

Abklärung und Therapie

Lungenmetastasen

PD Dr. med. Dr. phil. nat. Sacha Rothschild^{a,b}, Dr. med. Alexandros Papachristofilou^{b,c}, Dr. med. Kathleen Jahn^{b,d}, Prof. Dr. med. Jens Bremerich^{b,e}, PD Dr. med. Spasenija Savic Prince^{b,f}, Dr. med. Wolfgang Moersig^{b,g}

Universitätsspital Basel

^a Departement Innere Medizin, Medizinische Onkologie; ^b Tumorzentrum, Zentrum für Lungentumore; ^c Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie;

^d Departement Innere Medizin, Pneumologie; ^e Departement Radiologie, Institut für Diagnostische Radiologie; ^f Institut für Pathologie;

^g Departement Chirurgie, Thoraxchirurgie



Rund ein Drittel aller Patienten mit einem malignen Tumor entwickeln im Laufe ihrer Erkrankung Metastasen in der Lunge. Abhängig von Tumortyp, extrapulmonalen Metastasen, Zahl und Verteilung der Metastasen in der Lunge sowie der Lungenfunktion ist eine lokal ablativ Therapie in kurativer Absicht möglich, wobei der Metastasen Chirurgie die bedeutendste Rolle zukommt. In vielen Fällen kommen palliative Therapiemassnahmen zur Symptomlinderung infrage.

Einführung

Bei etwa 30% aller solider Tumoren kommt es in der metastasierten Situation zum Auftreten von Lungenmetastasen [1]. Dies wird durch die gute arteriovenöse und lymphatische Gefässversorgung der Lungen begünstigt. Insbesondere Tumoren der oberen Körperhälfte mit direktem venösem Abfluss in die Vena cava superior, wie zum Beispiel Mammakarzinome, Kopf-Hals-Tumoren oder Schilddrüsenkarzinome, führen häufig zu einem pulmonalen Befall. Aber auch abdominale Tumoren, die nicht den portalvenösen Abfluss nutzen und somit den «first pass»-Effekt der Leber umgehen, wie zum Beispiel Nierenzell- oder Rektumkarzinome, metastasieren bevorzugt in die Lunge. Daneben sind auch die Hodentumoren sowie Sarkome zu erwähnen, die ebenfalls häufig ein pulmonales Metastasierungsmuster zeigen.

Patienten mit Lungenmetastasen sind meist asymptomatisch, sodass Lungenmetastasen häufig im Rahmen von radiologischen Nachsorgeuntersuchungen entdeckt werden. Abhängig von der Lokalisation und der Grösse der Metastasen können Hämoptysen, Pneumonien oder Schmerzen durch eine Thoraxwandinfiltration als Symptome auftreten.

Bei den meisten Patienten mit Lungenmetastasen liegen multiple Herde oder auch Metastasen in anderen Organen vor, sodass eine lokal ablativ Therapie in kurativer Absicht nicht infrage kommt. Auch wenn es keine prospektiv randomisierten Studien gibt, die den Nutzen einer lokal ablativen Therapie und insbesondere der Metastasektomie belegen, zeigen diverse Untersuchungen, dass bei kompletter Resektion von Lun-

genmetastasen ein Langzeitüberleben möglich ist, was mit einer palliativen Systemtherapie in der Regel nicht erreicht wird. Die Metastasektomie und andere lokal ablativ Therapieverfahren bieten demnach für selektionierte Patienten mit pulmonalen Metastasen eine kurative Behandlungsoption.

Aufgrund der Heterogenität der möglichen Primärtumoren kann keine allgemeingültige Empfehlung zur Therapie von Lungenmetastasen abgegeben werden. In diesem Übersichtsartikel möchten wir für die häufigsten Primärtumoren die Rolle von lokal ablativen Verfahren, insbesondere der Metastasektomie, diskutieren. Der Entscheid für eine lokal ablativ Therapie bei Lungenmetastasen sollte immer interdisziplinär und im Rahmen eines Tumorboards gefällt werden.

