



Lungenkarzinom

Empfehlungen zu Diagnostik, Therapie und
Nachsorgeuntersuchungen in Tirol



tirol
Unser Land

Vorwort

Die Betreuung onkologischer Patienten kann angesichts der immer komplexeren Therapiestrategien nur noch durch enge Zusammenarbeit verschiedener Fachdisziplinen erfolgen.

Der Tiroler Arbeitskreis für Onkologie (TAKO) wurde unter anderem mit der Zielsetzung gegründet, die Qualität in der onkologischen Patientenbetreuung zu optimieren. Eine besondere Aufgabe besteht darin, das rasch wachsende Wissen auf dem Gebiet der Onkologie zusammenzufassen, zu bewerten und in Form von Empfehlungen für das Bundesland Tirol, allen onkologisch tätigen Ärzten anzubieten. Ein besonderes Anliegen ist es, diese Leitlinien der medizinischen Infrastruktur in Tirol anzupassen.

Das Bronchialkarzinom ist einer der häufigsten Tumore weltweit, mit einer immer noch sehr hohen Sterblichkeit. Die rasche Entwicklung im Bereich der Diagnostik und Therapie, insbesondere die zunehmend individualisierte Behandlung, basierend auf molekularbiologischen Untersuchungen, hat unser Verständnis der Erkrankung und ihre Behandlung wesentlich verändert. Im Management des Bronchialkarzinoms sind die verschiedensten Fachdisziplinen gefordert. Dabei garantiert eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit von Radiologen, Nuklearmedizinern, Chirurgen, Pathologen, Pneumologen, Onkologen und Radioonkologen eine optimale Patientenbetreuung.

Die Arbeitsgruppe Bronchialkarzinom wurde im Jahr 2004 ins Leben gerufen und hat sich von da an den genannten Zielsetzungen intensiv gewidmet. Im Jahr 2006 wurden Empfehlungen erstmals publiziert und jetzt im Jahr 2010 grundlegend überarbeitet. Die Autoren haben auf eine hohe Aktualität und zugleich praktische Umsetzbarkeit der Empfehlungen Wert gelegt.

Die einzelnen Kapitel wurden möglichst übersichtlich und knapp verfasst. Im Gegensatz zu vielen allgemein gehaltenen nationalen und internationalen Leitlinien, wird in den vorliegenden Empfehlungen auch auf zahlreiche praxisrelevante Details eingegangen.

Trotz der angestrebten hohen Aktualität entbinden die TAKO Empfehlungen den onkologisch tätigen Arzt nicht von seiner persönlichen Verantwortung in der direkten Patientenbetreuung.

OA Dr. August Zabernigg, Kufstein Prim. Dr. Herbert Jamnig, Natters
Leitung und Koordination Stellvertreter Pneumologie

Ao. Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Hilbe, Innsbruck
Stellvertreter Internistische Onkologie

Obmann
1. Obmann-Stv.
2. Obmann-Stv.
Schriftführer
1. Schriftführer-Stv.
2. Schriftführer-Stv.
Kassier
Ärzttekammervertreter

TAKO Vorstand

Univ.-Prof. DI Dr. Peter Lukas	Strahlentherapie-Radioonkologie, Innsbruck
Prim. Univ.-Prof. Dr. med. Klaus Gattringer	Innere Medizin, Kufstein
Univ.-Prof. Dr. Günther Gastl	Hämatologie & Onkologie, Innsbruck
Prim. ao. Univ.-Prof. Dr. Ewald Wöll	Innere Medizin, Zams
ao. Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Eisterer	Innere Medizin, Innsbruck
ao. Univ.-Prof. Dr. Reinhard Stauder	Hämatologie & Onkologie, Innsbruck
Univ.-Doz. Dr. Eberhard Gunsilius	Hämatologie & Onkologie, Innsbruck
Dr. Stefan Kastner	Ärzttekammer bzw. Chirurgie, Zams

