

Kurativer chirurgischer Therapieansatz bei solitär pulmonal metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen (NSCLC)*

Curative Surgical Treatment Options for Patients with Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) and Solitary Pulmonary Metastasis

Autoren

M. Tönnies¹, J. Kollmeier², T. T. Bauer², S. Griff³, D. Kaiser¹

Institute

¹ Klinik für Thoraxchirurgie, Lungenklinik Heckeshorn, HELIOS Klinikum Emil von Behring, Berlin

² Klinik für Pneumologie, Lungenklinik Heckeshorn, HELIOS Klinikum Emil von Behring, Berlin

³ Institut für Gewebediagnostik am MVZ des HELIOS-Klinikum Emil von Behring, Berlin

eingereicht 18. 2. 2012
akzeptiert nach Revision
12. 3. 2012

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0032-1308917>
Pneumologie 2012; 66: 218–223
© Georg Thieme Verlag KG
Stuttgart · New York
ISSN 0934-8387

Korrespondenzadresse

Dr. Mario Tönnies
HELIOS Klinikum Emil von Behring
Klinik für Thoraxchirurgie –
Lungenklinik Heckeshorn
Walterhöferstraße 11
14165 Berlin
mario.toennies@helios-
kliniken.de

Zusammenfassung



Einführung: Die Behandlung synchroner solitärer Lungenmetastasen beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) ist umstritten. So werden Satellitenmetastasen im gleichen Lungenlappen mittlerweile als T3-Tumore klassifiziert und konsequenterweise meist reseziert, da bestenfalls ein Stadium IIB (T3N0M0) resultiert. Im Gegensatz dazu werden ipsilaterale Herde in unterschiedlichen Lappen zwar neuerdings prognostisch als T4-Tumore klassifiziert und somit bestenfalls in ein Stadium IIIA eingeordnet (T4N0–1M0), jedoch in der täglichen Praxis meist nicht reseziert. Kontralaterale Lungenmetastasen werden, da prognostisch etwas günstiger als extrathorakale Fernmetastasen, zwar neuerdings als M1a klassifiziert, eine chirurgische Konsequenz – wie in Einzelfällen bei solitärer Hirn- oder Nebennierenmetastase – ergibt sich hieraus jedoch nicht, da bisher eine begründende Datenlage fehlt. Aus diesem Grund überprüften wir in unserer Lungenklinik die Ergebnisse nach Resektion sowohl des Primärtumors als auch der synchronen solitären pulmonalen Metastase außerhalb des tumortragenden Lappens.

Methoden: Wir operierten zwischen 1997 und 2007 siebenundfünfzig Patienten mit NSCLC und zeitgleicher zweiter (solitärer) maligner Läsion der Lunge, außerhalb des tumortragenden Lappens, nach entsprechender Aufklärung und Einverständnis im Rahmen individueller Heilversuche. Der weitere Krankheitsverlauf wurde in einer Datenbank festgehalten und das Überleben mit Kaplan-Meier-Statistik analysiert.

Ergebnisse: Der Primärtumor wurde in 67% der Fälle durch Lobektomie, in 9% durch Pneumonektomie, in 2% durch Bilobektomie und in 22% durch Segment- bzw. atypische Resektion behandelt. Die zweite maligne Läsion und somit potenzielle solitäre Metastase wurde in 83% durch Segment- bzw. atypische Resektion, in 6% der Fälle

Abstract



Introduction: The treatment of synchronous solitary lung metastasis in non-small cell lung cancer (NSCLC) remains controversial. Satellite lesions in the same lobe are now classified as T3 which may result in stage IIB (T3N0M0). In contrast, ipsilateral lesions in different lobes are associated with a worse prognosis and classified as T4 tumors (stage IIIA), but operation is usually withheld from these patients. Contralateral lung metastases have been classified more recently as M1a which usually results in a conservative therapy. We analysed survival data of all patients with primary lung tumour and synchronous pulmonary metastasis outside of the tumour-bearing lobe, who underwent surgery.

Methods: Between 1997–2007 we operated on 57 patients with NSCLC and simultaneous second (solitary) malignant lesions of the lung, outside of the tumour-bearing lobe, after informed consent. Survival was documented and analysed by Kaplan-Meier statistics (log-rank).

Results: The primary tumour was treated in 67% of cases by lobectomy, in 9% by pneumonectomy, by bilobectomy in 2% and in 22% by segment or wedge resection. The second malignant lesion, and thus potential solitary metastasis, was treated in 83% by segment or wedge resection. The overall survival of all patients (n=57) was a median of 82 months (75–89 95%CI). In the synchronous second primaries (n=7) the median survival was 76 months (0.1 to 151 95%CI) and in the synchronous metastases (n=50) 82 months (95% CI 75–88). This results in a 5-year survival rate of 56% and 77%, respectively. The median survival of patients with solitary metastasis, ipsilateral

* Die Erstellung, Pflege und Auswertung der Datenbank wurde durch die Stiftung Oskar-Helene-Heim, Berlin, unterstützt.

durch Lobektomie, in 9% durch Restpneumonektomie und in einem Fall durch Thoraxwandteilresektion behandelt.

