

A. Marra¹
L. Hillejan¹
C. Pöttgen²
G. Zaboura¹
S. Fechner¹
D. Greschuchna¹
G. Stamatis¹

Bedeutung der pulmonalen Lymphknotenmetastasierung bei lokal fortgeschrittenen, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen

Significance of Pulmonary Lymph Node Metastases in Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer

Zusammenfassung

Hintergrund: Das lokal fortgeschrittene (T3–4) nicht-kleinzellige Bronchialkarzinom mit pulmonalen Lymphknotenmetastasen (N1) beinhaltet unterschiedliche Tumormanifestationen, die verschiedenen lymphatischen Metastasierungsmustern und möglicherweise Prognosen entsprechen. **Patienten und Methode:** Retrospektiv wurden die Krankenblätter und Verlaufsunterlagen der 181 Patienten mit pathologischem Tumorstadium IIIA-pT3N1 und IIIB-pT4N1 erfasst, die im Zeitraum 1990–1995 operiert wurden. Der Altersmedian betrug 62 Jahre (Bereich: 34–80 Jahre). **Ergebnisse:** Nach 188 resektiven Eingriffen betrug die 30-Tage-Letalität 3,7%. Die folgende Analyse betrifft die 181 überlebenden Patienten, wobei 110 (60,8%) Pneumonektomien und 71 (39,2%) Lobektomien/Bilobektomien durchgeführt wurden. Das pathologische Stadium nach der UICC-Klassifikation 1997 lautete T3N1 in 128 (70,7%) und T4N1 in 53 (29,3%). Ein metastatischer Befall der hilären, interlobären und lobären Lymphknoten wurde in 44 (24,3%), 17 (9,4%) bzw. 27 (14,9%) Patienten nachgewiesen, eine direkte Lymphknoteninfiltration in 93 Patienten (51,4%). Die 3-, 5- und 10-Jahres-Überlebensraten nach Kaplan-Meier betrugen für N1 hilär 23%, 13% und 8%, für N1 interlobär 18%, 6% und 0%, für N1 lobär 48%, 37% und 22%, und für N1 direkt 32%, 27% und 21%. Der Befall der hilären Lymphknoten korrelierte mit einer eindeutig ungünstigeren Prognose ($p = .0366$). **Schlussfolgerungen:** Die metastatische Absiedlung in hiläre Lymphknoten bei lokal fortgeschrittenem

Abstract

Background. The locally advanced (T3–4) non-small cell lung cancer with pulmonary lymph node metastases (N1) is a mixture of different subgroups of disease with varying pattern of tumor extension and long-term survival rates. **Patients and methods:** We retrospectively reviewed hospital records and follow-up data of 181 patients operated on between 1990 and 1995 with pathological stage IIIA-pT3N1 and IIIB-pT4N1. Median age was 62 years (range 34–80). **Results:** The operative mortality was 3.7%. The analysis was carried out on the 181 hospital survivors. The operative procedure was a pneumonectomy in 110 cases (60.8%) and a lobectomy/bilobectomy in 71 (39.26%). The pathological stage according to the UICC TNM-Classification of 1997 was T3N1 in 128 (70.7%) and T4N1 in 53 (29.3%). We observed a metastatic involvement of the hilar, interlobar and lobar lymph nodes in 44 (24.3%), 17 (9.4%), and 27 (14.9%) patients, respectively, whereas a direct infiltration in 93 patients (51.4%). The actuarial overall 3-, 5- and 10-year survival rates for N1 hilar was 23%, 13% and 8%, for N1 interlobar was 18%, 6% and 0%, for N1 lobar was 48%, 37% and 22%, and for N1 direct was 32%, 27% and 21%, respectively. The involvement of hilar lymph nodes correlates with a worse prognosis ($p = .0366$). **Conclusions:** Metastases to the hilar lymph nodes in locally advanced NSCLC can be considered an initial N2-disease and should be treated correspondingly. Lymph node involvement by direct invasion is associated with a relatively more favourable prognosis for the patients.

Institutsangaben

¹Abteilung für Thoraxchirurgie und thorakale Endoskopie (Chefarzt: PD Dr. med. G. Stamatis), Ruhrlandklinik, Essen
²Strahlenklinik, Westdeutsches Tumorzentrum, Universitätsklinikum Essen (Chefarzt Prof. Dr. med. M. Stuschke), Essen

Widmung

Diese Studie wurde der Ruhrlandklinik zu ihrem 100-jährigen Jubiläum gewidmet.

Danksagung

Die Autoren bedanken sich bei Frau Barbara Daut für ihre wertvolle Mitarbeit in der Sammlung und Bearbeitung der Patientendaten.

Korrespondenzadresse

Dr. med. A. Marra · Abteilung für Thoraxchirurgie und thorakale Endoskopie, Ruhrlandklinik · Tüschener Weg 40 · 45239 Essen

Bibliografie

Pneumologie 2002; 56: 773–780 © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0934-8387

NSCLC kann prognostisch als initiale N2-Erkrankung betrachtet werden und erfordert eine entsprechende Behandlung. Die direkte Infiltration der pulmonalen Lymphknoten erscheint prognostisch weniger ungünstig für die betroffenen Patienten.

Einleitung

Die 1998 veröffentlichte PORT-Meta-Analyse aus neun randomisierten Studien zeigte keinen positiven Effekt der postoperativen Strahlentherapie auf die Prognose bei radikal operiertem nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC, non-small cell lung cancer) im Stadium I–IIIA [1]. Seitdem ergibt sich eine hohe Priorität, die Ausbreitungsmechanismen von Tumoren näher zu definieren, die nach dem klinisch-pathologischen Staging die anatomische Grenze der pleuralen Umschlagsfalte noch nicht überschritten haben. Diesbezüglich ist die Bedeutung der pulmonalen (N1) Lymphknotenmetastasierung bei lokal fortgeschrittenem (T3–4) NSCLC noch abklärungsbedürftig, ebenso die Effektivität der aktuellen therapeutischen Konzepte, die sich auf rein lokale Maßnahmen – d.h. Chirurgie und eventuelle Strahlentherapie – stützen.