Mitwirkende in der Arbeitsgruppe Lungenkarzinom

ao. Univ.-Prof. Dr. Johannes Bodner	Thoraxchirurgie, Innsbruck
ao. Univ.-Prof. Dr. Michael Fiegl	Innere Medizin, Onkologie, Innsbruck
OA Dr. Bernhard Furtmüller	Chirurgie, Kufstein
OA Dr. Martin Hackl	Pneumologie, Natters
OA Dr. Rene Hack	Pneumologie, Natters
ao. Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Hilbe	Innere Medizin, Onkologie, Innsbruck
OA Dr Robert Jäger	Radioonkologie, Innsbruck
Prim. Dr. Herbert Jamnig	Pneumologie, Natters
ao. Univ.-Prof. Dr. Christian Kähler	Innere Medizin, Innsbruck
Prim. Univ.-Doz. Dr. Rudolf Knapp	Radiologie, Kufstein
OA Dr. Paolo Lucciarini	Thoraxchirurgie, Innsbruck
ao. Univ.-Prof. Dr. Meinhard Nevinny-Stickel	Radioonkologie, Innsbruck
Dr. Wilhelm Oberaigner	Klinische Epidemiologie, Innsbruck
OA Dr. Georg Pall	Innere Medizin, Onkologie, Innsbruck
ao. Univ.-Prof. Dr. Thomas Schmid	Thoraxchirurgie, Innsbruck
Prim. Univ.-Doz. Dr. Ewald Wöll	Innere Medizin, Onkologie, Zams
OA Dr. August Zabernigg	Innere Medizin, Onkologie, Kufstein
ao. Univ.-Prof. Dr. Bettina Zelger	Pathologie, Innsbruck

Koordinator

Satz, Gestaltung und Version

Dr. Eugen Preuß	pdl, Innsbruck
Version 2.0	
Copyright: pdl 2010	

Inhaltsverzeichnis

1	Epidemiologie	9
2	Screening	13
2.1	Hochrisikogruppen für die Entwicklung eines Lungenkarzinoms	
2.2	Grundlage der Empfehlung	
3	Stadieneinteilung des Lungenkarzinoms	15
4	Diagnostische Vorgehensweise bei Verdacht auf Lungenkarzinom	16
4.1	Kleinzelliges, neuroendokrines Bronchialkarzinom	17
4.2	Nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom	
4.3	Pathologie	18
4.3.1	Präanalytik	19
4.3.2	Makroskopie	
4.3.3	Zytologie	
4.3.4	Histologie	20
4.3.5	Immunhistochemie	22
4.3.6	Molekulare Analysen	
5	Präoperative Diagnostik und postoperative Risikoabschätzung	23
5.1	Standarduntersuchungen bei anatomischer Operabilität	
5.2	Beurteilung des Operationsrisikos anhand der Lungenfunktion	
5.3	Beurteilung des OP-Risikos mittels der FEV1%, der VO2 max und DLCO	24
5.4	Klinische Prädiktoren eines erhöhten präoperativen kardio- vaskulären Risikos	26
5.4.1	Hohes Risiko	
5.4.2	Intermediäres Risiko	
5.4.3	Niederes Risiko	
5.5	Stellenwert der Blutgasanalyse (BGA)	
5.6	Bronchoskopie	27
6	NSCLC im Stadium I und II	28
6.1	Primäre chirurgische Radikaloperation	
6.1.1	Neoadjuvante Chemotherapie	29
6.1.2	Adjuvante Chemotherapie	
6.1.3	Adjuvante Strahlentherapie	
6.2	Primäre Strahlentherapie	30

