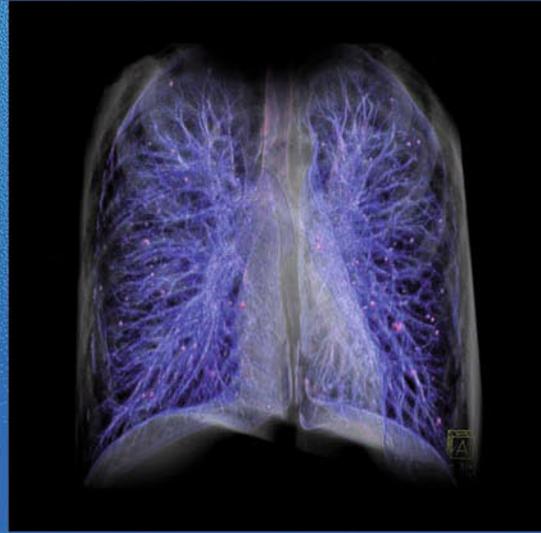




Limmer



Lungen- metastasen

- Diagnostik
- Therapie
- Tumorspezifisches Vorgehen

Lungenmetastasen

Stefan Limmer
(Hrsg.)

Lungenmetastasen

Diagnostik – Therapie – Tumorspezifisches Vorgehen

Mit 73 Abbildungen

 Springer

Herausgeber
Priv.-Doz. Dr. Stefan Limmer
Missionsärztliche Klinik
Würzburg

ISBN 978-3-642-32981-4
DOI 10.1007/978-3-642-32982-1

ISBN 978-3-642-32982-1 (eBook)

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über ► <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

SpringerMedizin

© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdrucks, des Vortrags, der Entnahme von Abbildungen und Tabellen, der Funksendung, der Mikroverfilmung oder der Vervielfältigung auf anderen Wegen und der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen, bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten. Eine Vervielfältigung dieses Werkes oder von Teilen dieses Werkes ist auch im Einzelfall nur in den Grenzen der gesetzlichen Bestimmungen des Urheberrechtsgesetzes der Bundesrepublik Deutschland vom 9. September 1965 in der jeweils geltenden Fassung zulässig. Sie ist grundsätzlich vergütungspflichtig. Zuwiderhandlungen unterliegen den Strafbestimmungen des Urheberrechtsgesetzes.

Produkthaftung: Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutzgesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen.

Planung: Dr. Fritz Kraemer, Heidelberg
Projektmanagement: Willi Bischoff, Heidelberg
Lektorat: Monika Liesenhoff, Bonn
Projektkoordination: Heidemarie Wolter, Heidelberg
Umschlaggestaltung: deblik Berlin
Fotonachweis Umschlag: © K. Hoetzenecker, Wien
Herstellung: Crest Premedia Solutions (P) Ltd., Pune, India

Gedruckt auf säurefreiem und chlorfrei gebleichtem Papier

Springer Medizin ist Teil der Fachverlagsgruppe Springer Science+Business Media
www.springer.com

1. Geleitwort

Am primären Malignom der Lunge, dem Lungenkarzinom, sterben jährlich in Deutschland, in Europa und Nordamerika mehr Männer als an Magen-, Colon-, Rektum- und Pankreaskarzinom zusammen. Bei den Frauen wird die Mortalität des Mammakarzinoms wohl vom Lungenkrebs übertroffen werden. Die Lunge ist aber auch ein sehr häufiger Ort der Metastasierung dieser und anderer primär extrapulmonaler Tumorentitäten. So muss auch der Pneumologe in der Diagnostik pulmonaler Rundherde das gesamte Spektrum von Tumorentitäten im Blick haben: etwa 30 % aller Patienten mit soliden Tumoren anderer Primärlokalisation entwickeln im Verlauf ihrer Erkrankung Lungenmetastasen.

Die chirurgische Entfernung von Lungenmetastasen ist unstrittig eine wichtige Behandlungsoption geworden. Eingebettet in ein multimodales Behandlungskonzept weisen gut selektionierte Patienten nach der Metastasektomie einen signifikanten Überlebensvorteil auf. Deshalb muss bei geringer Morbidität durch die Operation, unter Beachtung weiterer prognostischer Faktoren und sorgfältiger Abschätzung des perioperativen Risikos die Entfernung pulmonaler Metastasen heute den Patienten als mögliche Behandlung ihres Tumorerleidens angeboten werden.

Eine Darstellung speziell der Diagnostik und Therapie von Lungenmetastasen ist ein echtes Novum. Dem federführenden Autor und seinen Ko-Autoren kann man zu diesem Unterfangen nur gratulieren. Umfassend, gründlich, dabei immer praxisorientiert werden die verschiedenen Aspekte der Metastasen Chirurgie an der Lunge dargestellt. Dabei bleiben die Autoren immer auch kritisch abwägend. Das didaktische Konzept ist vorbildlich mit einprägsamen Zusammenfassungen und wird gut unterstützt durch Tabellen- und Bildmaterial.

Die vorliegende Übersicht einer bedeutenden Erweiterung unserer Therapieoptionen bei Patienten mit Lungenmetastasen wird die Falldiskussionen in den Tumorboards positiv fördern. Deshalb ist diesem Buch eine weite Verbreitung sehr zu wünschen.

Prof. Dr. med. Berthold Jany, Würzburg

Präsident der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP),
(2015/2016)

2. Geleitwort

Sehr geehrte Leserinnen und Leser!

Statistiken aus Sektionen, die an Menschen vorgenommen wurden, die an einer Tumorerkrankung verstorben sind, zeigen, dass bei vielen Tumorentitäten im Krankheitsverlauf mit dem Auftreten von Lungenmetastasen zu rechnen ist. Zum Teil stellt die Lunge hierbei den alleinigen Ort der Metastasenmanifestation dar.