Das Gesamtüberleben aller Patienten (n=57) betrug im Median 82 Monate (75–89 Monate 95% Konfidenzintervall (KI)). Bei den synchronen Zweitkarzinomen (n=7) lag das Überleben im Median bei 76 Monaten (0,1–151 Monate 95% KI), bei den synchronen Metastasen (n=50) bei 82 Monaten (75–88±95% KI; p=0,15). Dies entspricht einer 5-Jahres-Überlebensrate von 56% bzw. 77%.

Das mediane Überleben der Patienten mit solitärer ipsilateraler Metastasierung (T4 nach UICC7) lag bei 79 Monaten (76–82 Monate 95% KI), mit kontralateraler Metastase (M1a nach UICC7) bei 84 Monaten (60–107 Monate 95% KI; p=0,634).

Schlussfolgerungen: Diese Auswertung zeigt, dass eine solitäre Lungenmetastase (außerhalb des tumortragenden Lappens), bei ansonsten operablem NSCLC, einen kurativen chirurgischen Therapieansatz nicht von vornherein ausschließt. Bei ausgewählten Patienten kann durch Resektion des Primärtumors, Lymphadenektomie und Resektion der solitären synchronen Lungenmetastase ein gutes Langzeitüberleben erreicht werden. Da die vorgestellten Ergebnisse deutlich günstiger sind als vergleichbare Daten von Patienten mit solitärer Hirn- oder Nebennierenmetastase, sollte entsprechend der deutschen S3-Leitlinienempfehlung für diese Patienten in Einzelfällen auch ein chirurgisches Vorgehen bei pulmonal metastasierten NSCLC in Betracht gezogen werden.

Einleitung

Jedes Jahr werden in Deutschland ca. 37.000 Patienten mit nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen (NSCLC) diagnostiziert [1–3]. Dabei liegt bei 2 von 5 Patienten (ca. 40%) bereits ein metastasiertes Stadium IV vor [4]. Die anerkannte Standardtherapie besteht dann aus einer palliativen Chemotherapie. Das mediane Überleben liegt trotz moderner Therapien und einer Vielzahl neuer Medikamente noch immer deutlich unter einem Jahr. Bei etwa 12% dieser Patienten findet sich jedoch lediglich eine solitäre Metastase, am häufigsten ist hier das Gehirn, am zweithäufigsten die Nebenniere betroffen [5–8]. Für diese Situation wurde in wenigen publizierten Studien die Metastasektomie mit anschließender Lungenresektion mit oder ohne adjuvanter Therapie der palliativen Chemotherapie ohne Tumorsektion mit zum Teil beachtlichen Erfolgen gegenübergestellt. Für derartige Therapie-konzepte bei solitärer Hirnmetastase wurden 5-Jahres-Überlebensraten bis zu 52% publiziert [9–13], für die solitäre Nebennierenmetastase immerhin noch bis zu 20% [14,15]. Aufgrund dieser Daten findet sich in der aktuellen interdisziplinären S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Krebsgesellschaft zur Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms [3] die Empfehlung, dass bei diagnostisch gesichertem Vorliegen einer singulären Metastase in Hirn oder Nebenniere und bei Vorliegen eines komplett resektablen Lungentumors ohne Anhalt für mediastinale Lymphknotenmetastasen (cT1–4, cN0–1, cM1) im Einzelfall zunächst eine zerebrale Metastasektomie mit anschließender Ganzhirnbestrahlung oder eine Adrenalectomie vorgenommen werden kann. Anschließend erfolgt die Resektion des Lungentumors mit postoperativer Chemotherapie.

Solitäre pulmonale Metastasen finden in der aktuellen S-3-Leitlinie keine Berücksichtigung [3]. Satellitenmetastasen im gleichen Lungenlappen wurden noch bis 1997 als Fernmetastase (M1) klassifiziert [4]. Die Patienten wurden konsequenterweise entsprechend einem Stadium IV in der Regel palliativ behandelt. In

(T4 after UICC7) was 79 months (76–82 95%CI) and with contralateral metastasis (M1a according UICC7) 84 months (60–107 95%CI, p=0.634).