31	7 NSCLC im Stadium IIIA
	7.1 Besondere Erfordernisse im Stadium IIIA
	7.2 Stadium T3 N1 M0 - Hier wird gleich verfahren wie im Stadium II
	7.2.1 Primäre chirurgische Radikaloperation
	7.2.2 Neoadjuvante Chemotherapie
	7.2.3 Adjuvante Chemotherapie
	7.2.4 Adjuvante Strahlentherapie
32	7.3 Stadium IIIA1
	7.3.1 Primäre chirurgische Radikaloperation
	7.3.2 Neoadjuvante Chemotherapie
	7.3.3 Adjuvante Chemotherapie
	7.3.4 Adjuvante Strahlentherapie
33	7.4 Stadium IIIA2
	7.5 Stadium IIIA3
	7.5.1 Primäre chirurgische Radikaloperation
	7.5.2 Neoadjuvante Chemotherapie ± Radiotherapie – multimodale Therapie!
34	7.5.3 Sequentielle Chemotherapie / Strahlentherapie
	7.5.4 Adjuvante Chemotherapie
35	7.5.5 Adjuvante Strahlentherapie
	7.5.6 Alleinige Strahlentherapie
	7.5.7 Alleinige palliative Chemotherapie
	7.6 Stadium IIIA4
	7.6.1 Primäre chirurgische Radikaloperation
36	7.6.2 Neoadjuvante Chemotherapie/primäre Radiochemotherapie
	7.6.3 Definitive Radio-/Chemotherapie
37	7.6.4 Sequentielle Chemotherapie/Strahlentherapie
	7.6.5 Adjuvante Chemotherapie ³³
	7.6.7 Adjuvante Strahlentherapie
	7.7 Stadium IIIA T4, N0-1, M0 (vormals Stadium IIIB)
	7.7.1 Primäre chirurgische Radikaloperation
	7.7.2 Neoadjuvante Chemotherapie
	7.7.3 Adjuvante Chemotherapie
38	7.7.4 Adjuvante Strahlentherapie
	7.7.5 Alleinige palliative Strahlentherapie
	7.7.6 Alleinige Chemotherapie
	7.8 Stadium IIIA mit T4, N0-1, M0 mit Tumorherd(en) in einem weiteren ipsilateralen Lungenlappen (vormals Stadium IV)

8	NSCLC im Stadium IIIB	39
8.1	Stadium IIIB T4 N2-3 M0	
8.1.1	Kombination von Chemotherapie mit Radiotherapie	
8.1.2	Alleinige palliative Strahlentherapie	
8.1.3	Alleinige Chemotherapie	
8.2	Stadium T1-3, N3, M0	
9	Pancoast Tumore	40
9.1	Besondere Erfordernisse bei Pancoast Tumoren	
9.2	Staging bei Pancoast Tumoren	
9.3	Pancoast Tumoren mit negativem mediastinalen Lymphknotenstatus	
9.3.1	Primäre chirurgische Radikaloperation	
9.3.2	Neoadjuvante Radiochemotherapie	
9.3.3	Adjuvante Chemotherapie	41
9.3.4	Neoadjuvante Strahlentherapie	
9.3.5	Adjuvante Strahlentherapie	
9.3.6	Alleinige palliative Strahlentherapie	
9.3.7	Alleinige palliative Chemotherapie	
9.4	Pancoast Tumoren mit positivem mediastinalen Lymphknotenstatus	
9.4.1	Palliative Radiochemotherapie	
9.4.2	Alleinige palliative Strahlentherapie	42
9.4.3	Alleinige palliative Chemotherapie	
10	Adjuvante Therapie nach R0 Resektion	43
11	Empfehlungen zur Radiochemotherapie des NSCLC im Stadium IIIA/B und bei Pancoast Tumoren	44
11.1	Vorschlag 1	
11.2	Vorschlag 2	
11.3	Vorschlag 3	45
12	NSCLC Stadium IV	46
12.1	Erstlinientherapie	
12.1.1	Erstlinientherapie bei Performance Status 0/1	
12.1.2	Erstlinientherapie bei Performance Status 2	48
12.1.3	Erstlinientherapie älterer Patienten	
12.1.4	Therapiebeginn und Therapiedauer	
12.1.5	Strahlentherapie	49
12.2	Zweit- und Drittlinientherapie	
12.2.1	Zweitlinientherapie	
12.2.2	Drittlinientherapie	

50	13	SCLC
	13.1	Limited disease
	13.1.1	Primäre Radiochemotherapie
51	13.1.2	Primäre Operation
	13.1.3	Neoadjuvante Chemotherapie / Radiochemotherapie
	13.1.4	Alleinige Chemotherapie
	13.1.5	Prophylaktische Ganzhirnbestrahlung
52	13.2	Extensive disease
	13.2.1	Chemotherapie
	13.2.2	Strahlentherapie
	13.2.3	Rezidivtherapie
53	14	Tumornachsorge und Verlaufskontrollen
	14.1	Nachsorge des kurativ behandelten Patienten
	14.2	Nachsorgeintervall
	14.3	Umfang der Nachsorgeuntersuchungen
54	14.4	Verlaufskontrollen beim Patienten ohne kurative Option
	14.5	Umfang der Nachsorgeuntersuchunge
55	15	Lungenmetastasen
	15.1	Spektrum und Inzidenz
	15.2	Diagnostik
	15.3	Therapiekonzepte
56	15.4	Chirurgie
57	15.5	Vorgehen in Abhängigkeit von der Tumorentität
	15.5.1	Kolorektales Karzinom
	15.5.2	Nierenzellkarzinom
	15.5.3	Mammakarzinom
	15.5.4	HNO-Tumoren
	15.5.5	Uteruskarzinom
	15.5.6	Weichteilsarkom
58	15.5.7	Osteosarkom
	15.5.8	Melanom
	15.5.9	Bronchialkarzinom
59	16	Anhang: Stadieneinteilung des Lungenkarzinoms – TNM Version 6