Das Phänomen der Lungenmetastasierung wurde in früheren Jahren von den Therapeuten nur ganz banal als das Zeichen einer systemischen Tumordisseminierung bewertet und das weitere Therapiekonzept unter einen rein palliativen Anspruch gestellt. Weiterer Erkenntnisgewinn über die biologischen und molekularbiologischen Grundlagen einer Metastasierung und Fortschritt auf dem Sektor von Diagnostik und Therapie haben dazu geführt, dass derzeit für jede einzelne Tumorentität sehr differenzierte multimodale Therapiekonzepte zum Tragen kommen, die zum Teil auch im Stadium einer Lungenmetastasierung noch kurativen Anspruch haben können.

Aspekte im Bereich des Primärtumors, die Morphologie der Lungenmetastasierung, patientenindividuelle Faktoren, der Verlauf und die Dynamik der Erkrankung, spezielle Risikofaktoren und die bereits stattgehabten therapeutischen Maßnahmen machen beinahe jede Erkrankungssituation eines Patienten mit Lungenmetastasen zu einer reinen Individualsituation. Dementsprechend groß sind die Herausforderungen an das jeweilige Behandlungsteam in Bezug auf die Situationseinschätzung und die entsprechenden Tumorkonferenzen müssen eine breite interdisziplinäre Diskussion ermöglichen.

Es schließt eine große Lücke in der medizinischen Literatur, wenn der Autor nun ein ganzes Buch rein dem Phänomen Lungenmetastasierung widmet. Gerade die erwähnte Vielschichtigkeit des Problems erfährt hier die entsprechende Würdigung. Der didaktische Aufbau des Buches ist so angelegt, dass die häufigsten Tumorentitäten einer jeweils spezifischen Betrachtung unterzogen werden. So kann das Werk eine wichtige Grundlage sein für Therapieentscheidungen in der medizinischen Praxis. Der Autor vertritt das Fach Thoraxchirurgie, ein wichtiges Therapiemodul im interdisziplinären Behandlungskonzept. Die Ko-Autorenschaft repräsentiert das breite fachliche Spektrum, das dem dargestellten Thema würdig ist.

Ich bedanke mich beim Autor für die Innovation unter den Buchtiteln und wünsche dem Projekt viel Erfolg!

Dr. Christian Kugler

Präsident der Deutschen Gesellschaft für Thoraxchirurgie

Vorwort

Die Medizin hat in den letzten Jahren verstanden, dass für eine erfolgreiche Therapie von Lungenmetastasen in erster Linie die exakte Kenntnis über das Verhalten des Ursprungstumors verantwortlich ist. Die Heterogenität der verschiedenen epithelialen, mesenchymalen, neuroendokrinen oder sarkomatösen Tumoren sowie deren unterschiedliches Metastasierungsverhalten bedingen aber auch eine jeweils tumorspezifische Therapie in der Metastasierungssituation. Dies spiegelt sich in den regelmäßigen Diskussionen im Rahmen eines Tumorboards wieder. In der täglichen Praxis ist hier neben der internistisch-onkologischen Therapie oder der Strahlentherapie oftmals der Thoraxchirurg als klinischer Partner gefragt.

Der stetige Fortschritt bei pathophysiologischen und molekulargenetischen Kenntnissen in der heterogenen Ätiologie von Lungenmetastasen lässt es aber sinnvoll erscheinen, die Diagnostik und Therapie der einzelnen medizinischen Fachabteilungen erstmals in einer Monographie zusammenzufassen. Ohne in der Therapieplanung eine Fesselung vornehmen zu wollen, werden dem Leser die häufigsten pulmonal metastasierenden Tumoren und die jeweiligen modernsten Therapieoptionen vorgestellt. Moderne Diagnostik und sämtliche momentan verfügbaren Therapieoptionen sind ausführlich behandelt, dennoch kann dieses Buch verständlicherweise nur eine Momentaufnahme darstellen.

Diese Monographie ist folglich nicht nur für den Thoraxchirurgen geschrieben, sondern vor allem für diejenigen, die in erster Linie mit Lungenabsiedelungen eines extrathorakalen Primärtumors konfrontiert sind: den Onkologen, Pulmonologen, allen Fachdisziplinen (Urologie, Gynäkologie, Gastroenterologie), bei denen gehäuft Lungenmetastasen auftreten, aber auch den onkologisch tätigen Hausärzten.

Ihnen allen soll anhand dieser Monographie ein Leitfaden in der spezifischen Behandlung der jeweiligen Tumorentität auch und vor allem im Stadium der Lungenmetastasierung zur Verfügung gestellt werden.

Mein besonderer Dank gilt meinen beiden thoraxchirurgischen Lehrern, Herrn Dr. Ludwig Lampl, Zentralklinikum Augsburg, und Herrn Prof. Dr. Peter Kujath, Universitätsklinikum Lübeck, die mich über viele Jahre zunächst im klinischen Alltag und später freundschaftlich kollegial begleiteten und mir durch ihre hohe Fachkompetenz dabei die Möglichkeit gaben, das gesamte Behandlungsspektrum der Thoraxchirurgie erlernen zu können.

Herzlich bedanken möchte ich mich bei den zahlreichen Koautoren, ohne deren kompetentes Fachwissen und Bereitschaft zur Mitarbeit eine derartige Monographie nicht verfasst werden hätte können. Mein Dank gilt dem Springer-Verlag und hier besonders Herrn Dr. Fritz Kraemer und Herrn Willi Bischoff für die konstruktive und kooperative Zusammenarbeit. Der Lektorin dieses Buches, Frau Monika Liesenhoff, sei an dieser Stelle für die stets kompetente Betreuung herzlich gedankt.