Conclusions: This analysis shows that patients with solitary pulmonary metastasis (outside of the tumour-bearing lobe) and otherwise operable NSCLC may profit from surgical intervention comprising resection of the primary tumour, lymphadenectomy, and resection of the solitary pulmonary metastasis. Long-term survival can be achieved independent of the localisation of lung metastases (ipsilateral vs. contralateral lung).

der aktuellen Revision der TNM-Klassifikation (UICC7) werden diese Tumore aufgrund ihrer guten Prognose bereits als T3-Tumore eingestuft [1] und konsequenterweise meist reseziert, da bestenfalls ein Stadium IIB (T3N0M0) resultiert. Ipsilaterale Herde in unterschiedlichen Lappen werden zwar neuerdings prognostisch als T4-Tumore klassifiziert und somit bestenfalls in ein Stadium IIIA eingeordnet (T4N0–1M0) [1,2], jedoch in der täglichen Praxis meist nicht reseziert. Kontralaterale Lungenmetastasen werden, da prognostisch etwas günstiger als extrathorakale Fernmetastasen, zwar neuerdings als M1a klassifiziert [2], eine chirurgische Konsequenz ergibt sich hieraus jedoch nicht, da bisher eine begründende Datenlage für ein derartiges Vorgehen fehlt. Aus diesem Grund überprüften wir in unserer Lungenklinik die Ergebnisse nach Resektion sowohl des Primärtumors als auch der synchronen solitären pulmonalen Metastase außerhalb des tumortragenden Lappens.

Patienten und Methoden

Patienten

In der Lungenklinik Heckeshorn wurden von 1982 bis 2007 insgesamt 165 Patienten (60 Frauen, 105 Männer) im Alter zwischen 36 und 84 Jahren (mittleres Alter 61 Jahre) an einem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom und seiner solitären Fernmetastase operiert.

Dies waren 100/165 Lungen- (61%), 23/165 Hirn- (14%), 8/165 Nebennieren- (5%), 5/165 Knochen- (3%) und 9/165 Metastasen anderer Organe (6%). Insgesamt 20/165 (12%) Befunden wurden retrospektiv als Zweitkarzinome eingestuft (Definition siehe unten). Der weitere Krankheitsverlauf wurde seit 2002 prospektiv in einer Datenbank festgehalten. Diese entspricht seit 2008 unserer zentrums-gestützten Tumordatenbank und wird 2 mal pro Jahr bzgl. der Überlebensdaten mit dem Einwohnermeldeamt Berlin abgeglichen. Patienten, die außerhalb Berlins wohnen, werden entweder in unserem Hause nachgesorgt oder telefo-

nisch kontaktiert. Ältere Fälle von 1985–2001 wurden mittels einer retrospektiven Analyse identifiziert.

Aus dieser Datenbank werteten wir für die aktuelle Untersuchung alle Patienten aus, die neben dem Primärtumor zeitgleich einen zweiten solitären malignen Rundherd außerhalb des tumortragenden Lungenlappens aufwiesen. Patienten mit zwei Tumoren in einem Lungenlappen (Satellitenherd, pT3 nach UICC-7 bzw. pT4 nach UICC-6) wurden aus dieser Auswertung ausgeschlossen. Ebenso ausgeschlossen wurden Patienten, bei denen sich die etwaige Metastase als gutartiger Rundherd herausstellte. Der erste Fall mit solitärer Lungenmetastase wurde 1997 operiert und die Analyse schloss 57/100 (57%) aller Patienten mit Lungenmetastasen ein. Insgesamt wurden 34/57 Männer (60%) und 23 Frauen im Durchschnittsalter von 63 Jahren (Spannweite 43–84 Jahre) operiert. Es wurden bei 57 Patienten mit NSCLC und gleichzeitiger solitärer zweiter maligner Läsion der Lunge insgesamt 66 pulmonale Resektionen in potenziell kurativer Absicht durchgeführt (Rezidive wurden bei sieben Patienten dieses Kollektives nach vorangegangener Metastasen Chirurgie im Verlauf zusätzlich operativ saniert, bei zwei Patienten ein drittes Mal). Die Indikation zur Resektion war entweder ein diagnostischer Eingriff auf der Gegenseite des Primärtumors zur Feststellung der Dignität eines Rundherdes oder eine weitere ipsilaterale Läsion neben dem Primärtumor, die intraoperativ abgeklärt wurde. Waren Primärtumor und Metastase präoperativ histologisch gesichert, waren unsere Kriterien für die Indikationsstellung zur Metastasen Chirurgie:

- ▶ keine weiteren Fernmetastasen (siehe [Abb. 1](#))
- ▶ guter Allgemeinzustand
- ▶ durchschnittliches kardiopulmonales OP-Risiko
- ▶ möglichst keine Pneumonektomie und
- ▶ parenchymsparende Entfernung der Metastase.

Das Überleben nach der Lungenresektion wurde bei jedem Patienten untersucht. Als Studienbeginn wurde der Tag der Operation gewählt. Das Gesamtüberleben ist als die Dauer von der Lungenresektion bis zum letzten Follow-up oder dem Tod aus irgendeinem Grund definiert. Der letzte Follow-up war der 28.9.2010 und erfolgte durch Abgleich mit dem Einwohnermeldeamt bzw. durch telefonische Nachfrage. Von zwei Patienten konnten wir auch nach intensiver Recherche keine Informationen bekommen.