Der Befall der pulmonalen Lymphknoten korreliert mit einer ungünstigeren Langzeitprognose im Vergleich mit der N0-Erkrankung, unabhängig von der pT-Klassifikation: die 5-Jahre-Überlebensrate sämtlicher N1-Patienten beträgt 40% versus 60% bei N0-Patienten [2]. Betrachtet nach Subgruppen, haben Patienten im Stadium IIA pT1N1 eine 5-Jahre-Überlebenschance von 55%, Patienten im Stadium IIB pT2N1 von 39%, Patienten im Stadium IIIA pT3N1 von 25% und Patienten im Stadium IIIB pT4N1 von etwa 8% [2].

Ziel unserer Studie ist die Evaluation des prognostischen Gewichtes der N1-Metastasierung für Patienten mit lokal fortgeschrittenem (pT3–4) nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom, sowie die kritische Analyse der bisherigen Therapieergebnisse.

Patienten und Methodik

Im Zeitraum 1990–1995 wurden 1954 konsekutive Patienten an der Abteilung für Thoraxchirurgie und thorakale Endoskopie der Ruhrlandklinik, Essen einem resektiven Eingriff wegen NSCLC unterzogen. Bei 549 Patienten (28%) wurde der Befall ipsilateraler pulmonaler Lymphknoten (pN1) nachgewiesen. In 188 Fällen (33%) handelte es sich um einen lokal fortgeschrittenen (pT3–4) Tumor. In dieser Gruppe betrug die 30-Tage-Letalität 3,7% (7 Patienten). Die folgende Analyse betrifft die 181 überlebenden Patienten. Der Altersmedian war 62,0 Jahre (Range: 34–80 Jahre). Das männliche Geschlecht überwog mit 86%. 22% der Karzinome wurde als Zufallsbefund bei röntgenologischen Routineuntersuchungen festgestellt; in den meisten Fällen (78%) waren tumorbedingte Symptome wegweisend (Änderung des Hustens in 29%, Hämoptysen in 16%, thorakaler Schmerz in 11%, andere Beschwerden wie akuter Bronchialinfekt in 22%). Der Median der Beschwerdedauer betrug 13 Monate ($\pm 14,8$ SD). Zur Bestimmung der prognostischen und funktionellen Operabilität wur-

den alle Patienten einem umfangreichen Staging mit Röntgen-Thorax, CT-Thorax, CT-Abdomen und/oder Abdomen-Sonographie, Knochenszintigraphie, Bronchoskopie und Mediastinoskopie, sowie kardiopulmonalen Funktionsuntersuchungen unterzogen. Die klinischen Eigenschaften der 181 Patienten sind in der Tab. 1 verzeichnet.

Der chirurgische Eingriff schloss in allen Fällen die anatomische Resektion des betroffenen Lappens bzw. der betroffenen Lunge und eine systematische Lymphadenektomie (Interlobium, Hilus, oberes und unteres mediastinales Kompartiment sowie Bifurkation) ein. Die Indikation zur primären Pneumonektomie wurde bei zentralem Tumor oder interlobärem/hilärem kapselüber-

Tab. 1 Klinische Eigenschaften von 181 Patienten mit pT3–4 N1 NSCLC

	Nr.	%
Alter, Jahre		
median	62,0	
Range	34–80	
Geschlecht		
männlich/weiblich	156/25	86/14
Symptome		
asymptomatisch	40	22
Husten	53	29
Hämoptysen	28	16
thorakaler Schmerz	20	11
andere	40	22
Lappen		
OL re	51	28
ML re	5	3
UL re	29	16
OL li	65	36
UL li	31	17
Lage		
zentral	148	82
peripher	33	18
Klinisches Stadium (UICC TNM Staging System 1997)		
I	69	38
II	60	33
III	43	24
IV	2	1
nicht verfügbare Daten	7	4
Karnofsky Index		
100%	20	11
90–80%	124	69
≤70%	27	15
nicht verfügbare Daten	10	5
FEV1		
>2,0 L	103	57
1,5–2,0 L	57	32
<1,5 L	13	7
nicht verfügbare Daten	8	4
FEV1 % Soll		
>70%	75	41
50–70%	77	43
<50%	21	12
nicht verfügbare Daten	8	4

schreitenden Lymphknotenbefall und/oder peribronchialer lymphangischer Tumorausbreitung in der Schnellschnittdiagnostik gestellt. Der postoperative histopathologische Befund einer unvollständigen Resektion nach Lobektomie – d.h. kapselüberschreitende Lymphknotenmetastasen, endo- bzw. peribronchiales Tumorwachstum am Absetzungsrand – führte, wenn funktionell zumutbar, zu einer Restpneumonektomie. Unsere Operationsindikationen für eine Restpneumonektomie wurden bereits publiziert [3].

Tab. 2 sind die Verteilung der chirurgischen Eingriffe sowie die pathologischen Ergebnisse zu entnehmen. Die Tab. 3 enthält eine Auflistung der postoperativen Komplikationen.

Primärtumor

Der Tumor wurde nach der WHO International Histological Classification of Tumours [4] als Plattenepithelkarzinom in 120 Fällen (66,3%) klassifiziert, als Adenokarzinom in 42 (23,2%; einschließlich ein bronchiolo-alveoläres Karzinom), als großzelliges Karzinom in 10 (5,5%), als adenosquamöses Karzinom in 7 (3,9%), und als Karzinosarkom in 2 (1,1%). Bezüglich der T-Klassifikation nach dem neuen UICC International System for Staging Lung Cancer [2], wurden 128 Karzinome (70,7%) als T3 und 53 (29,3%) als T4 eingestuft.

Lymphknotenmetastasen

Wir analysierten die pathologischen Befunde bezüglich der anatomischen Lage der Lymphknotenmetastasen nach der neuen Regional Lymph Node Classification for Lung Cancer Staging [5]. 44 Patienten (24,3%) hatten Metastasen in den hilären Lymphknoten (N1h, Station #10) als höchstes Niveau, 17 (9,4%) in den interlobären Lymphknoten (N1i, Station #11), 27 (14,9%) in den lobären Lymphknoten (N1p, Stationen #12, 13 und 14), und bei 93 Patienten ging der Lymphknotenbefall von einer direkten Infiltration durch den Primärtumor (N1d) aus. Lymphknotenmetastasen in mehreren Stationen wurden in 49 Fällen (27,1%) nachgewiesen.