Priv.-Doz. Dr. Stefan Limmer
Würzburg, im Sommer 2014

Inhaltsverzeichnis

1	Einführung	1
	<i>S. Limmer</i>	
1.1	Hintergrund	2
1.2	Operationskriterien	4
	Literaturverzeichnis	4
2	Epidemiologie, Genese und Metastasierung von Lungenmetastasen	5
	<i>S. Strohkamp, T. Gemoll, J. K. Habermann, S. Limmer</i>	
2.1	Epidemiologie und Pathogenese der pulmonalen Metastasierung	6
2.1.1	Epidemiologie	6
2.1.2	Pathogenese der pulmonalen Fernmetastasierung von soliden Tumoren	6
	Literatur	10
3	Proteinanalyse und Molekularforschung	11
	<i>T. Gemoll, S. Strohkamp, S. Limmer, J. K. Habermann</i>	
3.1	Molekularbiologie der Metastasierung	12
3.2	Organspezifische Lungenmetastasierung	13
	Literatur	15
4	Anästhesiologisches Management	17
	<i>H. Heinze</i>	
4.1	Einleitung	18
4.2	Präoperative Evaluation	18
4.3	Physiologische Grundlagen der Ein-Lungen-Ventilation	20
4.4	Methoden zur Separation der Lunge	21
4.5	Praktisches Vorgehen bei Ein-Lungen-Ventilation	22
4.6	Vorgehen bei Hypoxie während der Ein-Lungen-Ventilation	24
4.7	Postoperative Therapie	24
	Literatur	25
5	Radiologische Diagnostik von pulmonalen Metastasen	27
	<i>H. Köhl</i>	
5.1	Einleitung	28
5.2	Morphologie pulmonaler Metastasen	28
5.3	Bildgebende Diagnostik pulmonaler Metastasen	32
5.3.1	Projektionsradiographie – das Thoraxröntgen	35
5.3.2	Digitale Tomosynthese des Thorax	37
5.3.3	Computertomographie	38
5.3.4	Magnetresonanztomographie	41
5.3.5	PET/CT	43
5.3.6	PET/MRT	45
	Literatur	48

6	Therapeutische Optionen der Metastasenbehandlung	51
	<i>S. Limmer</i>	
6.1	Chirurgische Verfahren	52
6.2	Diathermieverfahren	54
6.2.1	Elektrokauter	54
6.2.2	Saline-enhanced thermal sealing (SETS)	56
6.2.3	Ligasure™	56
6.2.4	Ultracision (Harmonic Scalpel™)	56
6.2.5	Radiotherapie, Sterotaxie (CyberKnife®)	58
6.2.6	Isolierte Lungenperfusion	59
6.3	Interventionelle Verfahren	60
6.3.1	Radiofrequenzablation (RFA)	60
6.3.2	Laserinduzierte Thermoablation (LITT)	60
6.3.3	Mikrowellen-Koagulationstherapie	61
6.3.4	Kryoablation	62
6.3.5	Fokussierter Ultraschall (FUS)	62
6.3.6	Transarterielle (Chemo)Embolisation (TACE/TAE), TPCE (transpulmonale Chemoembolisation)	62
6.3.7	Selektive interne Radiotherapie	64
	Literatur	64
7	Grenzen der pulmonalen Metastasektomie	69
	<i>K. Hoetzenecker, G. Lang, W. Klepetko</i>	
7.1	Definition der erweiterten pulmonalen Metastasektomie	70
7.1.1	Anzahl der Herde	70
7.1.2	Anzahl der Re-Metastasektomien	71
7.1.3	Ausmaß der Resektion	71
7.2	Tumorload-Reduktion als erweiterte Indikation	72
7.2.1	Erweiterte Indikation – Evaluieren des chemotherapeutischen Response	73
7.2.2	Erweiterte pulmonale Metastasektomie – befallene Lymphknoten	73
	Literatur	75
8	Stellenwert der Lymphadenektomie in der Lungenmetastasen Chirurgie	77
	<i>S. Limmer</i>	
8.1	Kolorektales Karzinom	79
8.2	Nierenzellkarzinom	79
	Literatur	83
9	Lungenmetastasen des kolorektalen Karzinoms	85
	<i>S. Limmer</i>	
9.1	Epidemiologie	86
9.2	Prognosefaktoren	88
9.2.1	Alter/Geschlecht	89
9.2.2	Radikalität	89
9.2.3	Krankheitsfreies Intervall – DFI	89
9.2.4	Carcinoembryonales Antigen – CEA	90
9.2.5	Metastasenanzahl, -größe, -lokalisation	90

9.2.6	Lymphknotenstatus	91
9.2.7	Initiales Tumorstadium (UICC/Dukes)	91
9.2.8	Lebermetastasierung	92
9.2.9	Rezidivmetastasierung	93
	Literatur	93
10	Lungenmetastasen des Osteosarkoms	97
	<i>S. Limmer</i>	
10.1	Metastasierte Situation	99
10.2	Pulmonale Metastasierung	102
10.3	Rezidivsituation	103
	Literatur	104
11	Lungenmetastasen des Mammakarzinoms	107
	<i>K. Baumann</i>	
11.1	Intrinsische Subtypen des Mammakarzinoms	108
11.2	Metastasierungswege des Mammakarzinoms	108
11.3	Therapieoptionen des metastasierten Mammakarzinoms	110
11.4	Lokale Therapieoptionen pulmonaler Metastasen	110
11.5	Video-assisted thoracic surgery (VATS) oder konventionelle chirurgische Resektion	111
	Literatur	112
12	Lungenmetastasen des Nierenzellkarzinoms	113
	<i>M. Staehler</i>	
12.1	Epidemiologie	114
12.2	Prognosekriterien	114
12.3	Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms	115
12.3.1	Antiangiogenetische Therapie	116
12.3.2	Radiotherapie	116
12.4	Indikation zur Metastasektomie	116
12.5	Prognosefaktoren	117
12.5.1	Größe der Metastasen	117
12.5.2	Anzahl der Metastasen	117
12.5.3	Resektionsstatus	118
12.5.4	Lymphknotenstatus	119
12.5.5	Synchrone versus metachrone Metastasierung	119
12.6	Patientenselektion präoperativ	119
12.7	Chirurgische Technik	120
	Literatur	120
13	Lungenmetastasen des Prostatakarzinoms	123
	<i>A. Roosen</i>	
13.1	Grundüberlegungen	124
13.2	Pulmonale Metastasierung	124
13.3	Verbesserte Detektion durch Cholin-PET-CT	125
13.4	Therapeutische Konsequenzen	125
	Literatur	126