Histologie und Stadieneinteilung

Die Unterscheidung zwischen Lungenmetastase und Zweitkarzinom erfolgte durch die histopathologische Begutachtung. Das Tumorgewebe wurde mittels HE, PAS und Elastika-van-Gison-Färbung routinemäßig untersucht. Die Tumoren wurden immunhistochemisch untersucht. Als Standard wurden Färbungen mit CK5/6, CK7, p63, TTF-1 und Ki67 (MIB1) eingesetzt. Bei der differenzialdiagnostischen Entscheidung zwischen Metastase und Zweitkarzinom wurden der histologische Typ des Tumors, das Grading und der immunhistochemische Phänotyp (z. B. TTF-1-Positivität) berücksichtigt.

Wenn zwei Lungenrundherde identifiziert wurden, wurde der größere Herd als Primärtumor und der kleinere als Metastase definiert. Nach dem Lungenkrebs-Staging-System wurden sowohl die Patienten mit ipsi- (pT4) und kontralateralen (pM1a) Metastasen als auch die mit Zweitkarzinomen getrennt in der Überlebensanalyse untersucht. Die Patienten mit Zweitkarzinomen wurden als Vergleichsgruppe zur Auswertung hinzugezogen.

Die Dokumentation der TNM-Klassifikation erfolgte nach UICC-6. Der pathologische T-Faktor im metastasierten Fall war pT1 in

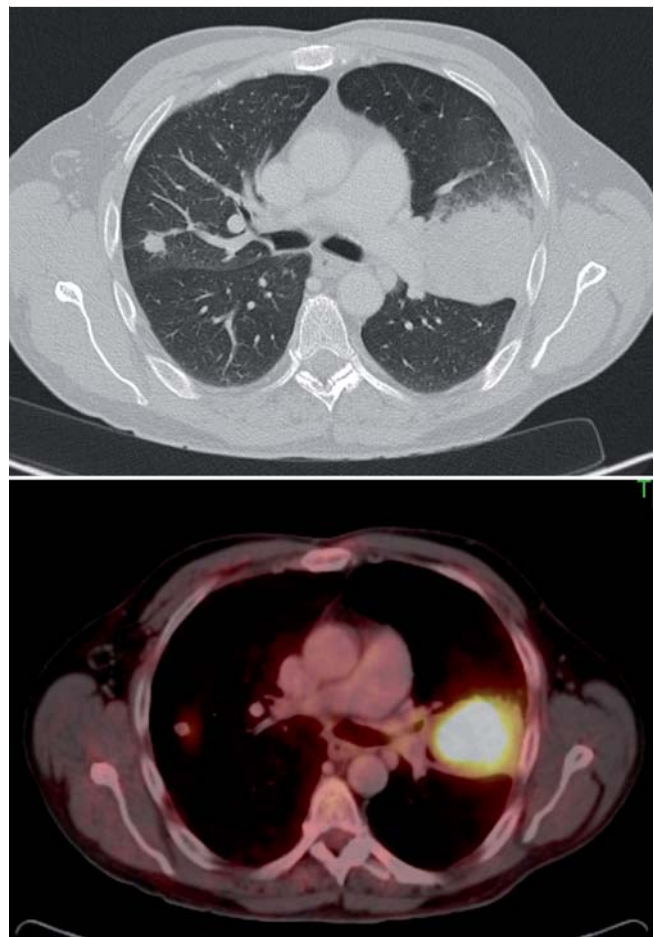


Abb. 1 Staging mit PET-CT ist heute der Standard.

15/50 Fällen (30%), 25/50 mal pT2 (50%), dreimal pT3 (6%), sechsmal pT4 (12%) und einmal ypT0 (2%). Bei den sieben Patienten mit synchronem Zweitkarzinom wurden in 10 Fällen pT1 und in 4 Fällen pT2 diagnostiziert.

Operation

Der Primärtumor wurde immer in anatomischen Grenzen reseziert. Der Primärtumor wurde in 67% als Lobektomie bzw. erweiterte Lobektomie (n=38), in 22% als anatomische Segmentresektion oder Keilresektion (n=13), in 9% als Pneumonektomie, auch erweitert (n=5), und in 2% als Bilobektomie (n=1) operiert. Die Metastasen bzw. das Zweitkarzinom wurden in 66 Operationen (einschließlich der Zweit- und Drittmetastasen Chirurgie) zu 83% als anatomische Segmentresektion oder Keilresektion (n=55), zu 6% als Lobektomie bzw. erweiterte Lobektomie (n=4), zu 9% als Restpneumonektomie (n=6) und einmal als Thoraxwandteilresektion (2%) operiert. Hier eingeschlossen sind die sieben Patienten, bei denen im Verlauf erneut insgesamt neun Rezidivtumoroperationen durchgeführt wurden. Bei einem Patienten wurde nach vorangegangener Metastasen Chirurgie 3 Jahre später ein Zweitkarzinom operiert. Kein Patient starb innerhalb der ersten 30 postoperativen Tage.