Eine adjuvante Bestrahlung wurde in 118 Fällen (69,4%) bei pN1h-Erkrankung nach Lobektomie oder bei R1/2-Resektion veranlasst; der Gesamtdosismedian betrug 55 Gy. Zwei Patienten (1,2%) wurden einer adjuvanten Chemo-Strahlentherapie unterzogen. Metastasen in den interlobären bzw. lobären Lymphknoten sowie die direkte Lymphknoteninfiltration stellten keine Indikation zu einer adjuvanten Behandlung dar. Eine R0-Pneumonektomie wurde bei Befall der hilären Station als kurativ betrachtet.

Die mediane Follow-up-Zeit betrug 19 Monate (Range: 1 – 133 Monate). Zwei Patienten konnten wegen eines Wohnortwechsels nicht nachverfolgt werden.

Statistische Analyse

Das Tumorrezidiv wurde je nach anatomischer Lage als lokoregionäres Rezidiv oder Fernmetastasierung klassifiziert. Unter lokoregionärem Rezidiv (LRR) versteht man jedes erneute Tumorgeschehen innerhalb der Grenzen des ipsilateralen Thorax, des Mediastinum oder der ipsilateralen supraklavikulären Lymphknotenstation. Jedes andere Rezidiv wird als Fernmetastasierung

Tab. 2 Chirurgische Ergebnisse nach 181 Lungenresektionen wegen pT3–4 N1 NSCLC

	Nr.	%
chirurgischer Eingriff		
Pneumonektomie	103	56,9
Manschettenpneumonektomie	8	4,4
Bilobektomie	8	4,4
Lobektomie	46	25,4
Manschettenlobektomie	16	8,8
R-Status		
R0	100	55,2
R1	60	33,1
R2	21	11,6
Histologie		
Plattenepithelkarzinom	120	66,3
Adenokarzinom	42	23,2
großzelliges Karzinom	10	5,5
adenosquamöses Karzinom	7	3,9
anderer Typ	2	1,1
pT-Klassifikation		
T3	128	70,7
T4	53	29,3
pN-Klassifikation*		
N1h	44	24,3
N1i	17	9,4
N1p	27	14,9
N1d	93	51,4
adjuvante Therapie		
keine	61	33,7
Radiotherapie	118	65,2
Chemo-Radiotherapie	2	1,1

* N1h, hiläre Lymphknotenmetastasen (Station #10); N1i, interlobäre Lymphknotenmetastasen (Station #11); N1p, periphere, intralobäre Lymphknotenmetastasen (Station #12, 13 und 14); N1d, direkte Infiltration der Lymphknoten (jeder Station).

Tab. 3 Chirurgische Komplikationen nach 181 Thorakotomien

	Nr.	%
schwergradige Komplikationen		
bronchopleurale Fistel/Empyem	6	3,3
Pneumonie	5	2,8
Herzinsuffizienz/-infarkt	5	2,8
Re-Thorakotomie wegen Nachblutung	5	2,8
respiratorische Insuffizienz/ARDS	2	1,1
andere	3	1,7
leichtgradige Komplikationen		
Arrhythmia	57	31,5
persistierende pleuroparenchymale Fistel	17	9,4
Pleuraerguss	1	0,6
Wundinfekt	5	2,8
andere	23	12,7

(M) betrachtet. Die Todesursache wurde als tumorbedingt, nicht tumorbedingt oder unbekannt registriert. Wir verglichen die prognostischen Gruppen mittels Kreuztabellen mit dem χ^2 -Test nach Pearson. Die Überlebensraten wurden mit der Methode nach Kaplan-Meier kalkuliert [6] und mit dem log-rank-Test verglichen [7,8]. Die statistische Analyse wurde mit einem Software-Paket (Statistical Program for the Social Sciences, release 10.0.7, 2000; SPSS Inc., Chicago) durchgeführt. Die statistische Relevanz war durch einen p-Wert unter 0,05 definiert.

Ergebnisse

Die Lymphknotenmetastasierungsmuster beeinflussende Faktoren

Folgende klinisch-pathologische Faktoren wurden analysiert, um eine eventuelle Korrelation mit Niveau und Typ des Lymphknotenbefalles zu identifizieren: Typ des zur Diagnose führenden Symptoms (Zufallsbefund bei asymptomatischem Patient vs. Husten vs. Thoraxschmerz vs. Hämoptysen vs. andere), Dauer der Beschwerden (asymptomatisch vs. ≤ 12 Wochen vs. > 12 Wochen), Lage des Primärtumors (zentral vs. peripher), anatomische Seite (rechts vs. links) und Lappen (Oberlappen rechts vs. Mittellappen vs. Unterlappen rechts vs. Oberlappen links vs. Unterlappen links), pT-Klassifikation (pT3 vs. pT4), Tumorgröße ($< 3,0$ cm vs. $3,1 - 5,0$ cm vs. $5,1 - 7,0$ cm vs. $> 7,0$ cm), histologischer Typ (Plattenepithelkarzinom vs. Adenokarzinom vs. bronchioloalveoläres Karzinom vs. großzelliges Karzinom vs. gemischter Typ vs. andere), Grading (G1 vs. G2 vs. G4). Kein statistischer Unterschied bezüglich des Lymphknotenmetastasierungsmodus fand sich für Art und Dauer der Symptome ($p = .561$ bzw. $p = .215$), Seite ($p = .431$), Lappen ($p = .065$), pT-Klasse ($p = .281$), Tumorgröße ($p = .658$), histologischen Typ ($p = .711$) und Grading ($p = .289$). Dagegen unterschied sich Typ und Niveau des Lymphknotenbefalles grundsätzlich bei zentral wachsenden Tumoren gegenüber peripheren Karzinomen, mit einer größeren Neigung der ersten Gruppe sowohl in die hiläre Station zu metastasieren als auch per continuitatem benachbarte Lymphknoten zu infiltrieren ($p = .022$) (Abb. 1).