Diagnostik

Die meisten Patienten mit Lungenmetastasen sind zunächst asymptomatisch. Bei Nachweis einer neuen pulmonalen Raumforderung stellt sich primär immer die Frage, ob es sich um ein malignes Geschehen handelt und in diesem Fall, ob ein primärer Tumor der Lunge oder eine Metastase vorliegt. Das Malignitätsrisiko bei über 1 cm grossen pulmonalen Rundherden steigt von 30% bei Patienten ohne Tumoranamnese auf über 60% bei Patienten mit einem Tumor in der Vorgeschichte. Es ist zu bedenken, dass bei einigen Patienten keine Metastase, sondern ein Zweitumor vorliegt. Dies ist insbesondere bei Patienten mit Bronchialkarzinom sowie Kopf-Hals-Tumoren und den entsprechenden Risikofaktoren (Nikotin) von Relevanz.



Sacha Rothschild

Bei Verdacht auf eine pulmonale Metastasierung ist es unabdingbar, ein Lokalrezidiv und weitere extrapulmonale Metastasen auszuschliessen. Als bildgebendes Verfahren hat sich die PET/CT-Untersuchung (Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie) etabliert, um allfällige extrapulmonale Metastasen und einen loko-regionären Lymphknotenbefall zu suchen. Die PET/CT hat gegenüber der konventionellen

Bei Verdacht auf pulmonale Metastasierung ist es unabdingbar, ein Lokalrezidiv und weitere extrapulmonale Metastasen auszuschliessen.

CT eine höhere Spezifität und Sensitivität [2, 3]. Die Planung einer pulmonalen Metastasektomie basiert in der Regel auf einer kontrastmittelverstärkten CT-Untersuchung, wobei diese in der PET/CT integriert werden kann. Zur Komplettierung des Stagings soll in Abhängigkeit des Primärtumors auch eine zerebrale Bildgebung zum Ausschluss von Hirnmetastasen erfolgen. Die Bronchoskopie gehört zwingend zur weiteren Abklärung, um die endobronchiale Schleimhaut zu beurteilen, ein allfälliges endobronchiales Wachstum zu dokumentieren und einen suspekten Lungenrundherd biotisch zu sichern. In Verbindung mit einem endobronchialen Ultraschall (EBUS) erlaubt die Lungenspiegelung zudem eine weitere Abklärung peribronchialer und mediastinaler Lymphknoten. Bei peripher gelegenen pulmonalen Rundherden hat sich als neues diagnostisches Verfahren die elektromagnetische Navigation als minimal invasive Methode etabliert [4, 5]. Die videoassistierte Thorakoskopie (VATS) ist die Alternative bei von endobronchial nicht zugänglichen Befunden. Die präoperative Diagnostik umfasst neben der Bildgebung und vor der Biopsie eine lungenfunktionelle Abklärung mit Bestimmung des forcierten expiratorischen Volumens (FEV₁), des Obstruktionsgrades und der Diffusionskapazität zur Verifizierung des möglichen Resektionsausmasses. Im Gegensatz zur Chirurgie beim Bronchialkarzinom kommen in der Metastasen Chirurgie parenchymsparende Operationstechniken (Wedge- oder Segmentresektionen) zur Anwendung.

Therapie

Erste Daten für den Stellenwert einer chirurgischen Resektion von Lungenmetastasen sind 70 Jahre alt. Die bisher grösste Datensammlung stammt aus dem «International Registry of Lung Metastases» der Europäischen Gesellschaft für Thoraxchirurgie. In diesem Register wurden 5206 Fälle aus Kliniken in Europa, den USA und Kanada retrospektiv ausgewertet [6]. Es wird ein Überleben nach 5, 10 und 15 Jahren von 36, 26

und 22% berichtet. Daten aus dem Register etablierten erstmals prognostische Faktoren für potentiell resektable Lungenmetastasen. Neben der Anzahl der Metastasen waren die chirurgische Radikalität (RO-Resektion), der histologische Subtyp sowie das krankheitsfreie Intervall von der Primärdiagnose bis zum Auftreten von Lungenmetastasen für die Prognose bedeutsam. Zudem zeigte sich der Befall von hilären und/oder mediastinalen Lymphknoten bei zahlreichen Tumorentitäten als relevanter prognostischer Faktor [7–11].