Weitere Therapie

Drei Patienten (3/57; 5%) erhielten eine neoadjuvante platinbasierte Chemotherapie und 35/57 Patienten (61%) erhielten postoperativ eine platinbasierte Chemotherapie. Insgesamt 18/57 Patienten (32%) erhielten keine postoperative Therapie. Bei einem

Patienten gibt es keine Informationen. Patienten mit N2-Lymphomen wurden in der Regel postoperativ mediastinalbestrahlt. Singulär neu auftretende Metastasen, die nicht erneut operiert werden konnten, wurden in vier Fällen lokal bestrahlt. Alle Patienten, bei denen weitere Metastasen auftraten, welche keiner lokalen Therapie zugänglich waren, wurden leitliniengerecht palliativ behandelt.

Statistik

Es wurden Häufigkeiten und Prozent der Gesamtheit dargestellt. Kontinuierliche Variablen sind als Median und Spannweite oder als Mittelwerte +Standardabweichung dargestellt. Die Überlebensdaten wurden nach der Kaplan-Meier-Methode berechnet und in kumulativen Überlebenskurven dargestellt (Kaplan-Meier-Kurve). Diese Überlebenskurven wurden in der univariaten Statistik mittels Log-rank-Test verglichen. Für die multivariate Überlebensanalyse wurde die Cox-Hazard-Regression mit einem schrittweisen Einschlussmodell ($p_{in} < 0,05$, $p_{out} > 0,10$) verwendet. Für alle Statistiken wurde ein Signifikanzniveau von 5% angenommen. Alle Berechnungen wurden mittels SPSS (Vers. 15.0) durchgeführt.

Ergebnisse

Insgesamt 57 Patienten (34 Männer und 23 Frauen) wurden in die Auswertung eingeschlossen. Die mittlere Nachbeobachtungszeit lag bei 53 Monaten. Bei 7/57 (12%) dieser Patienten lag ein synchrones Zweitkarzinom der Lunge vor. Bei 40/57 Patienten (70%) wurde eine einseitige Operation durchgeführt. Bei 17/57 Patienten (30%) musste beidseits operiert werden, da die Metastase bzw. das Zweitkarzinom die kontralaterale Seite befallen hatte. In 69% der Primärtumore wurde ein Adenokarzinom (44/57), in 26% ein Plattenepithelkarzinom (17/57) und in 5% ein großzelliges Karzinom (3/57) diagnostiziert. 86% (6/7) der Zweitkarzinome waren Adenokarzinome. Der Lymphknotenstatus bei den Patienten mit pulmonaler Metastase war 21/50 × N0 (42%), 13/50 mal N1 (26%), 12/50 mal

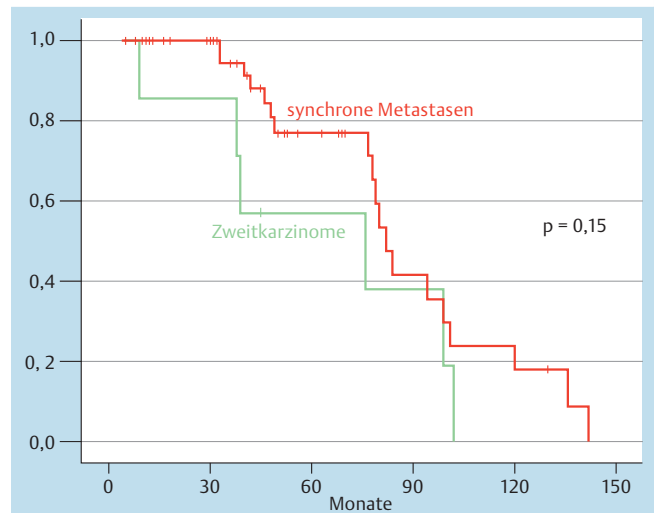


Abb. 2 Vergleich des Überlebens von Patienten mit resezierter Metastase vs. reseziertem Zweitkarzinom.

N2 (24%), 2/50 mal N3 (4%) und bei 2/50 Patienten Nx (4%), da keine Lymphadenektomie durchgeführt wurde. Bei den Patienten mit Zweitkarzinomen fanden sich 2/7 mal N0 (29%), einmal N1 (1/7, 14%), zweimal N2 (29%); zweimal wurde nicht radikal lymphadenektomiert (29%).