Globale Überlebensraten der T3–4 N1-Patienten

Für die 181 Patienten mit T3–4 N1 nicht-kleinzelligem Bronchiolalkarzinom betragen die 3-, 5- und 10-Jahre-Überlebensraten 31%, 23% bzw. 16%, mit einem Überlebenszeitmedian von 20 Monaten (Abb. 2–5).

Prognostische Faktoren für N1-Patienten

Mit dem Ziel, die die Prognose beeinflussenden Variablen zu identifizieren, wurden die Überlebenskurven nach Geschlecht, Karnofsky-Index, FEV₁ und FEV₁% Soll, Typ und Dauer der Symptome, klinischem Stadium, Tumorage, Seite und Lappen, operativem Eingriff, R-Status, pT-Klasse, Tumorgröße, Histologie, Grading, Typ von N1-Befall, Zahl der befallenen Stationen, Zahl der befallenen Lymphknoten, sowie adjuvanter Therapie verglichen. Hierbei ergab sich statistische Signifikanz bei der pT-Klassifikation ($p = .0064$), Typ des Eingriffes ($p = .0077$), FEV₁% des Sollwertes ($p = .0120$), R-Status ($p = .011$), Typ und Ebene des N1-Lymphknotenbefalles ($p = .0184$) sowie Grading ($p = .0352$) (Tab. 4). In der multivariaten Analyse erhielt nur die pT-Klasse ($p = .017$) ein bedeutsames relatives prognostisches Gewicht;

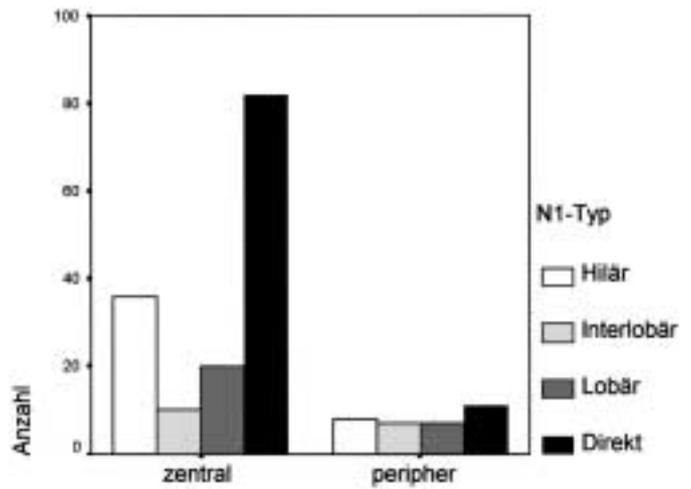


Abb. 1 Korrelation zwischen Lage des Primärtumors und Typ des Lymphknotenbefalles ($p = .022$).

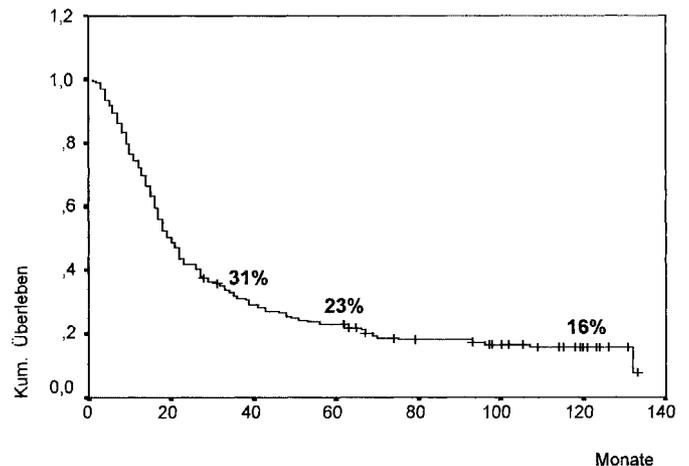


Abb. 2 Globale Überlebensraten nach Kaplan-Meier für 181 Patienten mit pT3–4 N1 NSCLC (1990–1995).

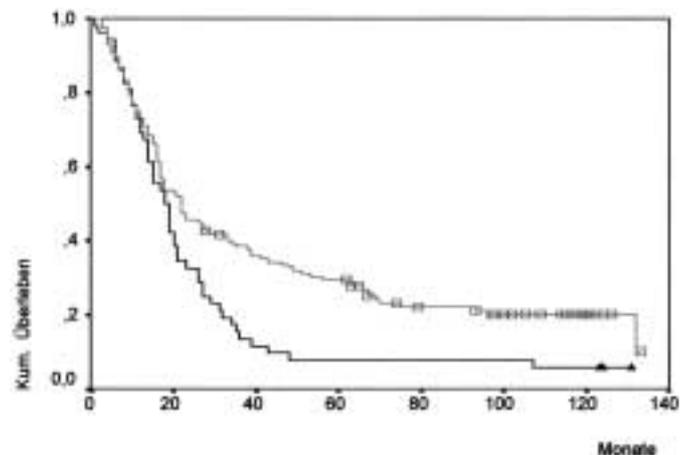


Abb. 3 Aktuarielle Überlebenskurven nach pT-Klassifikation: T3 (\square), $n = 128$, vs. T4 (\blacktriangle), $n = 53$ (log rank test, $p = .0064$).

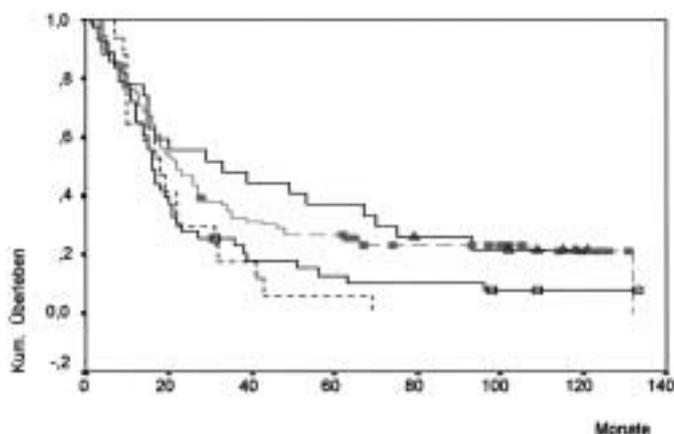


Abb. 4 Aktuarielle Überlebenskurven nach Typ bzw. Station des Lymphknotenbefalles: N1h (□), n = 44, vs. N1i (---), n = 17, vs. N1p (△), n = 27, vs. N1d (■), n = 93 (log rank test, p = .0366).

