



Massgeschneiderte Chirurgie beim Lungenkrebs

Trend zur limitierten minimalinvasiven Segmentresektion klar erkennbar

Tobias Homann, Natalie Kuchen, Karl Klingler, Othmar Schöb, Zürich

Chirurgische Möglichkeiten bei Lungenkrebs | Früherkennung | Klinikinterne Daten

■ Das primäre Bronchialkarzinom ist eines der häufigsten Malignome weltweit. In der Schweiz ist es das zweithäufigste Malignom bei Männern mit einer Inzidenz von 11,9%. Bei Frauen liegt die Inzidenz bei 8,7%, es stellt somit den dritthäufigsten Tumor dar. Mit 21,9% hat das Bronchialkarzinom bei Männern die höchste tumorassoziierte Mortalität und mit 15,4% die zweithöchste bei Frauen nach dem Mammakarzinom [1].

Die längerfristige Prognose hängt vom klinischen Stadium der Tumorerkrankung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ab. Dementsprechend liegt die 5-Jahres-Überlebensrate im Stadium IA1–IA3 bei 80–90%, im Stadium IB bei 73%, IIA bei 65%, IIB bei 56%, IIIA bei 41%, IIIB bei 24% und IIIC bei 12%. Anhand dieser Überlebensdaten wurden in der gleichen Studie die Empfehlungen für die achte Edition der TNM-Klassifikation für NSCLC mit den entsprechenden Änderungen der klinischen Stadien publiziert [2].

Früherkennung bei NSCLC – aktuelle Ergebnisse neuer Studien

Die Tatsache der relativ guten Prognose in einem frühen Stadium der Erkrankung und der Umstand, dass das Bronchialkarzinom eines der führenden Malignome bei Frau und Mann ist, haben in den vergangenen Jahren verschiedene internationale Studien zum Screening des Bronchialkarzinoms hervorgebracht.

Die grösste Studie, der «National Lung Screening Trial» (NLST) aus Nordamerika, 2011 veröffentlicht, randomisierte 53 454 Patienten mit einem definierten Risiko. Die eine Gruppe erhielt in drei aufeinanderfolgenden Jahren eine «low-dose»-Computertomografie (LDCT), die andere Gruppe lediglich ein konventionelles Röntgen Thorax. In der LDCT-Gruppe wurde der primäre Endpunkt einer 20%-Reduktion der Lungenkrebs-Mortalität erreicht und die Studie beendet. Wie stark die Lungenkrebs-Mortalität bei weitergeführter Studie gesenkt worden wäre, ist unbekannt.



Dr. med. Tobias Homann
FMH Chirurgie, Stv. Oberarzt
Chirurgisches Zentrum Zürich
Klinik Hirslanden
Witellikerstrasse 40
8032 Zürich
homann@professorschoeb.ch

Die Gesamt-Mortalität konnte um 6,7% gesenkt werden. Die Number Needed to Screen lag bei 320 Risikopatienten, um einen Tod zu verhindern [3].

Die grösste randomisierte Studie in Europa und zweitgrösste weltweit ist der niederländisch-belgische «Lung Cancer Screening Trial» (NELSON), der 2003 begonnen wurde. Die vollständigen Daten werden im Dezember 2018 erwartet, die wesentlichen Inhalte wurden aber bereits im September 2018 an der «World Conference on Lung Cancer» in Toronto präsentiert [4,5]. Eingeschlossen wurden aktuelle Raucher oder ehemalige Raucher mit zehn Jahren oder weniger Karenz, mit mehr als 15 Zigaretten/Tag über 25 Jahre oder mehr als zehn Zigaretten/Tag über 30 Jahre. Die Studie kommt zum Ergebnis, dass 50% der Karzinome in einem Frühstadium diagnostiziert wurden, 65–70% im Stadium IA–II. 70% der Karzinome in der Kontrollgruppe waren im Stadium III–IV. Die Gesamt mortalität konnte in einer 10-Jahres-Periode bei männlichen Hochrisiko-Patienten um 26% gesenkt werden und bei Frauen sogar bis zu 61%.