Der Stellenwert einer Lymphadenektomie im Rahmen einer pulmonalen Metastasektomie ist nicht geklärt. Generell wird eine Lymphadenektomie nicht empfohlen. In einer Umfrage unter Chirurgen in Europa gaben rund die Hälfte an, dass sie eine diagnostische Resektion («sampling») von mediastinalen Lymphknoten vornehmen, während rund ein Drittel der Befragten generell darauf verzichtet [12].

Sind aus dem präoperativen Staging Lymphknotenmetastasen bekannt, sollte auf eine pulmonale Metastasektomie verzichtet werden. Solitäre Lungenmetastasen stellen eine klassische Operationsindikation dar, da in diesem Fall die histologische Sicherung auch die Therapie ist. Mit den verbesserten thorakoskopischen Techniken sind die offenen chirurgischen Verfahren zurückgedrängt worden. Die postoperative Morbidität nach pulmonaler Metastasektomie wird in älteren Arbeiten mit 10–15% angegeben [13, 14]. In neueren Arbeiten und an erfahrenen Zentren liegt die postoperative Morbiditätsrate bei deutlich unter 10% [15].

Bei gegebener Resektabilität und Operabilität ist die chirurgische Metastasektomie als lokal ablative Therapie die Methode der Wahl.

Bei gegebener Resektabilität und Operabilität ist die chirurgische Metastasektomie als lokal ablative Therapie die Methode der Wahl. Ein wichtiger Vorteil der Chirurgie liegt in der histologischen Diagnosesicherung, insbesondere wenn vorgängig keine histologische Sicherung erfolgt ist. Ein anderer Vorteil liegt darin begründet, dass bei offenen Metastasektomien die Lunge palpirt und mögliche kleinere, in der Bildgebung unerkant gebliebene Metastasen noch mitreseziert werden können. Inwiefern ein solches Vorgehen die Prognose beeinflusst, ist nicht untersucht.

Als Alternativen der lokal ablativen Therapie sind die stereotaktische Radiotherapie («stereotactic body radiation therapy» [SBRT]) sowie die perkutane Thermoresepektive Radiofrequenzablation zu erwähnen. Die SBRT ermöglicht die Applikation von hohen Strahlendosen mit hoher Präzision und optimaler Schonung des umgebenden Gewebes, was gerade in der Lunge von hoher

Bedeutung ist [16], sowie eine lokale Tumorkontrolle bei über 90% der Patienten. Bei lokalen Rezidiven ist eine nochmalige Bestrahlung aufgrund der hohen biologischen Äquivalenzdosen in der Regel nicht mehr möglich. Die SBRT bietet insbesondere bei inoperablen Patienten mit einem hohen anästhesiologischen Risiko eine sichere und komplikationsarme Alternative. Die perkutane CT-gesteuerte Radiofrequenzablation stellt ein alternatives Verfahren dar [17]. Multiple Metastasen stellen keine generelle Kontraindikation für eine lokal ablativ Therapie dar, allerdings ist die Prognose bei multiplen Metastasen schlechter [6, 9, 18]. Eine unabdingbare Voraussetzung für ein lokal ablativ Vorgehen beim Vorliegen von Lungenmetastasen ist eine lokale Kontrolle des Primärtumors sowie ein fehlender Nachweis von extrapulmonalen Metastasen mit Ausnahme von resektablen Lebermetastasen beim Kolorektalkarzinom. Für ein operatives Vorgehen muss zudem die technische und funktionelle Resektabilität gegeben sein. Grundsätzlich soll die Indikation zu einem lokal ablativ Vorgehen nur nach interdisziplinärer Besprechung im Rahmen eines Tumorboards gestellt werden. Im Falle eines pulmonalen Rezidivs nach vorhergehender lokal ablativ Therapie von Lungenmetastasen gelten die gleichen Prinzipien, wobei hier das krankheitsfreie Intervall einen entscheidenden Einfluss auf die Indikationsstellung haben muss.

