine weitere invasive Diagnostik wurde angesichts der schlechten Lungenfunktion verzichtet.

Das Tumorboard empfahl vor der Therapieentscheidung die weitere diagnostische Abklärung: Die Spiroergometrie war aufgrund der geringen Körpergröße des Patienten (156 cm) schwierig, da der Patient die Pedale des Ergometers nur schwer erreichte. Obwohl er auf Station normotensiv war, musste die Spiroergometrie wegen eines deutlichen Blut-

druckanstiegs auf etwa 250 mm Hg bei 40 Watt abgebrochen werden. Der zweite Versuch wurde bei einer Peak VO_2 von 11,6 ml/min/kg abgebrochen. Bei der Ventilationsperfusions-Szintigraphie zeigte sich ein typischer Befund mit inhomogener Ventilation, wie sie aufgrund der vorbestehenden COPD zu erwarten war.

Therapieempfehlung

Das Tumorboard entschied sich seinerzeit für eine rein systemische Therapie mit Cisplatin (80 mg/m², Tag 1) plus Vinorelbin (30 mg/m²/Woche, Tag 1, 8, 15). Sowohl die Chirurgen als auch die Strahlentherapeuten hatten aufgrund der schlechten Lungenfunktionswerte von einer Operation bzw. Bestrahlung abgeraten. Um die Lungenfunktion zu verbessern, war ergänzend die COPD-Behandlung intensiviert worden und der Patient wurde durch krankengymnastische Übungen unterstützt. Die Lungenfunktion besserte sich marginal: ppo-FEV₁ 32,6% des Sollwertes, ppo-DL_{CO} 21,7% und ppo-Peak VO_2 9,8 ml/min/kg (ppo = predicted postoperative; DL_{CO} = Diffusionskapazität der Lunge für CO).

Der Patient sprach auf den ersten Therapiezyklus bei leichter Regression der Lymphknotenmetastase (PET-CT) mit einer partiellen Remission des Primärtumors an. Er entwickelte jedoch eine schwere Niereninsuffizienz, weshalb Cisplatin abgesetzt und der Patienten mit Vinorelbin als Monotherapie weiterbehandelt wurde. Im weiteren Verlauf kam es im Rahmen einer Neutropenie zu einer Pneumonie. Zusätzlich zeigte sich im CT ein Tumorprogress mit neuen multiplen intrapulmonalen Rundherden. Der Patient starb kurz darauf.

Diskussion

Aufgrund des relativ gut umschriebenen lokalisierten Tumors ohne Fernmetastasen bietet sich eine lokale Behandlung an. Das Problem im vorliegenden Fall ist die schlechte Lungenfunktion. Sowohl aus chirurgischer als auch aus strahlentherapeutischer Sicht stellt sich die Frage, ob ein operativer Eingriff bzw. eine kurative Strahlendosis gewagt werden kann oder ob der Patient eine primär palliative Therapie benötigt. Aufgrund der schlechten Lungenfunktionswerte wurde sowohl von einem operativen Eingriff als auch von einer kurativen Bestrahlung abgeraten. Im fiktiven Tumorboard wurde darauf verwiesen, dass jede Form der Strahlenpneumonitis den Patienten schwerst symptomatisch gemacht hätte. Eine stereotaktische Bestrahlung wurde mit der Begründung abgelehnt, dass diese aufgrund der zentralen Lage des Tumors schwierig und komplikationsträchtig ist. Hinzu kommt, dass der Patient aufgrund des mediastinalen Lymphknotenbefalls wahrscheinlich nicht von einem stereotaktischen Eingriff profitiert hätte.

Auffällig ist die Diskrepanz zwischen den schlechten Lungenfunktionswerten und dem klinischen Eindruck. Diskutiert wurde, inwieweit eine funktionelle Verbesserung der Lungenfunktion, z.B. durch eine bronchoskopische oder chirurgische Lungenvolumenreduktion möglich und sinnvoll gewesen

wäre. Möglicherweise wäre eine endoskopische Volumenreduktion des linken Unterlappens eine Option gewesen, was seinerzeit diskutiert, aber anders bewertet wurde.

Diskutiert wurde darüber hinaus, wie zuverlässig die für die Lungenfunktion relevanten Sollwerte auf einen 156 cm kleinen Patienten anwendbar sind. Damit stellt sich auch die Frage, welchen Stellenwert die Sollwerte für die Therapieentscheidung haben dürfen bzw. sollten, wenn der klinische Eindruck diskrepant ist. Die Frage lässt sich derzeit nicht evidenzbasiert beantworten.

Bezüglich der Therapieentscheidung – Gabe von Cisplatin/Vinorelbin – wurde der Einsatz von Cisplatin in niedrigerer bzw. gesplitteter Dosis als wahrscheinlich besser verträgliche Alternative diskutiert. Eine weitere Option wäre die wöchentliche Gabe von Carboplatin/Paclitaxel gewesen. Konsens bestand, dass die klinische Relevanz des bestehenden Hypertonus bei Belastung unterschätzt wurde, da der Patient in Ruhe normotensiv war. Die mit der Hypertonie einhergehende renale Schädigung hatte die akute Verschlechterung der Nierenfunktion unter Cisplatin wahrscheinlich begünstigt.