1 Epidemiologie

Weltweit erkranken pro Jahr um die 390.000 Frauen und 970.000 Männer an einem Lungenkarzinom, ebenfalls jährlich versterben 330.000 Frauen und 850.000 Männer an einem Lungenkarzinom. Die altersstandardisierte Rate ist in den entwickelten Ländern mit 17 bei den Frauen und 55 bei den Männern ungefähr doppelt so hoch wie in den weniger entwickelten Ländern. In Westeuropa liegt die Rate ungefähr so hoch wie in den entwickelten Ländern, in Osteuropa aber bei den Männern mit 66 höher und bei den Frauen mit 9 deutlich niedriger, in Nordeuropa hingegen bei den Frauen mit 21 etwas höher und bei den Männern mit 44 niedriger als in Westeuropa. In Nordamerika ist die Rate bei den Frauen mit 36 dreimal so hoch und bei den Männern mit 61 höher als in Westeuropa. Es ist damit auch das Verhältnis Frauen zu Männern in verschiedenen Regionen der Welt äußerst unterschiedlich: während in Westeuropa 4 mal so viele Männer an einem Lungenkarzinom erkranken wie Frauen, ist dieses Verhältnis in Nordamerika bei 1,7. Der dominierende Risikofaktor ist Rauchen, mehr als 85% der Lungenkrebsfälle werden dem Rauchen zugeordnet. Der Großteil der zeitlichen Entwicklungen sowie der regionalen Verteilungen sind mit Unterschieden im Rauchverhalten zu erklären. In Tirol spielt auch regional begrenzt Radon in Wohnräumen eine Rolle, generell wird Radon als zweitwichtigster Risikofaktor eingestuft.

In Tirol war bis zur starken Zunahme der Prostatakarzinome im letzten Jahrzehnt das Lungenkarzinom der häufigste neudiagnostizierte Tumor beim Mann, das Lungenkarzinom ist aber immer noch die häufigste Tumortodesursache: von allen Tumortodesfällen sind bei den Männern 1/4 dem Lungenkarzinom zuzuordnen, siehe Abbildung 1. Bei den Frauen haben Lungenkarzinome einen Anteil von 7% an allen inzidenten Tumorfällen und von 13% an den Tumortodesfällen.

Neuerkrankungen weltweit

Risikofaktoren:
Rauchen
und
Radon

Tiroler Daten

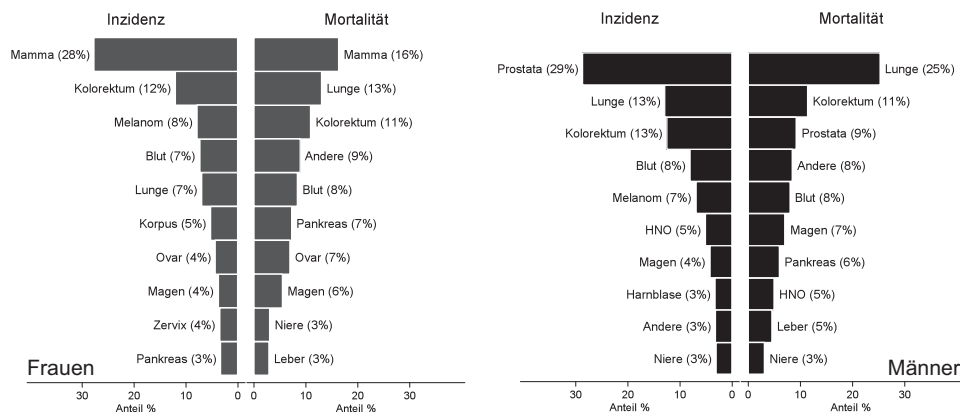


Abbildung 1: Häufigkeit Tumorlokalisationen in Tirol (Daten von 2003 - 2007)