14	Lungenmetastasen bei Hodentumoren	127
	<i>A. Karl</i>	
14.1	Einleitung	128
14.2	Diagnose	128
14.3	Risikofaktoren für das Vorliegen von Hodentumoren	128
14.3.1	Klinische Untersuchung des Skrotalinhaltes.....	128
14.3.2	Diagnostische Maßnahmen	129
14.3.3	Sonographie	129
14.3.4	Hodentumormarker	129
14.4	Primärtherapie	130
14.4.1	Anwendung bildgebender Verfahren	131
14.4.2	Staging von Hodentumorpatienten	132
14.5	Therapieoptionen beim Hodentumor	132
14.5.1	Seminome	132
14.5.2	Therapie bei fortgeschrittenen Tumoren	134
14.5.3	Residualtumorresektion bei Seminompatienten nach erfolgter Therapie	134
14.5.4	Nicht- Seminome (NSGCT)	135
14.5.5	Residualtumorresektion bei Nicht-Seminompatienten nach erfolgter Therapie	136
	Literatur	136
15	Lungenmetastasen beim Melanom	139
	<i>M. Mohr, P. Terheyden</i>	
15.1	Hintergrund	140
15.2	Therapie von pulmonalen Melanommetastasen	142
15.2.1	Metastasektomie	142
15.2.2	Medikamentöse Therapie: zielgerichtete Therapie mit Kinase-Inhibitoren, Immuntherapien mit Antikörpern in der Regulation der Immunantwort und Chemotherapie	144
15.3	Ausblick	147
	Literatur	147
16	Lungenmetastasen bei Karzinomen des Kopf-Hals-Bereiches	151
	<i>S. Heinrichs, A. Steffen, B. Wollenberg</i>	
16.1	Epidemiologie	152
16.2	Diagnostik	153
16.3	Anatomie	153
16.4	Fernmetastasen	155
16.4.1	Epidemiologie und Risikofaktoren.....	155
16.4.2	Differenzierung zwischen pulmonaler Metastase und pulmonalem Zweitkarzinom	155
16.4.3	Therapie von pulmonalen Metastasen bei Kopf-Hals-Tumoren	158
	Literatur	163
17	Therapie von Rezidivlungenmetastasen	167
	<i>S. Limmer</i>	
17.1	Individuelle Abwägung zwischen operativer und nichtoperativer Therapie	168
17.2	Mögliche Nachteile der Reoperation	168
	Literatur	169

18	Kombinierte pulmonale und extrapulmonale Metastasierung	171
	<i>S. Limmer</i>	
18.1	Therapiemöglichkeiten und -erfahrungen	172
	Literatur	174
19	Multimodale und palliative interventionelle Therapie	177
	<i>S. Bohnet, D. Drömann</i>	
19.1	Einleitung	178
19.2	Systemische Therapie	178
19.2.1	Sarkome.....	178
19.2.2	Melanom.....	178
19.2.3	Nierenzellkarzinom.....	178
19.2.4	Mammakarzinom.....	179
19.2.5	Kolorektale Karzinome.....	180
19.2.6	Lungenkarzinom.....	180
19.2.7	HNO-Tumoren.....	181
19.3	Palliative interventionelle Therapieverfahren	181
19.4	Therapieverfahren	181
19.4.1	Exophytische Tumorstenose.....	182
19.4.2	Kryoverfahren.....	182
19.4.3	Laserverfahren.....	182
19.4.4	Brachytherapie.....	183
19.4.5	Stent.....	185
19.5	Wahl des Verfahrens	186
	Literatur	186
	Serviceteil	
	Stichwortverzeichnis	190

Mitarbeiterverzeichnis

Dr. med. Kristin Baumann

Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Universitätsklinikum Schleswig Holstein,
Campus Lübeck
Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck
E-Mail: Kristin.Baumann@uksh.de

Dr. med. Sabine Bohnet

Medizinische Klinik III
Universitätsklinikum Schleswig Holstein,
Campus Lübeck
Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck
E-Mail: sabine.bohnet@uksh.de

Priv.-Doz. Dr. med. Daniel Drömann

Medizinische Klinik III
Universitätsklinikum Schleswig Holstein,
Campus Lübeck
Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck
E-Mail: daniel.droemann@uksh.de

Dr. M.Sc. Timo Gemoll

Sektion für Translationale Onkologie &
Biobanking, Klinik für Allgemeine Chirurgie
Universitätsklinikum Schleswig Holstein,
Campus Lübeck
Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck
E-Mail: timo.gemoll@gmail.com

Professor Dr. Dr. Jens K. Habermann

Sektion für Translationale Onkologie &
Biobanking, Klinik für Allgemeine Chirurgie
Universitätsklinikum Schleswig Holstein,
Campus Lübeck
Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck
E-Mail: jens.habermann@gmail.com

Priv.-Doz. Dr. med. Hermann Heinze

Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin
Universitätsklinikum Schleswig Holstein,
Campus Lübeck
Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck
E-Mail: hermann.heinze@uksh.de