Zwischen Januar 2016 bis November 2018 liegen hierzulande aktuelle Daten der Stiftung für Lungen-diagnostik vor: Es erfolgten 961 Untersuchungen. Die Aufteilung der Risikogruppen findet sich in Tabelle 1. Unter den Untersuchten wurden fünf Bronchialkarzinome neu diagnostiziert, zwei im Stadium IA und jeweils eine Person im Stadium IIA, IIIA und IV. 102 Personen wurden einer Tabakentwöhnung zugeführt.

Dachzeile Französisch

Headzeile Französisch

- La dyspepsie fonctionnelle est une maladie fréquente et à prendre au sérieux, qui s'accompagne d'une dégradation nette de la qualité de vie. Enis quati vero to beatemporem nos sit hitem ex eum re pro voloritat utaeper uptatio volendunt que ma quia dis esed quos a v
- Adio ea dis vereribus dolori distrum et, sam rae cus inumquibus sit ipsandiat il ea aboreius inum adia erum es sequi rernamus, nimodit adi ducidem rehenda ex enis di ut doluptatium repero doluptat.
- Fugianto te plibus ius.
- Um consequiandi ad ut que min reduciis erchit asin ea veliquos ut modipis adistis as et exped miniani aborum nist, utae nihitam, aliqui am quiat rehenecto dolorunto miliquod ea nesequas perum reped eligntem re de nem

Datenlage zu limitierten (sublobaren) Resektionen bei NSCLC

Die Ergebnisse der Screening-Studien sind auch im Hinblick auf die chirurgischen Therapieoptionen bemerkenswert. Der NELSON-Trial konnte zeigen, dass 65–70% der Karzinome einem Stadium IA–II entsprechen [4]. Was bedeuten diese Ergebnisse in Bezug auf die chirurgische Therapie?

In den letzten Jahren wurde intensiv untersucht, ob eine limitierte Resektion im Sinne einer Segmentektomie oder einer extra-anatomischen Resektion (Wedge) eine sinnvolle Alternative zur klassischen Lobektomie – sowohl onkochirurgisch als auch im Allgemeinen – darstellt. Die Intention zur Durchführung einer Segmentektomie ist der Erhalt von möglichst viel gesundem Lungengewebe, was sich gerade bei Patienten mit limitierter pulmonaler Reserve positiv auswirkt.

Die Daten zur Segmentresektion scheinen zunächst kontrovers. Verschiedene Studien aus der Periode 1990 bis ca. 2012 zeigen einen eindeutigen Vorteil hinsichtlich Gesamt- wie auch rezidivfreiem Überleben zugunsten der Lobektomie in allen operativ behandelbaren Stadien, insbesondere in den Stadien I und II [6,7]. Wolf et al. allerdings zeigten, dass bei Segmentektomien mit mediastinaler Lymphadenektomie die Rate an Lokalrezidiven und das rezidivfreie Überleben identisch waren. Das war bemerkenswert und gab Anlass zu detaillierteren Studien mit Fokus auf Respektierung der Segmentanatomie und der systematischen Lymphadenektomie [8]. Entscheidend war die Entwicklung der minimalinvasiven Operationstechnik in Richtung echter anatomischer Segmentresektion (nicht einfach Wedge-Resektion). Damit wird automatisch der anatomisch vorgegebene Lymphabfluss respektiert und radikal chirurgisch entfernt trotz limitierter, Parenchym-sparender Resektion [9].

Altorki et al. 2014 sowie Tsutani et al. 2013 zeigten gleiche Überlebensraten über zehn Jahre im Stadium IA sowie beim 3-Jahres-rezidivfreien Überleben bei Adenokarzinomen. Gleichermassen zeigte die retrospektive Erhebung von Kodama et al. 2016 (312 Patienten mit klinischem Stadium cT1 N0 M0) keine erhöhte Rate an Lokalrezidiven oder Unterschiede im Gesamtüberleben in der Gruppe der Segmentresektionen [10–12].

Der positive Einfluss auf die postoperative Lungenfunktion nach limitierter Resektion wurde in einigen Studien belegt [13,14].