Kolorektalkarzinome

Rund ein Fünftel aller Patienten mit einem Kolorektalkarzinom entwickelt im Laufe der Erkrankung Lungenmetastasen. Mit einer pulmonalen Metastasektomie besteht eine kurative Therapieoption. Basierend auf retrospektiven Analysen ist die chirurgische Resektion

Rund ein Fünftel aller Patienten mit einem Kolorektalkarzinom entwickelt im Laufe der Erkrankung Lungenmetastasen.

von Lungenmetastasen ein akzeptierter Standard [19–21]. Unterschiedliche Serien haben ein medianes Überleben von 40–50 Monaten sowie ein 10-Jahres-Überleben von 11–34% gezeigt [7, 22]. In einer Metaanalyse erwiesen sich folgende Faktoren als prognostisch günstig: fehlender Befall von mediastinalen Lymphknoten, langes krankheitsfreies Intervall seit der Erstdiagnose, normales CEA («carcinoembryonic antigen») sowie singuläre Lungenmetastasen [20]. Ein gleichzeitiger Befall von loko-regionären Lymphknoten verschlechtert die Prognose deutlich, so überlebten in einer Serie nach fünf Jahren nur 6% der Patienten mit Lymphknotenbefall hilär oder mediastinal im Vergleich zu 54% bei tumorfreien Lymphknoten [7]. Bei

gleichzeitigem Vorliegen von Leber- und Lungenmetastasen konnte durch eine sequentielle Metastasektomie in beiden Organen ein Langzeitüberleben bei rund 40% der Patienten erreicht werden [23]. Auch eine wiederholte pulmonale Metastasektomie sollte bei ausgewählten Patienten in Betracht gezogen werden [24].

Bei Lungenmetastasen von Kolorektalkarzinomen sollte analog der Situation bei Lebermetastasen eine Metastasektomie als Standard gelten.

Zusammenfassend sollte bei Lungenmetastasen von Kolorektalkarzinomen analog der Situation bei Lebermetastasen eine Metastasektomie als Standard gelten. Beim Vorliegen von Lebermetastasen hat sich eine perioperative Chemotherapie als Standard etabliert und wird häufig auch auf die Situation von pulmonalen Metastasen übertragen.

Nierenzellkarzinom

Die Lunge ist der häufigste Ort einer Fernmetastasierung bei Patienten mit Nierenzellkarzinom [25]. Die Resektion von pulmonalen Metastasen ist etabliert und ein 5-Jahres-Überleben von etwa 40% wurde aus verschiedenen Fallserien berichtet [9, 26, 27]. Beim Nierenzellkarzinom liegen in 20–50% der Fälle gleichzeitig zu pulmonalen Metastasen auch hiläre und/oder mediastinale Lymphknotenmetastasen vor, was die Prognose verschlechtert [9, 27, 28]. Deswegen sollte beim Vorliegen von mediastinalen Lymphknotenmetastasen auf eine kurativ intendierte pulmonale Metastasektomie verzichtet werden. Die meisten dieser Daten stammen aus der Zeit, als die Möglichkeiten der Systemtherapie beim Nierenzellkarzinom noch limitiert waren. Inwiefern die Einführung der Tyrosinkinaseinhibitoren, mTOR-Inhibitoren und neu auch der Immun-Checkpoint-Inhibitoren den Stellenwert der Metastasenchirurgie beeinflusst, ist offen. In der Annahme, dass die Metastasenchirurgie für einige Patienten einen kurativen Therapieansatz bedeutet, während die Systemtherapie in aller Regel palliativ ist, soll bei resektablen Lungenmetastasen ein chirurgisches Vorgehen weiterhin evaluiert werden.