Dr. med. Konrad Hoetzenecker

Abteilung für Thoraxchirurgie
Medizinische Universität Wien,
Allgemeines Krankenhaus der Stadt Wien
Waehringer Guertel 18-20
1090 Wien
E-Mail: konrad.hoetzenecker@meduniwien.ac.at

Priv.-Doz. Dr. med. Alexander Karl

Urologische Klinik und Poliklinik
LMU Klinikum der Universität,
Campus Großhadern
Marchioninstr. 15
81377 München
E-Mail: Alexander.Karl@med.uni-muenchen.de

Professor Dr. Walter Klepetko

Abteilung für Thoraxchirurgie
Medizinische Universität Wien,
Allgemeines Krankenhaus der Stadt Wien
Waehringer Guertel 18-20
1090 Wien
E-Mail: walter.klepetko@meduniwien.ac.at

Priv.-Doz. Dr. med. Hilmar Kühn

Institut für Diagnostische und Interventionelle
Radiologie und Neuroradiologie
Universitätsklinikum Essen
Hufelandstraße 55
45147 Essen
E-Mail: Hilmar.Kuehl@uk-essen.de

Ass.-Prof. György Lang

Abteilung für Thoraxchirurgie
Medizinische Universität Wien,
Allgemeines Krankenhaus der Stadt Wien
Währinger Guertel 18-20
1090 Wien
E-Mail: gyorgy.lang@meduniwien.ac.at

Priv.-Doz. Dr. Stefan Limmer

Klinik für Allgemeine, Viszerale, Thorax- und
Gefäßchirurgie
Missionsärztliche Klinik
Salvatorstr. 7
97074 Würzburg
E-Mail: stefan.limmer@missioklinik.de

Dr. med. Martin Mohr, MSc.

Klinik für Dermatologie, Allergologie und
Venerologie
Universitätsklinikum Schleswig Holstein,
Campus Lübeck
Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck
E-Mail: martin.mohr@uk-sh.de

Priv.-Doz. Dr. med. Alexander Roosen

Urologische Klinik und Poliklinik
LMU Klinikum der Universität, Großhadern
Marchioninstr. 15
81377 München
E-Mail: Alexander.Roosen@med.uni-muenchen.de

Priv.-Doz. Dr. med. Michael Staehler

Urologische Klinik und Poliklinik
LMU Klinikum der Universität, Großhadern
Marchioninstr. 15
81377 München
E-Mail: michael.staehler@med.uni-muenchen.de

M. sc. Sarah Strohkamp

Sektion für Translationale Onkologie &
Biobanking, Klinik für Allgemeine Chirurgie
Universitätsklinikum Schleswig Holstein,
Campus Lübeck
Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck
E-Mail: sarah.strohkamp@googlemail.com

Priv.-Doz. Dr. med. Patrick Terheyden

Klinik für Dermatologie, Allergologie und
Venerologie
Universitätsklinikum Schleswig Holstein,
Campus Lübeck
Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck
E-Mail: patrick.terheyden@uksh.de

Dr. med. Sabrina Heinrichs

Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde
Universitätsklinikum Schleswig Holstein,
Campus Lübeck
Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck
E-Mail: sabrina.heinrichs@uksh.de

Professor Dr. Barbara Wollenberg

Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde
Universitätsklinikum Schleswig Holstein,
Campus Lübeck
Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck
E-Mail: barbara.wollenberg@uksh.de

Priv.-Doz. Dr. med. Armin Steffen

Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde
Universitätsklinikum Schleswig Holstein,
Campus Lübeck
Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck
E-Mail: armin.steffen@uksh.de

Einführung

S. Limmer

- 1.1 Hintergrund – 2
- 1.2 Operationskriterien – 4
- Literaturverzeichnis – 4

Die Lungenmetastase als eigenständige Entität existiert nicht. Diese Begrifflichkeit ist weder semantisch noch fachlich korrekt. Vielmehr muss man differenziert von einer pulmonalen Absiedelung eines konkreten – meist extrapulmonalen – Primärtumors sprechen. Der Begriff Lungenmetastase wird sowohl im klinischen Alltag als auch oft im wissenschaftlichen Bereich als Synonym benutzt, ohne dass eine zu Grunde liegende elementare histopathologische Differenzierung vorgenommen wird. Diese Differenzierung aber entscheidet über die weitere Therapie und die Prognose des Patienten.

Die Lunge ist neben der Leber das zweite gewichtige Filterorgan für Malignome des Körpers jedweder pathologischer Herkunft. Aufgrund der exzellenten arterio-venösen und lymphatischen Gefäßversorgung stellt die Lunge ein zentrales Zielorgan für die Metastasierung extrapulmonaler Tumoren dar. Insbesondere Tumoren der oberen Körperhälfte mit direktem venösem Abfluss in die Vena cava superior wie das Mammakarzinom, das Schilddrüsenkarzinom oder Tumoren des Oropharyngealbereiches sind prädestiniert für eine primäre Lungenmetastasierung. Aber auch Tumoren wie das Nierenzellkarzinom oder das tiefe Rektumkarzinom, die nicht den portalvenösen Abfluss nutzen und somit den First-Pass-Effekt der Leber umgehen, metastasieren bevorzugt in die Lunge. Diese Heterogenität der Primärtumoren mit ihrer jeweils variablen Tumorbiologie macht eine starr schematische, standardisierte Therapie der »Lungenmetastase« sowie eine prognostische Einschätzung unmöglich.

Es herrscht weiterhin eine relative Unsicherheit und zudem auch nicht immer ein interdisziplinärer Konsens über die Wertigkeit einer pulmonalen Metastasektomie. Sollen nur bestimmte Patienten operiert werden? Und bei welchen Metastasen ist die Resektion eine sinnvolle therapeutische Option? Diese Fragen gilt es durch weitere Grundlagenforschung und prospektive Studien zu beantworten.