Das Gesamtüberleben aller operierten Patienten (57/57, 100%) betrug im Median 82 Monate (75–89 Monate 95% Konfidenzintervall (KI)). Bei den synchronen Zweitkarzinomen (7/57, 12%) und den synchronen Metastasen (50/57, 88%) lag das Überleben im Median bei 76 Monaten (0,1–151 Monate 95% KI) bzw. 82 Monaten (75–88 Monate 95% KI; $p = 0,15$). Dies entspricht einer 5-Jahres-Überlebensrate von 56% und 77% (siehe **Abb. 2**). Beim Vergleich der ipsi- mit den kontralateralen Metastasen zeigt sich ebenso wenig ein Unterschied im medianen Überleben (79 Monate (76–82 ± 95% KI) bzw. 84 Monate (60–107 ± 95% KI), $p = 0,634$; siehe **Abb. 3**).

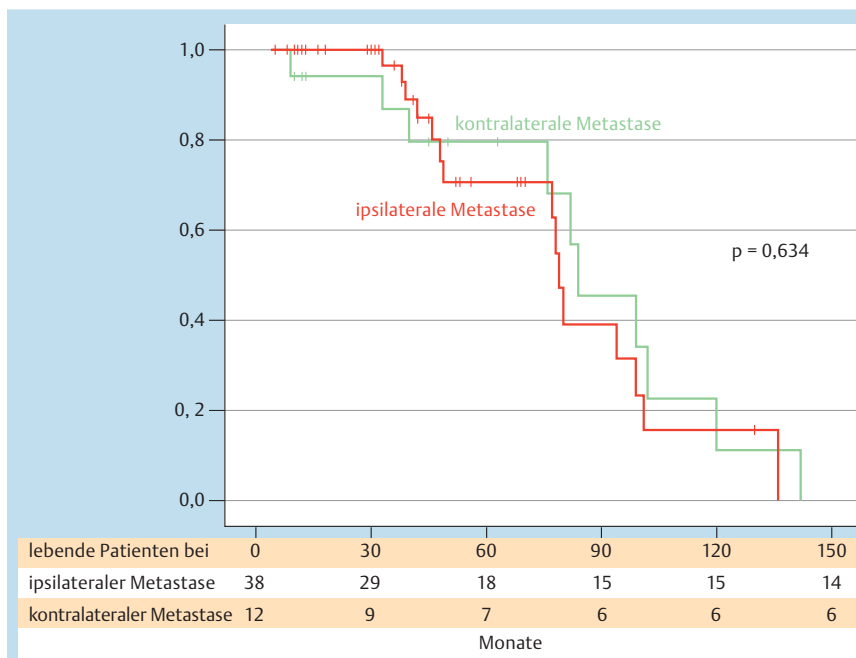


Abb. 3 Vergleich des Überlebens nach Metastasenlokalisation und Mortalitätsraten.

In der multivariaten Analyse konnte bezüglich des N-Status in unserem Studienkollektiv kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (kein Einschluss im multivariaten Modell). Allerdings zeigt sich beim Vergleich der niedrigen N-Stadien (N0/1) mit den höheren N-Stadien (N2/3) ein signifikanter Unterschied im medianen Überleben (69 Monate (47–91 ± 95% KI) vs. 41 Monate (24–58 ± 95% KI), $p=0,047$). Ein Vergleich der Histologien erbrachte keinen signifikanten Unterschied bzgl. des medianen Überlebens. Die zwei Patienten mit großzelligem Karzinom überlebten beide, sodass zum jetzigen Zeitpunkt lediglich der Vergleich Adenokarzinom vs. Plattenepithelkarzinom geführt werden konnte. Bei den Patienten mit Adenokarzinometastase wurde ein tendenziell besseres medianes Überleben von 84 Monaten (77–91 Monate 95% KI) vs. Plattenepithelkarzinom von 76 Monaten (0–153 Monate 95% KI) festgestellt ($p=0,365$, Log-rank-Analyse). Das Geschlecht aber konnte als prognostischer Faktor identifiziert werden. Bei den Frauen wurde ein medianes Überleben von 93 Monaten (70–116 Monate 95% KI) und bei den Männern von 57 Monaten (40–75 Monate 95% KI) gefunden ($p=0,028$).