Mammakarzinom

Beim fortgeschrittenen Mammakarzinom kommt es häufig zu einem pulmonalen Befall. Dabei liegt oft auch eine Pleurakarzinose vor. Patienten mit isolierten Lungenmetastasen findet man selten. Die Metastasektomie spielt auch dann eine eher untergeordnete Rolle. Dies nicht zuletzt deswegen, weil systemische Behandlungsoptionen gut etabliert sind. Bei ausgewählten Patienten mit günstigen prognostischen Fak-

toren (krankheitsfreies Intervall über 3 Jahre, solitäre Lungenmetastase, komplette Resektion möglich) kann eine Metastasektomie evaluiert werden [29]. Allerdings gibt es auch eine Fallserie, die gegenüber der Systemtherapie keinen Vorteil zeigt [30]. Aufgrund des häufigen Vorliegens einer Pleurakarzinose, die in der radiologischen Bildgebung gelegentlich unentdeckt bleiben kann, ist empfohlen, eine mögliche Resektion über eine VATS zu beginnen. Eine pulmonale Metastasektomie soll nur durchgeführt werden, falls keine Pleurakarzinose vorliegt.

Nicht-seminomatöse Keimzelltumoren

Für nicht-seminomatöse Keimzelltumoren ist die Lunge der häufigste Ort von Fernmetastasen. Aufgrund des guten Ansprechens auf die Platin-basierte Chemotherapie liegen die Heilungschancen auch in der metastasierten Situation bei über 70%. Die Chirurgie spielt bei der Resektion von residuellen Befunden eine Rolle. Eine Resektion von Restbefunden sollte unabhängig von der Normalisierung der Tumormarker (Beta-HCG, AFP, LDH) evaluiert werden. Hier ist die Unterscheidung zwischen Narben, reifem oder malignem Teratom respektive residuellem Tumor von Bedeutung. Bei Nachweis eines unreifen Teratoms oder residuellen Tumors verschlechtert sich die Prognose und es ist eine weitere Systemtherapie indiziert [31]. Als günstige prognostische Faktoren nach Resektion von Restbefunden

gelten die histologische komplette Remission unter Chemotherapie bei solitären Metastasen und negativen retroperitonealen Lymphknoten [32].

Weichteilsarkome

Die Lunge ist der häufigste Ort von Metastasen bei Patienten mit Weichteilsarkomen. Durch eine Metastasektomie kann ein 5-Jahres-Überleben von rund 30% erreicht werden [33, 34]. Prognostische Faktoren sind auch bei Metastasen von Weichteilsarkomen das krankheitsfreie Intervall, eine komplette Resektion sowie hier auch das Patientenalter. Im Gegensatz zu den epithelialen Tumoren scheint hier die Anzahl der Metastasen kein unabhängiger prognostischer Parameter zu sein [35, 36]. Im Vergleich zu einer alleinigen Chemotherapie kann ein operatives Vorgehen die Prognose von Patienten mit pulmonal metastasiertem Weichteilsarkom verbessern [37, 38]. Bei Weichteilsarkomen ist auch die wiederholte Resektion von pulmonalen Metastasen aus grösseren Fallserien etabliert und soll in Abhängigkeit des krankheitsfreien Intervalls, insbesondere wenn dieses über 12 Monate beträgt, erwogen werden [35, 39].

Als Fallbeispiel berichten wir von einem 70-jährigen Patienten mit einem pleomorphem Liposarkom des linken proximalen Oberschenkels, bei dem ein Jahr nach Resektion des Primärtumors in der CT-Verlaufskontrolle zwei Lungenmetastasen aufgefallen sind (Abb. 1A),