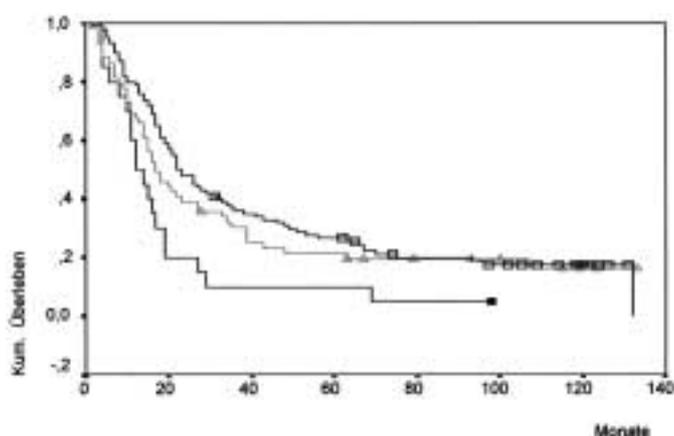


Abb. 5 Aktuarielle Überlebenskurven nach R-Status: R0 (□), n = 100, vs. R1 (△), n = 60, vs. R2 (■), n = 21 (log rank test, p = .0151).

Operationstyp (p = .055) und R-Status (p = .058) zeigten mehr als eine Tendenz, die Prognose als unabhängige Faktoren zu beeinflussen. Typ und Niveau des pulmonalen Lymphknotenbefalles korrelierten weniger streng mit der Prognose (p = .140).

Tumorrezidiv

Bei 111 (61,3%) der 181 Studienpatienten verfügen wir über detaillierte Informationen des Krankheitsverlaufs. In dieser Gruppe erlebten genau zwei Drittel der Fälle ein Tumorrezidiv, lokal und/oder metastatisch, während das restliche Drittel bis zum Zeitpunkt des Todes oder der letzten Nachsorgeuntersuchung tumorfrei blieb. Das Karzinomrezidiv trat lokoregionär in 20,7% der Fälle und als Fernmetastase in 45,9% auf. Die Verteilung der Tumorrezidive und der Fernmetastasen nach pT- und N1-Typ wird in den Tab. 5 u. 6 gezeigt.

Laut unserer Analyse beträgt das Risiko eines Karzinomrezidivs für Patienten mit pT3–4 N1 NSCLC 30% nach einem Jahr, 54% nach 2 Jahren, 61% nach 3 Jahren und 64% nach 5 Jahren.

Tab. 4 Univariate Analyse der klinisch-pathologischen prognostischen Faktoren

		5-Jr. ÜR (%)	p-Wert
pT-Klassifikation	T3	29	.0064
	T4	8	
Operation	Pneumonektomie	28	.0077
	Lobektomie/Bilobektomie	15	
FEV1 % Soll	> 70 %	23	.0120
	50 – 70 %	25	
	< 50 %	10	
R-Status	R0	27	.0151
	R1	21	
	R2	10	
Grading	G1	0	.0352
	G2	21	
	G3	31	
pN-Klassifikation	N1d	27	.0366
	N1p	37	
	N1i	6	
	N1h	13	
befallene Stationen	einzelne Station	26	.0556
	multiple Stationen	13	
adjuvante Therapie	keine	26	.1682
	Radiotherapie	21	
Dauer der Symptome	keine Symptome	28	.2311
	≤ 12 Wochen	17	
	> 12 Wochen	26	
befallene Lymphknoten	1	29	.2409
	2–5	19	
	> 5	26	
Histologie	Plattenepithel-Ca.	22	.3201
	Adeno-Ca.	24	
	großzelliges Ca.	30	
	adenosquamöses Ca.	14	
	andere Type	50	
Karnofsky Index	100 %	30	.4250
	90 – 80 %	22	
	≤ 70 %	22	
Symptome	keine	25	.4371
	Husten	21	
	thorakaler Schmerz	13	
	Hämoptyse	21	
FEV1	> 2,0 L	23	.5343
	1,5 – 2,0 L	19	
	< 1,5 L	31	
Tumoralage	peripher	24	.5879
	zentral	21	
Bluttransfusionen	keine	18	.6227
	Eigenblut	28	
	Fremdblut	22	
Seite	recht	24	.6239
	links	22	
Lappen	Oberlappen re.	29	.9379
	Mittellappen	20	
	Unterblassen re.	17	
	Unterblassen li.	19	

Tab. 5 Verteilung der Tumorrezidive nach pT-Klassifikation ($p = .012$) und Typ des Lymphknotenbefalles ($p = .008$) unter 111 Patienten mit pT3–4 N1 NSCLC

Erstereignis	pT-Klassifikation	
	pT3 Nr. = 79 (%)	pT4 Nr. = 32 (%)
kein Rezidiv	33 (41,8)	4 (12,5)
lokoregionär	14 (17,7)	9 (28,1)
Metastasen	32 (40,5)	19 (59,4)

Erstereignis	N1-Typ			
	hilär Nr. = 22 (%)	interlobär Nr. = 10 (%)	lobär Nr. = 19 (%)	direkt Nr. = 60 (%)
kein Rezidiv	4 (18,2)	–	9 (47,4)	24 (40,0)
lokoregionär	3 (13,6)	5 (50,0)	1 (5,3)	14 (23,3)
Metastasen	15 (68,2)	5 (50,0)	9 (47,4)	22 (36,7)

Tab. 6 Verteilung der Metastasen nach pT-Klassifikation ($p = .034$) und Typ des Lymphknotenbefalles ($p = .034$) unter 111 Patienten mit pT3–4 N1 NSCLC