Diskussion

Die alleinige CT-morphologische Stadieneinteilung ist nicht nur bei der Festlegung des Lymphknotenstatus umstritten, auch der zusätzliche pulmonale Rundherd sollte unserer Ansicht nach nicht ohne histologische Sicherung ins Stadium IV und in eine automatisierte Palliativbehandlung führen. Oft handelt es sich um benigne Befunde, wie z.B. intrapulmonale Lymphknoten. Leider haben wir die Eingriffe, die einen benignen Befund ergaben, nicht systematisch erfasst, sodass zur Häufigkeit hier keine genaue Angabe gemacht werden kann. Selbst wenn der ipsilaterale Herd eine Metastase ist, hat die IASLC/UICC auf der Grundlage ihrer Statistiken festgestellt, dass die Prognose deutlich besser ist als bei anderen Fernmetastasen. Dies führte zur Herunterstufung der prognostischen T- bzw. M-Deskriptoren von T4 auf T3 für Metastasen im tumortragenden Lappen und von M1 auf T4 für Metastasen in anderen ipsilateralen Lungenlappen in der aktuellen (7.) Revision der UICC-Klassifikation. Die kontralaterale Lungenmetastase wurde aufgrund der Datenlage zwar prognostisch günstiger eingeschätzt als andere Fernmetastasen und mit der Pleurakarzinose in eine eigene Untergruppe (M1a) klassifiziert, die Ursache hierfür blieb jedoch unklar. Chirurgische Daten für kontralateral pulmonal metastasierte NSCLC lagen zum Zeitpunkt der Revisionsempfehlung nicht in nennenswertem Umfang vor. Die Entscheidung, unklare allein pulmonale metastasenverdächtige Befunde histologisch zu sichern, kann die Prognose deutlich bessern. Verfolgt man dieses Konzept, zeigt sich außerdem, dass es sich bei der vermuteten Metastase auch um ein synchrones Zweitkarzinom handeln kann. Diese Patienten wurden allein zu vergleichenden Zwecken in unsere Untersuchungen mit einbezogen. Allerdings lässt die geringe Fallzahl ($n=7$) nur vage Schlussfolgerungen zu. Trotzdem ist es interessant, dass die sicheren Zweitkarzinome in unserer Analyse keine deutlich bessere Prognose besitzen als die Metastasen. Auch unter der Annahme, dass es sich bei den Metastasen um Zweitkarzinome gleicher Histologie handeln könnte, bleibt der Fakt bestehen, dass, wären sie nicht operiert worden, sie ausschließlich konservativ behandelt worden wären.

Synchrone Metastasen im gleichen Lappen können mit einer anatomischen Resektion behandelt werden, wenn der Primärtumor

ansonsten den Operabilitätskriterien entspricht [16,17]. Die International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) berichtete über eine 5-Jahres-Überlebensrate von 28% in diesem Fall und hat konsequenterweise eine Umklassifikation dieser Tumore in T3-Tumore vorgeschlagen, was in der aktuellen TNM-Klassifikation ja auch Berücksichtigung fand. Diese Patienten wurden bei unserer Untersuchung ausgeschlossen.

Die Resektion von synchronen Lungenmetastasen beim NSCLC wird kontrovers in der Literatur diskutiert [18–20]. Nakagawa et al. [21] berichteten über eine 5-Jahres-Überlebensrate von 19,3% bei 17 Patienten mit ipsilateral gelegener Metastase (T4, UICC-7) nach Lungenresektion. Okada et al. [22] berichteten über eine 5-Jahres-Überlebensrate von 23,4% bei 41 Patienten mit ebenfalls ipsilateral in verschiedenen Lappen gelegener Metastase. N0 und N1 hatten deutlich bessere Verläufe als N2 und N3.

Okumura et al. [23] zeigten eine 5-Jahres-Überlebensrate von 11% bei 18 Patienten mit Metastase in verschiedenen Lappen und keine signifikanten Unterschiede zwischen T oder N Faktoren. Diese Studien wurden retrospektiv und in relativ kleiner Fallzahl, welche die Unterschiede in den Ergebnissen erklären könnte, durchgeführt. Das IASLC Lung Cancer Staging Projekt berichtete über eine 5-Jahres-Überlebensrate der Patienten mit ipsilateralen Lungenmetastasen ohne die im gleichen Lappen ($n=180$) von 22% und schlug vor, diese von M1 auf T4 herabzustufen [1]. Im Gegensatz dazu berichtete die IASLC über zusätzliche Herde in der kontralateralen Lunge, die eine 5-Jahres-Überlebensrate von 3% zeigten [2]. In diesen Fällen wurde aber fast nie operiert. Zudem wurde nicht zwischen solitären und multiplen Läsionen unterschieden.

Okubo et al. [24] zeigten bei verschiedener Lappenmetastasierung eine 5-Jahres-Überlebensrate von 30,7% und eine mediane Überlebenszeit von 37,7 Monaten. Sie identifizierten multiple Lungenmetastasen und mediastinale Lymphknotenmetastasen als negative prognostische Faktoren für das Gesamtüberleben.

In der interdisziplinären S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Krebsgesellschaft zur Behandlung bei NSCLC mit solitärer Hirn- bzw. Nebennierenmetastase wird die Möglichkeit erwähnt, bei Vorliegen von N0–1 beide Manifestationen (Primärtumor und solitäre Metastase) operativ zu entfernen. Auch in unserer Klinik gibt es eine langjährige Erfahrung bezüglich eines derartigen Vorgehens bei solitärer Metastase in unterschiedlichsten Organen [25]. Bemerkenswert ist, dass die pulmonale Manifestation einer synchronen Metastase hierbei die beste Untergruppe darstellt. Dennoch wird bisher für diese Indikation keine Empfehlung zur Operation ausgesprochen.