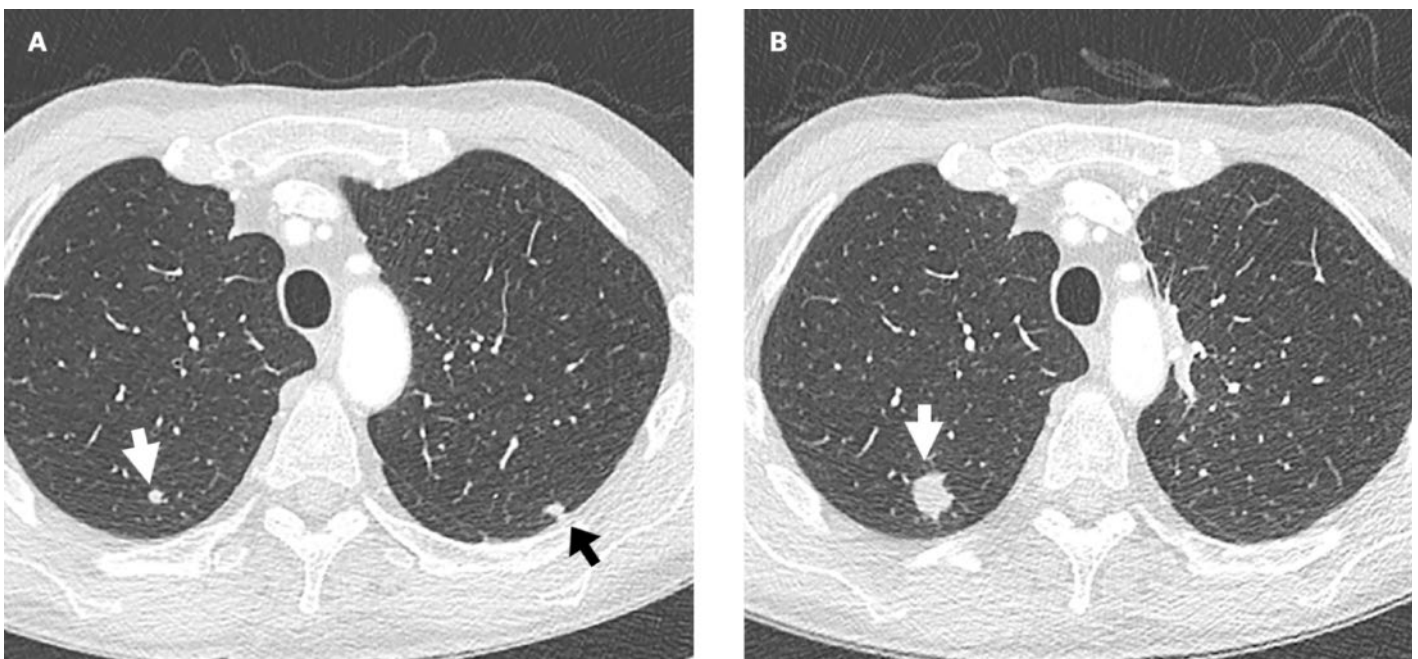


Abbildung 1: 70-jähriger Patient mit pleomorphem dedifferenziertem Liposarkom des linken proximalen Oberschenkels nach lokaler Resektion und zweizeitiger Resektion von Lungenmetastasen. Die Computertomographie des Thorax von 2/2017 (A) zeigt Metastasen im Oberlappen links (schwarzer Pfeil) und rechts (weisser Pfeil). Nach operativer Entfernung der Metastase links zeigt die Verlaufskontrolle von 5/2017 (B) eine Grössenzunahme der Metastase rechts (weisser Pfeil), die anschliessend reseziert wurde.