Ziel dieses Buches ist es, dem geeigneten Leser einen klinischen Leitfaden an die Hand zu geben, der den aktuellen Wissensstand der Lungenmetastasentherapie zusammenfasst und es dem Arzt ermöglicht, jeden Patienten einer für ihn adäquaten, Tumorgerechten und Stadien adaptierten Behandlung zuzuführen.

1.1 Hintergrund

In den vergangenen 100 Jahren hat die Indikationsstellung zur Metastasenentfernung einen Paradigmenwechsel erfahren. Die frühesten Berichte über eine erfolgreiche Entfernung von Lungengewebe stammen aus dem Jahr 1882 von Weinlechner aus Wien (Weinlechner 1882). Diese Berichte betreffen jedoch keine Lungenmetastasenresektion im eigentlichen Sinne, vielmehr handelte es sich um Entfernung von per continuitatem infiltriertem Lungengewebe eines Sarkomes der Thoraxwand. Im Jahre 1926 berichtete Divis erstmals über eine atypische Resektion einer Lungenmetastase eines primären Spindelzellsarkoms im rechten Unterlappen (Divis 1927). Ein Jahr später führte Tudor Edwards eine sublobäre Resektion einer Sarkometastase durch, 6 Jahre nach einer primären Oberschenkelamputation im Royal Brompton Hospital, London (Edwards 1934). Der gebürtige Breslauer Franz Torek, 1871 nach New York emigriert, veröffentlichte 1930 eine Serie über resezierte Lungenmetastasen eines Uteruskarzinoms (Torek 1930). Als Erstbeschreiber in der Literatur gelten jedoch Barney u. Churchill (1939), die als erste die Entfernung einer Lungenmetastase eines Nierenzellkarzinoms mittels Lobektomie beschrieben. Wenige Jahre später wurde die erste Resektion einer Lungenmetastase eines primären kolorektalen Karzinoms durch Blalock durchgeführt (Blalock 1944), 4 Jahre nach einer initialen Kolonresektion.

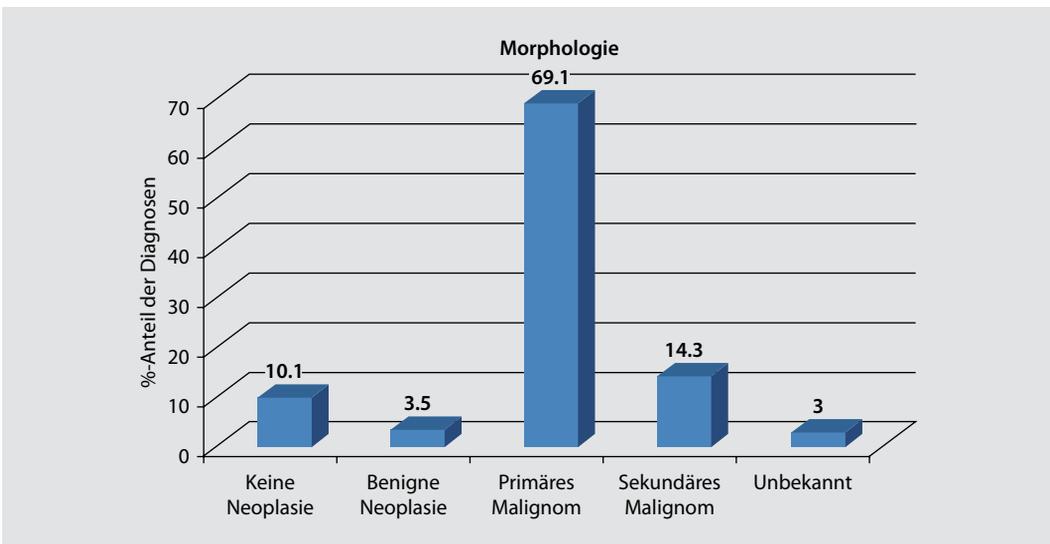
Seit Ende des 2. Weltkriegs bis Mitte der 60er-Jahre wurde die pulmonale Metastasektomie nur bei sehr sorgfältig ausgewählten Patienten durchgeführt. Die geltenden Einschlusskriterien waren damals eine solitäre Metastase in Verbindung mit einem langen tumorfreien Intervall (McCormack 1990). Mit dem Einzug der Chemotherapie Ende der 60er-Jahre konnte dieses neue Therapieinstrument auch für Patienten mit multiplen Metastasen genutzt werden. Die chirurgischen Indikationen wurden erweitert und nunmehr auch multiple Lungenmetastasen operiert. Seit dieser Zeit wurden Lungenabsiedelungen jedweder histopathologischer Abstammung reseziert und die Ergebnisse der Resektionen auch zahlreich publiziert (■ Tab. 1.1).

Obwohl ein möglicher Überlebensvorteil der pulmonalen Metastasektomie innerhalb des gesamt-

■ **Tab. 1.1** Ausgewählte Studien mit resezierten Lungenmetastasen (nur R0).