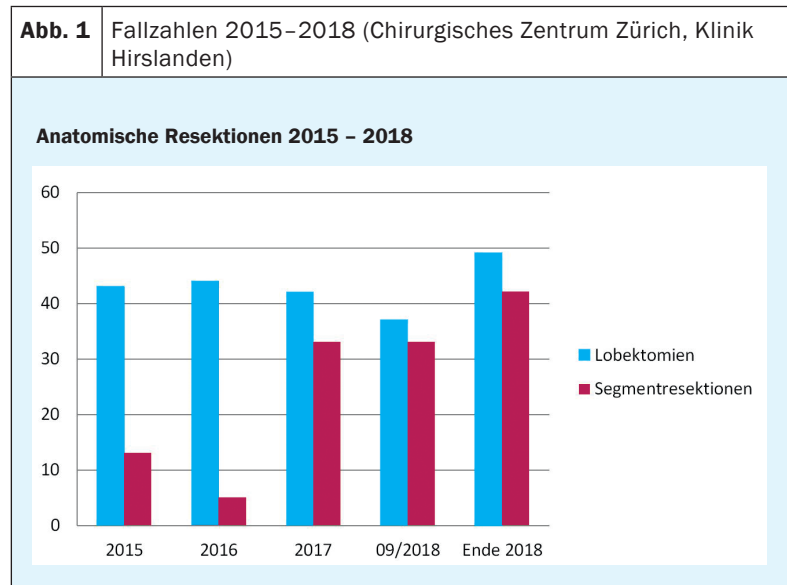
TAKE-HOME-MESSAGES

- Zwei bedeutende internationale Studien belegen den Nutzen des Lungenkrebs-Screenings bei definierten Risikogruppen.
- Therapie der Wahl in den Frühstadien ist die limitierte Resektion (anatomische Segmentresektion) mit Lymphadenektomie, vorzugsweise minimal-invasiv oder roboterassistiert.

Wichtigkeit der mediastinalen Lymphadenektomie

Wie bereits erwähnt ist der Einfluss einer konsequenten und ausreichenden mediastinalen Lymphadenektomie in Bezug auf das rezidivfreie Überleben ein wichtiger Aspekt. Ludwig et al. sowie Gulack et al. zeigten, dass mit steigender Anzahl an resezierten Lymphknoten ein Überlebensvorteil assoziiert ist [15,16].

Ebenfalls untersuchte die Arbeit von Stiles et al. den Einfluss der Lymphadenektomie bei NSCLC im Stadium IA. Es konnte ein deutlicher Vorteil in Bezug auf das Langzeitüberleben sowie das rezidivfreie Überleben bei sublobarer Resektion mit Lymphadenektomie gegenüber sublobarer Resektion ohne Lymphadenektomie gezeigt werden [17].



Tab. 1 Kohortenprofil		
961 Untersuchungen		
Aktive Raucher	645	67,1%
Ehemalige Raucher *	314	32,7%
Nichtraucher	2**	0,2%

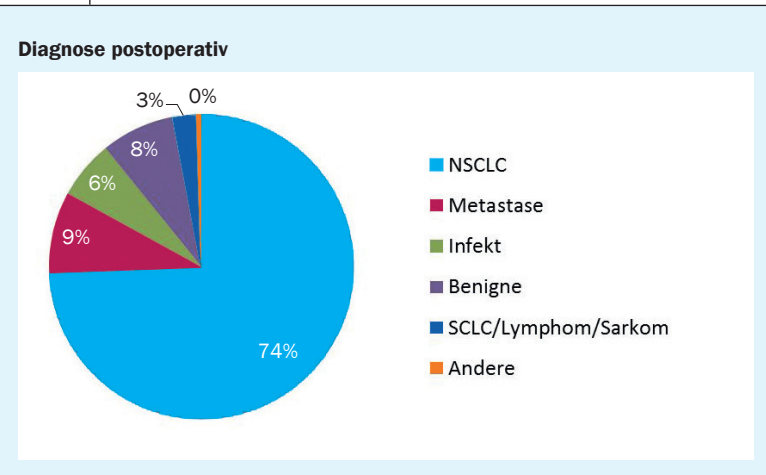
* Nicht länger als 15 Jahre Nichtraucher

** Eine Person mit drei Verwandten ersten Grades mit Lungenkrebs; eine Person nach 57 Jahren starken Passivrauchens

Tab. 2 Numerische Darstellung der Fallzahlen					
	2015	2016	2017	Sep. 2018	Ende 2018
Alle anatomischen Resektionen	56	49	75	70	ca. 91*
Lobektomien	43	44	42	37	ca. 49*
Segmentresektionen	13	5	33	33	ca. 42*

*Die Zahlen für Ende 2018 wurden anhand der durchschnittlichen Lobektomien und Segmentresektionen/Monat der Jahre 2017 bis Sep. 2018 hochgerechnet.