Betroffenes Organ	pT-Klassifikation	
	pT3 Nr. = 79 (%)	pT4 Nr. = 32 (%)
Hirn	8 (10,1)	3 (9,4)
Leber	4 (5,1)	1 (3,1)
Lunge	3 (3,8)	5 (15,6)
Knochen	6 (7,6)	4 (12,5)
Nebennieren	–	1 (3,1)
andere	8 (10,1)	3 (9,4)
multiple	5 (6,3)	6 (18,8)

Betroffenes Organ	N1-Typ			
	hilär Nr. = 22 (%)	interlobär Nr. = 10 (%)	lobär Nr. = 19 (%)	direkt Nr. = 60 (%)
Hirn	3 (13,6)	1 (10,0)	1 (5,3)	6 (10,0)
Leber	1 (4,5)	–	1 (5,3)	3 (5,0)
Lunge	5 (22,7)	–	–	3 (5,0)
Knochen	1 (4,5)	3 (30,0)	3 (15,8)	3 (5,0)
Nebennieren	1 (4,5)	–	–	–
andere	1 (4,5)	–	4 (21,1)	6 (10,0)
multiple	4 (18,2)	2 (10,0)	–	5 (8,3)

Diskussion

Diese Arbeit zeigt, dass die lokal fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinome im Stadium IIIA pT3N1 und IIIB pT4N1 eine Mischung unterschiedlicher Tumormanifestationen mit verschiedenen Prognosen darstellen, allerdings durch rein lokale Therapiemaßnahmen mit unbefriedigenden Ergebnissen behandelt.

Das nicht-kleinzellige Bronchialkarzinom mit Metastasen in den ipsilateralen pulmonalen Lymphknoten (N1) – d. h. innerhalb der anatomischen Grenze der hilären pleuralen Umschlagsfalte – wird als eine Erkrankung im Frühstadium angesehen. Dennoch hat diese Patientengruppe, wie durch mehrere Autoren festgestellt wurde, nach einer „radikalen“ chirurgischen Resektion eine unerfreulich schlechte Prognose [2, 9–13, 16–17]. Mountain berichtete eine globale 5-Jahre-Überlebensrate von etwa 40% für sämtliche pN1-Patienten, im Vergleich mit etwa 60% für die pN0-Patienten [2]. Betrachtet man die Substadiierung, haben Patienten im Stadium IIA pT1N1 eine 5-Jahre-Überlebenschance von 55%, Patienten im Stadium IIB pT2N1 von 39%, Patienten im Stadium IIIA pT3N1 von 25% und Patienten im Stadium IIIB pT4N1 von etwa 8% [2].

Vorausgegangene Studien suggerieren, dass das N1-Krankengut in Bezug auf anatomisches Niveau und Mechanismus des Lymphknotenbefalles eine heterogene Gruppe darstellt [2, 9–13, 16]. Metastasen in den hilären und/oder interlobären Lymphknoten (Stationen Nr. 10 und 11, nach der neuen Regional Lymph Node Classification for Lung Cancer Staging) [5] korrelieren mit einer ungünstigeren Prognose im Vergleich mit Metastasen in den intralobären Lymphknoten (Stationen Nr. 12, 13 und 14). Darüber hinaus erschienen die Langzeitergebnisse der ersten Gruppe mit den Patienten mit mediastinalen Lymphknotenmetastasen in einer einzelnen Station („limited N2 disease“) vergleichbar [10, 11, 13, 16, 18].

Ziel unserer Studie war zu definieren, inwieweit anatomisches Niveau und Mechanismus des Lymphknotenbefalles die Prognose der Patienten mit N1 NSCLC beeinflussen. Die Ergebnisse im Bezug auf das gesamte Krankengut (pT1–4 N1) wurden an anderer Stelle publiziert [18]. Fokus dieser gesonderten Analyse war die Gruppe mit lokal weit fortgeschrittenem (pT3–4) N1-NSCLC, weil diese Patienten heute im Regelfall rein lokalen therapeutischen Maßnahmen unterzogen werden.

Die Wichtigkeit eines sorgfältigen Staging zum Vermeiden des „Will Rogers-Phänomens“ wurde bereits durch verschiedene Autoren unterstrichen [9, 13, 15, 16, 20]. Wir analysierten ein „bereinigtes“ Patientengut, da sämtliche Patienten zum Ausschluss einer N2-Erkrankung einer Routine-Mediastinoskopie sowie einer intraoperativen systematischen Lymphadenektomie des oberen und unteren Kompartments sowie der Bifurkation unterzogen wurden.

Die relativ hohe Pneumonektomiequote in unserem Krankengut (60,2%) erklärt sich mit der überwiegenden Zahl zentral gelegener Karzinome (81,8%); falls technisch machbar und onkologisch vertretbar, wurden parenchymsparende Resektionen (Manschettentlobektomie in 8,8% der Fälle, Bilobektomie in 4,4%) bevorzugt.

Tab. 7 Überlebenszeiten von Patienten mit N1-NSCLC

Autor	Jahr	Patienten (n)	pT	5-Jr. Überlebensrate (%)				
				global	N1h	N1i	N1p	N1d
Maggi [14]	1990	157	T1–4	46,1	–	–	–	–
Yano [9]	1994	78	T1–3	49,2	–	39,7*	64,5	–
van Velzen [12]	1999	111	T3–4	27,2	–	–	–	–
Sawyer [22]	1999	107	T1–4	32	–	–	–	–
Riquet [16]	1999	256	T1–4	47,5	–	38,5*	53,6	53,7 (p) 27,3 (h)
Asamura [13]	2000	180	T1–4	67	54	–	70§	–
Marra [19]	2002	535	T1–4	40	30	39	41	45
Marra	2002	181	T3–4	23	13	6	37	27

* N1h und N1i wurden als einzelne Gruppe analysiert. §N1i und N1p wurden als einzelne Gruppe analysiert. (p) Pulmonale, intralobäre Lymphknoten. (h) Hiläre, extralobäre Lymphknoten.