Autor	Jahr	Patienten (n)	Tumorentität	5-Jahres-Überleben (%)	med. Überleben (Monate)
Yedibela et al.	2006	153	Kolorektales Karzinom	37,0	39,0
Diemel et al.	2009	93	Osteosarkom	49,7	ND
Schuhan et al.	2011	27	Malignes Melanom	35,1	20,5
Piltz et al.	2002	105	Nierenzellkarzinom	40,0	43,0
Welter et al.	2008	47	Mammakarzinom	36,0	32,0
Mizuno et al.	2012	52	Sarkom	50,9	33,0
Shiono et al.	2009	114	HNO Tumoren	26,5	26,0

ND = nicht dokumentiert



■ **Abb. 1.1** Indikationen zur thoraxchirurgischen Resektion in Europa im Jahre 2009. Der Anteil der resezierten Lungenmetastasen liegt dabei bei 14,3 %. Adaptiert nach ESTS Jahresbericht, ESTS Database 2012

ten Behandlungsspektrums nie durch eine prospektiv-randomisierte Studie bewiesen wurde (Treasure et al. 2009), ist die chirurgische Behandlung von Lungenmetastasen heutzutage ein weltweit akzeptiertes Vorgehen. Die europäische Gesellschaft für Thoraxchirurgie (ESTS) verzeichnete für das Jahr 2011 insgesamt 4.989 Operationen wegen einer pulmonalen Metastase, entsprechend 14,3 % aller resezierenden Lungeneingriffe (■ Abb. 1.1). In der Datenbank der ESTS sind Patientenangaben von

211 überwiegend rein thoraxchirurgischen Kliniken zusammengefasst (ESTS Database 2012). Laut dem statistischen Bundesamt wurden in Deutschland 2009 insgesamt 137.937 Patienten aufgrund einer Lungenneoplasie operiert. Legt man den prozentualen Anteil der Lungenmetastasenresektionen der ESTS zu Grunde, so ergeben sich für Deutschland rund 20.000 Lungenmetastasenresektionen im Jahr 2009 (Statistisches Bundesamt 2011).

1.2 Operationskriterien

Es existieren zahlreiche Leitlinien der jeweiligen Malignome, in denen die metastasierte Situation betrachtet wird. Generelle Empfehlungen von Expertengruppen für die Resektionskriterien von Lungenmetastasen werden aber nur in Ausnahmefällen wie beispielsweise dem National Comprehensive Cancer Network (NCCN), den S3-Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft (kolorektales Karzinom) oder dem C.O.S.S. (Osteosarkom) erteilt (► www.nccn.org; Kager et al. 2003). In weitgehender Übereinstimmung mit anderen europäischen Fachgesellschaften der Thoraxchirurgie haben sich in Deutschland im klinischen Alltag jedoch folgende modifizierte Thomford-Kriterien etabliert, die Patienten mit Lungenmetastasen bezüglich einer Operation erfüllen sollten (Thomford et al. 1965):

- Technische Resektabilität aller Lungenmetastasen gegeben
- Ausreichende postoperative kardio-pulmonale Restfunktion
- Primärtumor R0 reseziert oder unter lokaler Kontrolle
- Abwesenheit extrapulmonaler Tumormanifestation, mit Ausnahme von lokal therapierbaren Lebermetastasen bei kolorektalem Karzinom
- Fehlen von therapeutischen Alternativen
- Die Therapiestrategie ist im interdisziplinären Konsens erfolgt

Literaturverzeichnis

AWMF (2013) Leitlinienprogramm Onkologie, S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, ► <http://www.awmf.org/leitlinien/leitlinienprogramme/ol-programm.html>

Barney JD, Churchill EJ (1939) Adenocarcinoma of the kidney with metastasis to the lung. *J Urol* 42:269–276

Blalock A (1944) Recent advances in surgery. *N Engl J Med* 231:261–267

Diemel KD, Klippe HJ, Branscheid D (2009) Pulmonary metastasectomy for osteosarcoma: is it justified? *Recent Results Cancer Res* 179:183–208

Divis G (1927) Ein Beitrag zur operativen Behandlung von Lungengeschwülsten. *Acta Chir Scand* 62:329–341

Edwards AT (1934) Malignant disease of the lung. *J Thorac Surg* 4:107–124

ESTS Database Jahresbericht (2012) available on ► www.ests.org

Kager L, Zoubek A, Potechger U, Kastner U, Flege S et al (2003) Primary metastatic osteosarcoma: presentation and outcome of patients treated on neoadjuvant Co-operative Osteosarcoma Study Group protocols. *J Clin Oncol* 21:2011–2018

McCormack PM (1990) Surgical resection of pulmonary metastases. *Seminars in Surgical Oncology* 6(5):297–302

Mizuno T, Taniguchi T, Ishikawa Y, Kawaguchi K, Fukui T et al (2013) Pulmonary metastasectomy for osteogenic and soft tissue sarcoma: who really benefits from surgical treatment? *Eur J Cardiothorac Surg* 43(4):795–799. Epub 2012 Jul 24

Piltz S, Meimarakis G, Wichmann MW, Hatz R, Schildberg FW, Fuerst H (2002) Long-term results after pulmonary resection of renal cell carcinoma metastases. *Ann Thorac Surg* 73(4):1082–1087

Schuhan C, Muley T, Dienemann H, Pfannschmidt J (2011) Survival after pulmonary metastasectomy in patients with malignant melanoma. *Thorac Cardiovasc Surg* 59(3):158–162

Shiono S, Kawamura M, Sato T, Okumura S, Nakajima J et al (2009) Metastatic Lung Tumor Study Group of Japan. Pulmonary metastasectomy for pulmonary metastases of head and neck squamous cell carcinomas. *Ann Thorac Surg* 88(3):856–860

Statistisches Bundesamt, Statistisches Jahrbuch 2011. ► www.destatis.de

Thomford NR, Woolner LB, Clagett OT (1965) The surgical treatment of metastatic tumors in the lungs. *J Thorac Cardiovasc Surg* 49:357–363

Torek F (1930) Removal of metastatic carcinoma of the lung and mediastinum. *Arch Surg* 21:1416–1424

Treasure T, Fallowfield L, Farewell V, Ferry D, Lees B, et al (2009) Pulmonary Metastasectomy in Colorectal Cancer (PulMiCC) trial development group. Pulmonary metastasectomy in colorectal cancer: time for a trial. *Eur J Surg Oncol* 35(7):686–689