Abb. 2 Histologische Diagnose postoperativ



Auswirkung dieser Entwicklung im thoraxchirurgischen Alltag

Im Chirurgischen Zentrum Zürich der Klinik Hirslanden sehen wir tatsächlich eine stetige Zunahme des Anteils an anatomischen Segmentresektionen. Zudem ist insgesamt eine steigende Zahl aller anatomischen Resektionen seit Anfang 2015 zu verzeichnen (**Abb. 1** und **Tab. 2**).

Ergebnisse der letzten Periode im Detail

Zwischen Januar 2016 und September 2018 wurden 194 anatomische Resektionen an unserer Institution durchgeführt, davon 123 (63%) Lobektomien. Die Anzahl der anatomischen Segmentresektionen lag bei 71 Patienten (37%), im Jahr 2015 betrug der Anteil an Segmentresektionen noch 13 Patienten (23%), und konnte in 2017 bereits auf 33 Patienten (44%) gesteigert werden. Für Ende 2018 werden ca. 42 Patienten (46%) erwartet.

Die Operationszeit war bei den Lobektomien mit 112 Minuten (+/- 31) im Mittel 25 Minuten länger als bei den Segmentresektionen mit 87 Minuten (+/- 25). Die Hospitalisationsdauer war mit 13 Tagen (+/- 5) tendenziell zwei Tage länger bei den Lobektomien. Über 70% der Operationen bei den Segmentresektionen wurden thorakoskopisch durchgeführt, wobei knapp die Hälfte der Lobektomien minimalinvasiv durchgeführt wurde (**Tab. 3**).

Bei knapp drei Viertel aller Patienten war die postoperative Diagnose ein nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (**Abb. 2**).

Bei den Lobektomien lag der Anteil von NSCLC bei 94 Patienten (76%), gefolgt von benignen oder infektiösen Befunden mit 14% und Metastasen mit 6%. Bei den Segmentresektionen lag der Anteil der NSCLC bei 50 Patienten (70%), sowie 15% für benigne und infektiöse Befunde und 14% Metastasen.

Histologisch waren 66% der NSCLC vom Typ Adenokarzinom, 23% Plattenepithelkarzinome, 7% Karzinoide, 3% pleomorphe Karzinome und 1% grosszellige Karzinome (**Abb. 2**).

Die **Abbildungen 3 und 4** zeigen jeweils die Verteilung der postoperativen klinischen Stadien bei den Lobektomien (**Abb. 3**) und Segmentresektionen (**Abb. 4**).