Fall 4 – Progredienter Patient mit großer Metastase in der Nebenniere

Bei dem 66-jährigen Patienten, Ex-Raucher mit seinerzeit 80 PY, wurde im November 2011 extern ein schlecht differenziertes Adenokarzinom zentral im rechten Oberlappen der Lunge mit multiplem Lymphknotenbefall, unter anderem rechts subklavikulär diagnostiziert: cT4 cN3 M0, G3, CK7-positiv, KRAS-, EGFR- und ALK-Wildtyp (Union for International Cancer Control(UICC)-Stadium IIIB). Der Patient befand sich in einem sehr guten Allgemeinzustand (Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0) und in einer kurativen Therapiesituation.

Vorbehandlung (extern)

Der Patient erhielt im Januar 2012 eine Radiochemotherapie mit 1,8 Gy/Fraktion (50,4 Gy gesamt nach Zielvolumenreduktion) plus simultan zwei Zyklen Carboplatin (AUC 6 über 4 (–20%) und 5 Tage) und Vinorelbin (22,5 mg/m² Tag 1–3 und Tag 1). Ab März 2012 folgte eine konsolidierende Chemotherapie mit zwei weiteren Zyklen Carboplatin (AUC 4) plus Vinorelbin 25 mg/m², Tag 1, 8 (alle 3 Wochen). Aufgrund einer neuen Läsion in der linken Nebenniere (NN) im Mai 2012 wurde der Patient auf eine Monotherapie mit Pemetrexed umgestellt, unter der er nach sechs Zyklen erneut progredient war. Es folgte eine Therapiepause.

Weitere Diagnostik plus Therapie

Bei Vorstellung im eigenen Haus zeigte das CT-Thorax eine progrediente, deutlich gewachsene Raumforderung in der linken NN. Der Patient klagte bereits seit Wochen über Schmerzen in der linken Flanke bei einem Gewichtsverlust

von 12 kg in den letzten 3 Monaten. Zusätzlich zum primären Tumorgeschehen zeigte sich im CT-Thorax eine pleurale Reaktion, die überwiegend weichteildicht zur Darstellung kam. Außerdem waren weiterhin ein hilärer Lymphknotenbefall sichtbar sowie neue, nur schwer zu interpretierende, aber suspekte Areale im Mittellappen. Der Patient befand sich nach wie vor in einem insgesamt guten Allgemeinzustand (ECOG 1). Der Tumor wurde als fortgeschrittenes Adenokarzinom der Lunge im UICC-Stadium IV klassifiziert. Die NN-Metastase (initial 11,5 cm) war die einzige nachweisbare Tumormanifestation. Das Tumorboard empfahl die Biopsie derselben plus erneute molekularpathologische Untersuchungen und eine Nierenszintigraphie sowie nachfolgend eine palliative Bestrahlung der NN-Metastase.

Diskussion

Die Therapieempfehlung für eine palliative Bestrahlung wird angesichts der Größe der Tumorlast als kritisch bewertet. Aus Sicht der Strahlentherapeuten ist es im Bereich des Abdomens nicht möglich, eine kontrollierte Strahlendosis einzusetzen. Die Bestrahlung wurde für den Patienten als relativ belastend eingestuft, weshalb die Resektion der Metastase im konkreten Fall favorisiert wurde.

Rationale für eine (palliative) Operation ist die tumorbedingte Symptomatik. Es geht nicht darum, die Prognose bzw. den Krankheitsverlauf zu verbessern. Aus Sicht der Chirurgen ist die Operation technisch ohne großen Aufwand möglich, wenn die Metastase zum Pankreas freiliegt. Angesichts der Größe der Metastasen kommt allerdings eine laparoskopische Entfernung nicht infrage; der Patient müsste transabdominal operiert werden, was angesichts der Komorbiditäten des Patienten im konkreten Fall zu bedenken ist. Grundsätz-

lich erfordert die Entfernung der linken NN-Metastase einen stationären Aufenthalt von etwa 1,5 Wochen, was vertretbar wäre. Eine Re-Biopsie der Metastase ist bei operativem Vorgehen nicht indiziert, wohl aber bei anderen therapeutischen Optionen sinnvoll.

Diskutiert wurde darüber hinaus, ob der Thoraxbefund im CT ein sicherer Progress ist oder ob es sich möglicherweise um einen Residualzustand nach Strahlentherapie handelt. Dies müsste im Einzelfall präoperativ, z.B. bronchoskopisch, abgeklärt werden. Ebenfalls diskutiert wurde die klinische Relevanz des deutlichen Gewichtsverlustes von 12 kg in 3 Monaten, die aber angesichts des noch guten Allgemeinzustandes (ECOG 1) mehrheitlich nicht als Kontraindikation eingestuft wurde.

Im Fall einer systemischen Therapie kommt nach Pemetrexed und Cisplatin/Vinorelbin der Einsatz eines Taxans infrage. Eine Taxan-haltige Chemotherapie hätte auch schon früher eingesetzt werden können.

Abschließend wurde darauf hingewiesen, dass das Grading an der Biopsie – gerade beim Adenokarzinom – nicht repräsentativ für den gesamten Tumor sein muss, weshalb daraus keine klinischen Konsequenzen abgeleitet werden sollten. Die Pathologen betonen außerdem, dass im vorliegenden Fall das initial vorliegende UICC-Stadium IIIB wegen der Bedeutung für die Therapieentscheidung sicher verifiziert sein muss. Für den vorliegenden Fall wurde die sonographisch gestützte Punktion der Lymphknoten favorisiert.

Disclosure Statement

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