Die Ergebnisse dieser Analyse legen nahe, dass ein unklarer Rundherd auf der Gegenseite bei fehlendem Hinweis auf andere Fernmetastasen und operablem Primärtumor immer histologisch abgeklärt werden sollte. Trotz Nachweis der Malignität kann bei gutem Allgemeinzustand, durchschnittlichem OP-Risiko und niedrigem N-Status (N0/1) eine kurative Operation erfolgen. Solitäre pulmonale Metastasen zu reseziieren, kann sowohl ipsilateral als auch kontralateral eine gute therapeutische Option bei gut ausgewählten Patienten sein.

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- 1 Rami-Porta R, Ball D, Crowley J et al. The IASLC lung cancer staging project: proposal for the revision of the T descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 593–602
- 2 Postmus PE, Brambilla E, Chansky K et al. The IASLC lung cancer staging project: proposal for revision of the M description in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 686–693
- 3 Goeckenjan G, Sitter H, Thomas M et al. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Interdisziplinäre S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Krebsgesellschaft. *Pneumologie* 2010; 64 (Suppl. 02): e68
- 4 Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest* 1997; 111: 1710–1717
- 5 Ettinghausen SE, Burt ME. Prospective evaluation of unilateral adrenal masses in patients with operable non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1991; 9: 1462–1466
- 6 Hooper RG, Tenholder MF, Underwood GH et al. Computed tomographic scanning of the brain in initial staging of bronchogenic carcinoma. *Chest* 1984; 85: 774–776
- 7 Mintz BJ, Tuhim S, Alexander S et al. Intracranial metastases in the initial staging of bronchogenic carcinoma. *Chest* 1984; 86: 850–853
- 8 Porte HL, Roumilhac D, Graziana JP et al. Adrenalectomy for a solitary adrenal metastasis from lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1998; 65: 331–335
- 9 Billing PS, Miller DL, Allen MS et al. Surgical treatment of primary lung cancer with synchronous brain metastases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 122: 548–553
- 10 Bonnette P, Puyo P, Gabriel C et al. Surgical management of non-small cell lung cancer with synchronous brain metastases. *Chest* 2001; 119: 1469–1475
- 11 Furak J, Trojan I, Szoke T et al. Lung cancer and its operable brain metastasis: survival rate and staging problems. *Ann Thorac Surg* 2005; 79: 241–247
- 12 Granone P, Margaritora S, D'Andrilli A et al. Non-small cell lung cancer with single brain metastasis: the role of surgical treatment. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001; 20: 361–366
- 13 Khan AJ, Mehta PS, Zsag TW et al. Long term disease-free survival resulting from combined modality management of patients presenting with oligometastatic, non-small cell lung carcinoma (NSCLC). *Radiother Oncol* 2006; 81: 163–167
- 14 Luketich JD, Burt ME. Does resection of adrenal metastases from non-small cell lung cancer improve survival? *Ann Thorac Surg* 1996; 2: 1614–1616
- 15 Porte HL, Siat J, Lepimpec-Barthes F et al. Resection of adrenal metastases from non-small cell lung cancer: a multicenter study. *Ann Thorac Surg* 2001; 71: 981–985
- 16 Deslauriers J, Brisson J, Cartier R et al. Carcinoma of the lung: evaluation of satellite nodules as a factor influencing prognosis after resection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 97: 504–512
- 17 Kameyama K, Huang CL, Liu D et al. Problems related to TNM staging: patients with stage III non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 124: 503–510
- 18 Urschel JD, Urschel DM, Anderson TM et al. Prognostic implications of pulmonary satellite nodules: are the 1997 staging revisions appropriate? *Lung Cancer* 1998; 21: 83–87, discussion 9–91
- 19 Yano M, Arai T, Inagaki K et al. Intrapulmonary satellite nodule of lung cancer as a T factor. *Chest* 1998; 114: 1305–1308
- 20 Yoshino I, Nakanishi Y, Osaki T et al. Postoperative prognosis in patients with non-small cell cancer with synchronous ipsilateral intrapulmonary metastasis. *Ann Thorac Surg* 1997; 64: 809–813
- 21 Nakagawa T, Okumura N, Miyoshi K et al. Prognostic factors in patients with ipsilateral pulmonary metastasis from non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 28: 635–639
- 22 Okada M, Tsubota N, Yoshimura M et al. Evaluation of TNM classification for lung carcinoma with ipsilateral intrapulmonary metastasis. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 326–331
- 23 Okumura T, Asamura H, Suzuki K et al. Intrapulmonary metastasis of non-small cell lung cancer: a prognostic assessment. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 122: 24–28
- 24 Okubo K, Bando T, Miyahara R et al. Resection of Pulmonary Metastasis of Non-small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2009; 4: 203–207
- 25 Toennies M, Krüger M, Kaiser D. Is surgery for treatment of non-small cell pulmonary carcinoma with solitary metastasis justified? *Eur Surg* 2006; 38 (Suppl. 210): 34