Abb. 3 Klinische Stadienverteilung postoperativ nach Lobektomie

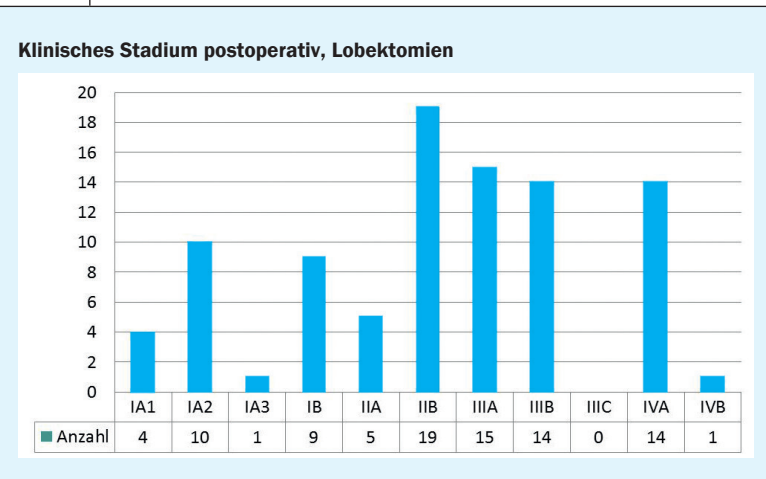
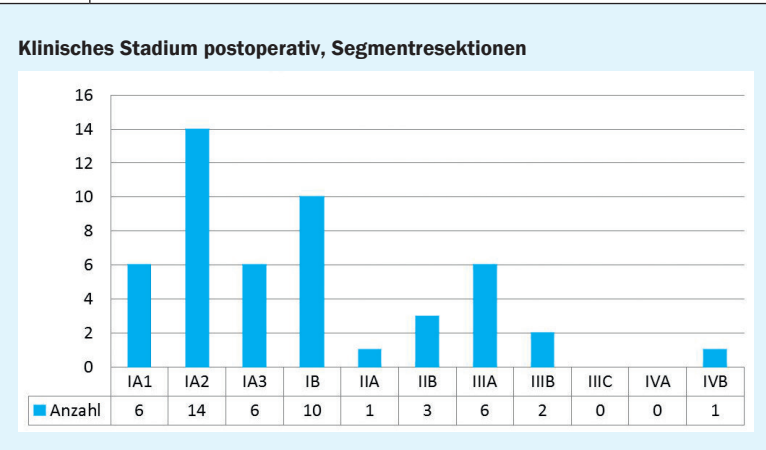


Abb. 4 Klinische Stadienverteilung postoperativ nach anatomischen Segmentresektionen



Morbidität und Mortalität

Die 30-Tage-Mortalität aller anatomischen Resektionen (n=194) lag bei drei Todesfällen (1,5%).

Die Gesamtmorbidität lag bei 9,5%, wobei kein Unterschied in beiden Gruppen festgestellt werden konnte. Häufigste Komplikation war ein persistierendes Luftleck (definiert >7 Tage), gefolgt von Pneumonie, postoperativem Empyem, kardialen Komplikationen wie Vorhofflimmern und postoperativem Hämatom/Nachblutung.

Diskussion

Der Trend hin zu modernen, vermehrt Lunge sparenden, onkologischen Resektionen ist in unserer Institution seit dem Jahr 2015 klar erkennbar. Dies zeigt, dass nicht nur in der medikamentösen Behandlung der Lungenkarzinome, sondern auch in der Chirurgie ein zunehmend massgeschneidertes Konzept zur Anwen-

Tab. 3	Patientendaten		
	Alle (n = 194)	Lobektomie (n = 123)	Segmente (n = 71)
Geschlecht (m)	96 (49%)	61 (50%)	35 (48%)
Alter (Jahre)	66,3 (+/- 7,8)	65,7 (+/- 7,7)	67,5 (+/- 7,8)
Operationszeit (Min.)	102 (+/- 30)	112 (+/- 31)	87 (+/- 25)
Hospitalisation (Tage)	12 (+/- 5)	13 (+/- 5)	11 (+/- 5)
Seite (rechts)	106 (55%)	76 (72% von 106)	30 (28% von 106)
Thorakoskopie	99 (51%)	47 (38%)	52 (73%)
Thorakotomie	79 (41%)	65 (53%)	14 (20%)

derung kommt. Dabei hat sich in Bezug auf die Morbidität und Mortalität keine Veränderung ergeben. Allerdings ist der Anteil an minimalinvasiv durchgeführten Operationen steigend und die Dauer der Spitalaufenthalte im Trend kürzer.

Von grosser Bedeutung ist die korrekte technische Ausführung einer Segmentresektion (entlang der anatomischen Strukturen), um im Endeffekt trotz limitierter Resektion onkologisch radikal vorzugehen. Nur so wird das rezidivfreie Überleben gleich gut ausfallen wie in der Vergangenheit, als die Lobektomie der Goldstandard war. Interessanterweise zeigte sich bei 80% der bei uns durchgeführten Segmentresektionen ein postoperatives Stadium I–IIB. Bei den verbleibenden zehn Patienten zeigte sich in einer Mehrzahl der Fälle eine okkulte N2-Situation. Gerade diese teilweise bereits intraoperativ festgestellten «understagings» werden die Diskussion, ob der Trend sich durchsetzen kann, immer wieder beleben. Dyas et al. konnten 2018 anhand einer prospektiven Studie mit 1444 Patienten zeigen, dass trotz Computertomografie des Thorax, PET-CT und weiteren Abklärungen eine okkulte N2-Situation in 10% der als Stadium I klassifizierten und 21% der als Stadium II klassifizierten Patienten mit NSCLC vorlag [18]. Der positive Einfluss der Lymphadenektomie auf das rezidivfreie Überleben konnte in mehreren Studien gezeigt werden [15–17]. Auf der Basis dieser Daten erfolgt bei allen unseren Patienten mit NSCLC eine radikale mediastinale Lymphadenektomie. Der intraoperativen Schnelldiagnose, auch an den Lymphknotenstationen, kommt höchste Bedeutung zu und sie ist eine sehr wichtige Informationsquelle, um gerade bei limitierten Resektionen die Weichen von Anfang an richtig zu stellen.