Weinlechner P (1882) Tumoren an der Brust und deren Behandlung (Resektion der Rippen, Eröffnung der Brusthöhle, partielle Entfernung der Lunge). *Wien med Wochenschr* 20:590–592; 21:624–628

Welter S, Jacobs J, Krбек T, Tötsch M, Stamatis G (2008) Pulmonary metastases of breast cancer. When is resection indicated? *Eur J Cardiothorac Surg* 34(6):1228–1234

Yedibela S, Klein P, Feuchter K, Hoffmann M, Meyer T et al (2006) Surgical management of pulmonary metastases from colorectal cancer in 153 patients. *Ann Surg Oncol* 13(11):1538–1544

Epidemiologie, Genese und Metastasierung von Lungenmetastasen

S. Strohkamp, T. Gemoll, J. K. Habermann, S. Limmer

- 2.1 Epidemiologie und Pathogenese der pulmonalen Metastasierung – 6**
- 2.1.1 Epidemiologie – 6
- 2.1.2 Pathogenese der pulmonalen Fernmetastasierung von soliden Tumoren – 6

- Literatur – 10**

2.1 Epidemiologie und Pathogenese der pulmonalen Metastasierung

Die Malignität eines soliden Tumors wird neben dem Ausmaß der lokalen Infiltration durch die Fähigkeit zur Fernmetastasierung definiert. Hierbei ist das Auftreten maligner Tumorherde fernab des Primärtumors in der Regel mit einem fortgeschrittenen Tumorleiden und einer schlechteren Prognose des Patienten assoziiert (Stegg 2006; Valastyan u. Weinberg 2011).

Die Lunge stellt neben der Leber das häufigste Metastasierungsorgan für Malignome dar. Somit nehmen pulmonale Metastasen von primär extrathorakalen Tumoren eine große Bedeutung für den Krankheitsverlauf und die klinische Diagnostik ein. Bei nahezu jedem Karzinom ist die Abwanderung von Tumorzellen aus dem Primärtumor in die Lunge möglich. Dennoch erfolgt die Entstehung von sekundären, pulmonalen Neoplasien nicht nach dem Zufallsprinzip, sondern wird sowohl durch tumorspezifische Faktoren und organotrope Eigenschaften des Primärtumors als auch durch die einzigartige Beschaffenheit der Lunge determiniert. Als venöser Filter mit einem dicht verzweigten, membranreichen Kapillarplexus ist die Lunge ein sehr empfängliches Organ für zirkulierende Tumorzellen und zur Tumorembolisation prädestiniert (Dail 2008; Irmisch u. Huelsken 2013).

Da die Lungenfiliae zum Zeitpunkt ihrer Entdeckung meist mit fehlenden klinischen Symptomen einhergehen, werden pulmonale Absiedelungen häufig im Rahmen der Nachsorge oder als Zufallsbefund diagnostiziert. Lediglich 10–20 % der Lungenmetastasen werden aufgrund von Symptomen, beispielsweise Husten, Dyspnoe oder Hämoptysen, entdeckt. Im Allgemeinen gelten metastatische Neoplasien noch vor einem primär pulmonalen Karzinom als die häufigste maligne Tumorform der Lunge (Dail 2008).

2.1.1 Epidemiologie

Aus epidemiologischer Sicht ist die Lunge eines der am häufigsten von Metastasierungen durch epitheliale sowie nichtepitheliale Primärtumore betroffenen Organe. Durchschnittlich entwickeln

sich bei 25–30 % aller Patienten mit einem diagnostizierten, extrapulmonalen Tumor im Verlauf der Erkrankung Lungenfiliae (Davidson et al. 2001). In Abhängigkeit von der Entität des primären Malignoms treten Metastasierungen in die Lunge mit unterschiedlichen Häufigkeiten auf (■ Tab. 2.1). Osteo- beziehungsweise Weichgewebssarkome, Melanome, Karzinome der Hoden, der Mamma, der Nierenzellen, der Prostata, des Kolorektums, des Magens sowie der Bauchspeicheldrüse neigen im Besonderen zu pulmonalen Absiedelungen, aber auch bei Karzinomen der Leber, der Schilddrüse, der Nebennieren, des Uterus und der Ovarien werden sehr oft Lungenmetastasierungen beobachtet (Davidson et al. 2001; Abecasis et al. 1999; Weiss 2008). Mit Adenokarzinomen assoziierte Lungenfiliae treten im Vergleich zu anderen extrathorakalen, soliden Tumoren weitaus häufiger auf (Dail 2008).

Wiederum 15–25 % der Betroffenen mit Lungenmetastasen weisen diese sekundären Neoplasien ausschließlich und meist als multipel vorkommende Rundherde in der Lunge auf (isolierte Lungenmetastasierung). Hierzu zählen vorrangig Patienten mit einem Sarkom, Nierenzellkarzinom oder oropharyngealen Malignom. Im Gegensatz dazu metastasieren insbesondere Tumore der Mamma, der Melanozyten und des Kolorektums häufig sowohl in die Lunge als auch zusätzlich in weitere Organe (Davidson et al. 2001).

2.1.2 Pathogenese der pulmonalen Fernmetastasierung von soliden Tumoren

Sowohl das betroffene Zielorgan als auch die Dormanzperiode, Neovaskulierung und das Ausmaß der metastatischen Streuung werden durch verschiedene Faktoren der Tumorzellen, wie beispielsweise Ursprung, Zirkulationsmuster und intrinsische Eigenschaften, determiniert. Damit sind alle Vorgänge des Metastasierungsprozesses nicht zufällig, sondern hoch spezifisch (Valastyan u. Weinberg 2011; Irmisch u. Huelsken 2013).

Metastatische Kaskade

In die Pathogenese der Metastasierung sind eine Vielzahl komplexer, molekularer Mechanismen