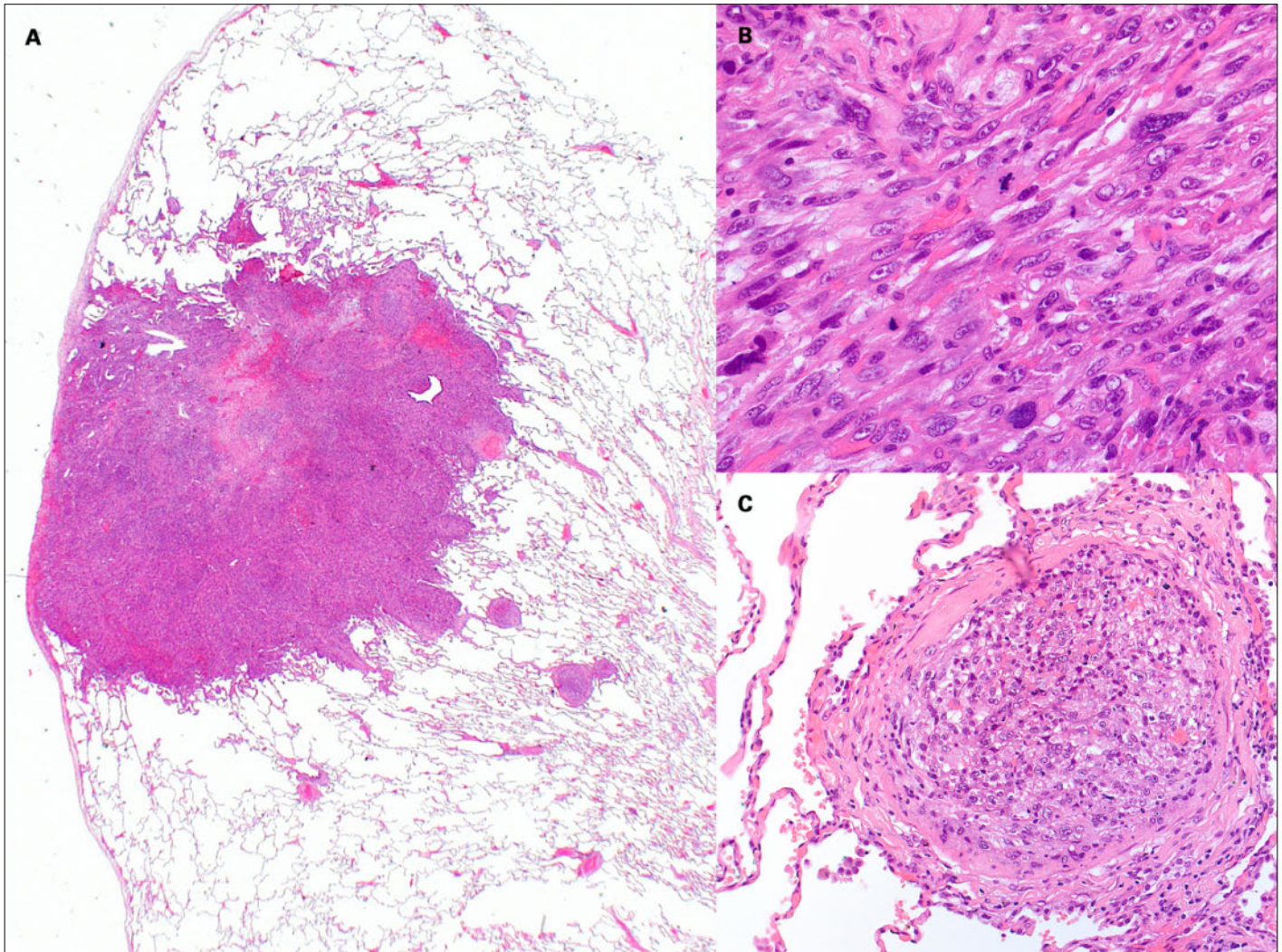


Abbildung 2: A) Lungenkeilresektat mit subpleuraler Metastase eines dedifferenzierten Liposarkoms. B) Bei stärkerer Vergrößerung stark atypische Spindelzellen mit zahlreichen Mitosen. C) Peritumoral Hämangiosis sarcomatosa. Hämatoxylin-Eosin-Färbung, Originalvergrößerung A) $\times 12,5$, B) $\times 400$ und C) $\times 200$.

diese wurden zweizeitig reseziert (Abb. 1B). Das dazugehörige histopathologische Präparat ist in Abbildung 2 dargestellt.