Wir schlossen auch inkomplette Resektionen (R1–2, entsprechend 33,1% bzw. 11,6% der Fälle) in unserer Analyse ein: wie erwartet, korrelierte in der univariaten Auswertung eine radikale Chirurgie (R0) mit einer signifikant günstigeren Prognose im Vergleich mit R1–2 Operationen ($p = .0151$). Allerdings zeigte die multivariate Analyse für den R-Status nur eine Tendenz, die Prognose zu beeinflussen ($p = .058$).

Die 5-Jahre-Überlebensraten der N1-Patienten schwankt in der Literatur dem Tumorstadium entsprechend zwischen 27,2% und 67% (Tab. 7).

Die prognostische Bedeutung eines pulmonalen Lymphknotenbefalls wurde bereits von verschiedenen Autoren nachgewiesen. Yano u. Mitarb. fanden in einer Analyse von 78 Patienten mit pN1-NSCLC, dass die mit lobärer N1-Erkrankung assoziierte Überlebenszeit signifikant besser war als die mit hilärer/interlobärer N1-Erkrankung (5-Jahre-ÜZ: 64,5% vs. 39,7%, $p = .014$) [9]. Van Velzen u. Mitarb. analysierten gesondert die verschiedenen Untergruppen des N1-Patientenguts nach Stadieneinteilung. Im ersten Bericht über 58 Patienten mit Stadium IIA pT1N1 NSCLC war die 5-Jahre-Überlebensrate bei N1 wegen direkter Lymphknoteninfiltration höher als die bei N1 wegen einer Lymphknotenmetastase (68,6% vs. 31,2%, $p = .0038$). Darüber hinaus hatten die Patienten mit N1 wegen direkter Infiltration eine bessere Prognose als die mit N1 bei hilären Metastasen ($p = .0006$), aber vergleichbar mit den Patienten mit N1 bei lobären Metastasen [10]. Bei 369 Patienten mit Stadium IIB pT2N1 NSCLC betrug die 5-Jahre-Überlebensrate bei N1 wegen lobären Metastasen 57,3% versus 30,3% der Patienten mit N1 wegen hilären Metastasen ($p = .0028$) und 39,1% der Patienten mit N1 wegen Lymphknoteninfiltration ($p = .03$) [11]. Keine prognostische Bedeutung wurde im Patientengut mit pT3–4 N1 NSCLC für Niveau und Typ des Lymphknotenbefalles nachgewiesen, wobei die Überlebenszeit mit der Vollständigkeit der Resektion eng korreliert ($p = .0001$) [12].

Dagegen stellten wir in unserer Analyse bei pT3–4-Tumoren die statistische Signifikanz von Niveau und Typ des N1-Befalles ($p = .0184$) fest. Laut Riquet u. Mitarb. war die Langzeitprognose bedeutsam besser, wenn intralobäre Lymphknoten tumorpositiv waren, im Vergleich mit der „extralobären“ N1-Erkrankung, un-

abhängig von dem Mechanismus des Lymphknotenbefalls ($p = .02$) [16].

Kein prognostisches Gewicht für diese Variable wurde in den Studien von Maggi u. Mitarb., Martini u. Mitarb. und Asamura u. Mitarb. gefunden [13–15].

Unsere Daten stützen die Hypothese, dass die N1-Erkrankung eine Mischung zweier unterschiedlicher Untergruppen darstellt: eine metastasiert außerhalb des Lappens – sie ist prognostisch vergleichbar mit einer initialen N2-Erkrankung; – die andere Gruppe beschränkt sich auf einen Lymphknotenbefall innerhalb des Lappens und geht mit einer günstigeren Prognose einher (5-Jahre-ÜR für N1h, N1i, N1p und N1d: 13%, 6%, 37% bzw. 27%; $p = .0184$).

Auch das Tumorrezidiv erscheint, vom Typ und Niveau des N1-Befalles beeinflusst zu werden. Im Bericht von Yano u. Mitarb. war das Hirn das bei N1 lobär am häufigsten betroffene Organ, dagegen die kontralaterale Lunge bei N1 hilär [9]. Wir beobachteten unterschiedliche Rezidivmuster nach N1 Typ bzw. Niveau: N1h-Tumoren führten deutlich häufiger zu Fernmetastasen als zu einem lokoregionären Rezidiv; die Verteilung der Tumorrezidive bei N1d-Tumoren wirkte homogener (Tab. 5, $p = .008$). Dieser Befund wurde in der Studie von Riquet u. Mitarb. nicht bestätigt [16].

Unsere Ergebnisse betonen die zentrale Rolle der Chirurgie in der Behandlung der lokal fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Karzinome mit pulmonaler Lymphknotenmetastasierung: die höchsten 5-Jahre-Überlebensraten ergaben sich bei pneumonektomierten, radikal resezierten (R0) Patienten ($p = .0077$ und $p = .0151$). Eine Aussage über die beste adjuvante Therapie zu treffen ist weiterhin nicht möglich.

Die PORT Meta-Analyse betraf 2128 Patienten mit Stadium I–III-Erkrankung und radikal reseziertem Tumor aus neun randomisierten Trials, die die postoperative Radiotherapie versus Chirurgie allein verglichen. Die Ergebnisse zeigten eine eindeutige Effektivität der Strahlentherapie betreffend der Senkung der Lokalrezidive nur im Stadium IIIA, während in den Frühstadien die Toxizität die positive Wirkung auf die lokale Kontrolle aufhob [1,21].

Da aber das Risiko einer okkulten Fernmetastasierung in allen Stadien überwiegend ist, dürfte die systemische Therapie die optimale adjuvante Komplettierung einer radikalen Chirurgie darstellen. Leider entsprachen die bisherigen Chemotherapie-Protokolle den großen Erwartungen nicht: randomisierte Trials und Meta-Analysen von diesen Trials konnten nach radikaler Resektion und kombinierter Chemo-Strahlentherapie keinen klar definierten prognostischen Gewinn beobachten [23–26]. Neoadjuvante Chemotherapie und Chemo-Strahlentherapie versprechen eine effektivere Kontrolle der Erkrankung [27–31], aber randomisierte Trials und Langzeit-Ergebnisse bleiben abzuwarten.