Literatur:

1. Krebsliga: Krebs in der Schweiz: wichtige Zahlen. 2016.
2. Goldstraw P, et al.: The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2016 Jan; 11(1): 39–51.
3. Aberle DR, et al.: Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011; 365: 395–409.
4. De Koning H, et al.: Effects of volume CT lung cancer screening: Mortality results of the NELSON randomized-controlled population based trial. *World Conference on Lung Cancer 2018; Abstract PLO2.05.*
5. Zhao YR, et al.: NELSON lung cancer screening study. *Cancer Imaging* 2011; 11(1A): S79–S84.
6. Lung cancer study group: Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. *The Annals of Thoracic surgery* 1995; 60(3): 615–623.
7. Whitson A, et al.: Survival After Lobectomy Versus Segmentectomy for Stage I Non-Small Cell Lung Cancer: A Population-Based Analysis. *The Annals of Thoracic surgery* 2011; 92(6): 1943–1950.
8. Wolf AS, et al.: Lobectomy Versus Sublobar Resection for Small (2 cm or Less) Non-Small Cell Lung Cancers. *The Annals of Thoracic surgery* 2011; 92(5): 1819–1825.
9. Koike T, et al.: Risk factor analysis of locoregional recurrence after sublobar resection in patients with clinical stage IA non-small cell lung cancer. *The Journal of Thoracic and cardiovascular surgery* 2013; 146 (2): 372–378.
10. Altorki NK, et al.: Sublobar resection is equivalent to lobectomy for clinical stage 1A lung cancer in solid nodules. *The Journal of Thoracic and cardiovascular surgery* 2014; 147(2): 754–764.
11. Tsutani Y, et al.: Oncologic outcomes of segmentectomy compared with lobectomy for clinical stage IA lung adenocarcinoma: Propensity score-matched analysis in a multicenter study. *The Journal of Thoracic and cardiovascular surgery* 2013; 146(2): 358–364.
12. Kodama K, et al.: Oncologic Outcomes of Segmentectomy Versus Lobectomy for Clinical T1a N0 M0 Non-Small Cell Lung Cancer. *The Annals of Thoracic surgery* 2016; 101(2): 504–511.
13. Macke RA, et al.: Parenchymal preserving anatomic resections result in less pulmonary function loss in patients with Stage I non-small cell lung cancer. *J Cardiothorac Surg* 2015; 10: 49.
14. Saito H, et al.: Pulmonary Function After Lobectomy Versus Segmentectomy in Patients with Stage I Non-Small Cell Lung Cancer. *World Journal of Surgery* August 2014; 38(8): 2025–2031.
15. Ludwig MS, et al.: Postoperative survival and the number of lymph nodes sampled during resection of node-negative non-small cell lung cancer. *Chest* 2005; 128(3): 1545–1550.
16. Gulack BC, et al.: The Impact of Tumor Size on the Association of the Extent of Lymph Node Resection and Survival in Clinical Stage I Non-Small Cell Lung Cancer. *Lung Cancer* 2015; 90(3): 554–560.
17. Stiles BM, et al.: The importance of lymph node dissection accompanying wedge resection for clinical stage IA lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2017; 51(3): 511–517.
18. Dyas AR, et al.: Clinical Misstagings and Risk Factors of Occult Nodal Disease in Non-Small Cell Lung Cancer. *The Annals of Thoracic surgery* 2018; 106(5): 1492–1498.