Osteosarkome

Rund 20% der Patienten mit Osteosarkom werden mit Fernmetastasen diagnostiziert, davon rund 85% in der Lunge [40]. Rund ein Drittel dieser Patienten kann unter Einbezug einer Metastasektomie längerfristig geheilt werden [41]. Die beste Prognose haben dabei Patienten mit solitären Lungenmetastasen. In einer anderen Studie konnte gezeigt werden, dass das Ansprechen auf eine neoadjuvante Chemotherapie einen prognostischen Stellenwert hat [42]. Bei Patienten mit pulmonal metastasiertem Osteosarkom sollte daher ein multimodales Behandlungskonzept zur Anwendung kommen.

Ausblick

Eine lokal ablativ Therapie von Lungenmetastasen ist ein potentiell kurativer Therapieansatz. Dies hat sich basierend auf zahlreichen retrospektiven Analysen und prospektiven Fallserien für viele Tumorentitäten als Standard etabliert und auch Eingang in internationale Empfehlungen gefunden. Verbesserte operative Techniken, insbesondere im Bereich der minimalinvasiven Chirurgie, konnten die Sicherheit der Metastasektomie erhöhen. Die Verbesserung der Technologie

Eine lokal ablativ Therapie von Lungenmetastasen ist ein potentiell kurativer Therapieansatz.

in der Strahlentherapie ermöglicht eine hohe lokale Tumorkontrolle mit optimaler Schonung des umgebenden Gewebes und eine Minimierung der Neben-

Korrespondenz
PD Dr. med. Dr. phil. nat.
Sacha Rothschild
Medizinische Onkologie
Universitätsspital Basel
Petersgraben 4
CH-4031 Basel
sacha.rothschild[at]usb.ch

Das Wichtigste für die Praxis

- Lungenmetastasen treten bei rund einem Drittel aller Patienten mit soliden Tumoren im Verlaufe der Erkrankung auf.
- Neue pulmonale Raumforderungen bei Patienten mit einem malignen Tumor in der Anamnese sollten immer eine weitere Abklärung nach sich ziehen.
- Die Metastasektomie bei Lungenmetastasen ist ein potentiell kuratives Therapieverfahren und hat sich bei diversen soliden Tumoren als therapeutisches Konzept etabliert.
- Die Indikationsstellung zur lokal ablativen Therapie von Lungenmetastasen sollte interdisziplinär im Rahmen eines Tumorboards erfolgen.
- Bei der Indikationsstellung zur pulmonalen Metastasektomie von Lungenmetastasen sind insbesondere die Kontrolle des Primärtumors, die komplette Resektion aller Lungenmetastasen, der Ausschluss extrathorakaler Metastasen (mit Ausnahme von resektablen Lebermetastasen beim Kolorektalkarzinom) sowie die funktionelle Resektabilität zu berücksichtigen.
- Wichtige prognostische Faktoren bei lokal ablativen Therapiemassnahmen sind die vollständige Resektion, die Zahl der Metastasen, das krankheitsfreie Intervall und der fehlende Nachweis extrapulmonaler Metastasen, insbesondere auch loko-regionärer Lymphknotenmetastasen.
- Alternativ zur Metastasektomie kommen die stereotaktische Radiotherapie oder die Radiofrequenzablation zum Einsatz.

wirkungen. Hier sind auch zukünftig weitere Fortschritte zu erwarten. Aktuell laufen zwei prospektiv randomisierte Studien für Patienten mit resektablen Lungenmetastasen. Die PulMiCC-Studie (NCT01106261) untersucht die Machbarkeit einer randomisierten Studie zur Metastasektomie bei Kolorektalkarzinomen. Die SMAT-Studie (NCT01216371) untersucht bei Patienten mit pulmonal metastasiertem Nierenzellkarzinom, ob der Einsatz von Sunitinib nach Metastasektomie gegenüber Placebo einen Vorteil bringt. Inwieweit verbesserte Systemtherapien, insbesondere die Immuntherapie, den Stellenwert der lokal ablativen Verfahren infrage stellen wird, weil es zu langfristiger Krankheitskontrolle und möglicherweise zur Heilung metastasierter Tumore kommt, müssen längerfristige Nachbeobachtungen aktuell laufender Studien im Bereich der Immuntherapie zeigen.

Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie in der Online-Version des Artikels unter www.medicalforum.ch.