Schlussfolgerungen

Das lokal fortgeschrittene (T3–4) nicht-kleinzellige Bronchialkarzinom mit pulmonalen Lymphknotenmetastasen (N1) beinhaltet unterschiedliche Tumormanifestationen, die verschiedenen lymphatischen Metastasierungsmustern und Prognosen entsprechen. Die metastatische Absiedlung in hilären Lymphknoten kann prognostisch als initiale N2-Erkrankung betrachtet werden und erfordert eine multimodale Behandlung. Die direkte Infiltration der pulmonalen Lymphknoten erscheint prognostisch weniger gravierend für die betroffenen Patienten. Die radikale chirurgische Resektion gefolgt von der thorakalen Strahlentherapie bleibt der Grundstein der Therapie für eine optimale lokale Kontrolle. Da aber das Risiko einer okkulten Fernmetastasierung in allen Stadien überwiegend ist, stellt sich die Indikation zur systemischen Chemotherapie, deren Timing und Protokolle im Rahmen von randomisierten Studien bestimmt werden müssen.

Literatur

- 1 PORT Meta-analysis Trialists Group. Postoperative radiotherapy in non-small cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomized controlled trials. *Lancet* 1998; 352: 257–263
- 2 Mountain CF. Revisions in the International System for staging lung cancer. *Chest* 1997; 111: 1710–1717
- 3 Fujimoto T, Zaboura G, Fechner S et al. Completion pneumonectomy: Current indications, complications, and results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 121: 484–490
- 4 World Health Organization. International histological classification of tumours. Geneva: World Health Organization 1969–1981; 2nd ed. Berlin: Springer-Verlag, 1988-Present
- 5 Mountain CF, Dresler CM. Regional lymph node classification for lung cancer staging. *Chest* 1997; 111: 1718–1723
- 6 Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958; 53: 457–481
- 7 Mantel N. Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. *Cancer Chemother Rep* 1966; 50: 163–170
- 8 Cox DR. Regression models and life tables. *J R Stat Soc B* 1972; 34: 187–220
- 9 Yano T, Yokoyama H, Inoue T et al. Surgical results and prognostic factors of pathologic N1 disease in non-small-cell carcinoma of the lung. Significance of N1 level: lobar or hilar nodes. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107: 1398–1402
- 10 van Velzen E, Snijder RJ, Brutel de la Riviere A et al. Type of lymph node involvement influences survival rates in T1N1M0 non-small cell lung carcinoma. Lymph node involvement by direct extension compared with lobar and hilar node metastases. *Chest* 1996; 110: 1469–1473
- 11 van Velzen E, Snijder RJ, Brutel de la Riviere A et al. Lymph node type as a prognostic factor for survival in T2 N1 M0 non-small cell lung carcinoma. *Ann Thorac Surg* 1997; 63: 1436–1440
- 12 van Velzen E, Brutel de la Riviere A, Elbers HJ et al. Type of lymph node involvement and survival in pathologic N1 stage III non-small cell lung carcinoma. *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 903–907
- 13 Asamura H, Suzuki K, Kondo H et al. Where is the boundary between N1 and N2 stations in lung cancer? *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 1839–1845 discussion: 1845–1846
- 14 Maggi G, Casadio C, Mancuso M et al. Resection and radical lymphadenectomy for lung cancer: prognostic significance of lymphatic metastases. *Int Surg* 1990; 75: 17–21
- 15 Martini N, Burt ME, Bains MS et al. Survival after resection of stage II non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1992; 54: 460–465 discussion: 466
- 16 Riquet M, Manac'h D, Le Pimpec-Barthes F et al. Prognostic significance of surgical-pathologic N1 disease in non-small cell carcinoma of the lung. *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 1572–1576
- 17 Yoshino I, Nakanishi R, Osaki T et al. Unfavorable prognosis of patients with stage II non-small cell lung cancer associated with macroscopic nodal metastases. *Chest* 1999; 116: 144–149
- 18 Naruke T, Goya T, Tsuchiya R et al. Prognosis and survival in resected lung carcinoma based on the new international staging system. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 96: 440–447
- 19 Marra A, Hillejan L, Zaboura G et al. Pathologic N1 non-small cell lung cancer: Correlation between pattern of lymphatic spread and prognosis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002 [in press],
- 20 Ferguson MK, Little AG, Golomb HM et al. The role of adjuvant therapy after resection of T1 N1 M0 and T2 N1 M0 non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986; 91: 344–349
- 21 Marks LB, Prosnitz LR. Postoperative radiotherapy for lung cancer: the breast cancer story all over again? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48: 625–627
- 22 Sawyer TE, Bonner JA, Gould PM et al. Factors predicting patterns of recurrence after resection of N1 non-small cell lung carcinoma. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 1171–1176
- 23 Wagner H. Postoperative adjuvant therapy for patients with resected non-small cell lung cancer: still controversial after all these years. *Chest* 2000; 117: 110S–118S
- 24 Bunn PA, Mault J, Kelly K. Adjuvant and neoadjuvant chemotherapy for non-small cell lung cancer. A time for reassessment? *Chest* 2000; 117: 119S–122S
- 25 Strauss GM. Role of chemotherapy in stages I to III non-small cell lung cancer. *Chest* 1999; 116: 509S–516S
- 26 Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomized clinical trials. *BMJ* 1995; 311: 899–909
- 27 Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C et al. A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1994; 330: 153–158
- 28 Roth JA, Fossella F, Komaki R et al. A randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 673–680
- 29 Eberhardt W, Wilke H, Stamatis G et al. Preoperative chemotherapy followed by concurrent chemoradiation therapy based on hyperfractionated accelerated radiotherapy and definitive surgery in locally advanced non-small cell lung cancer: mature results of a phase II trial. *J Clin Oncol* 1998; 16: 622–634
- 30 Stamatis G, Eberhardt W, Stüben G et al. Preoperative chemoradiotherapy and surgery for selected non-small cell lung cancer IIIB subgroups: long-term results. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 1144–1149
- 31 Pisters KM, Ginsberg RJ, Giroux DJ et al. Induction chemotherapy before surgery for early-stage lung cancer: A novel approach. Bimodality Lung Oncology Team. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 119: 429–439