Neuerkrankungen Tirol

Pro Jahr erkranken in Tirol ca. 110 Frauen und 230 Männer an einem Lungenkarzinom, ebenfalls pro Jahr versterben um die 95 Frauen und 180 Männer. Das durchschnittliche Alter bei Diagnose liegt bei 67 Jahren, 9% der weiblichen und 5% der männlichen Patienten sind jünger als 50. Damit erkranken bzw. versterben in Tirol ungefähr doppelt so viele Männer an einem Lungenkarzinom als Frauen. Die Anzahl der prävalenten Lungenkarzinomfälle beträgt in Tirol um die 300 Frauen und 600 Männer.

Die altersstandardisierte Rate (SEGI-Gewichte) hat für die Männer im letzten Jahrzehnt um 2% pro Jahr ab-, für die Frauen aber um 2,5% pro Jahr zugenommen, siehe Abbildung 2. Diese Aussagen gelten sowohl für Inzidenz als auch für Mortalität. Abbildung 3 zeigt altersspezifische Raten pro 100.000 Personen und stellt die Zeiträume 1998 - 2002 und 2003 - 2007 gegenüber. Man sieht, dass die Zunahme bei den Frauen fast alle Altersgruppen betrifft. Das individuelle Risiko, bis zum Alter 74 an einem Lungenkarzinom zu erkranken, liegt für Frauen bei 2% und für die Männer bei 5%.

Abbildung 2:
Zeitliche Entwicklung
altersstandardisierte Rate
Lungenkarzinom in
Tirol (pro 100 000)
3-Jahres-Glättung

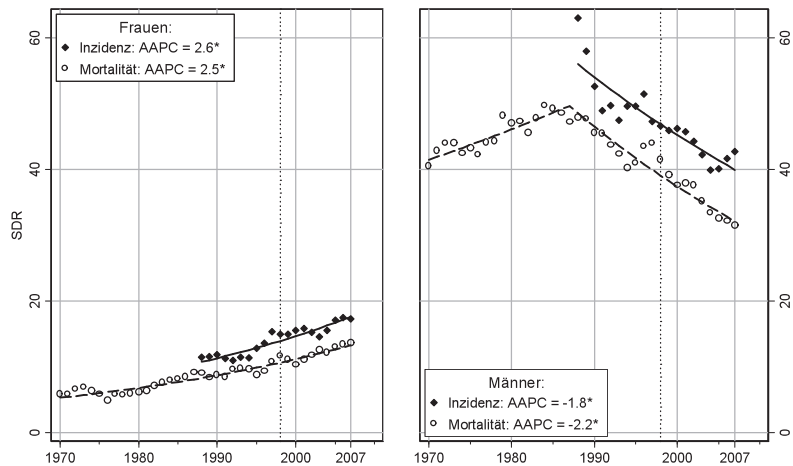


Abbildung 3: Altersspezifische Rate Lungenkarzinom in Tirol (pro 100 000)

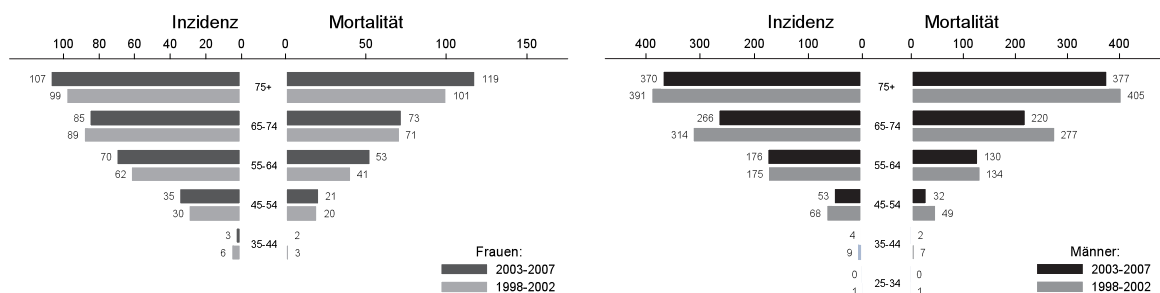
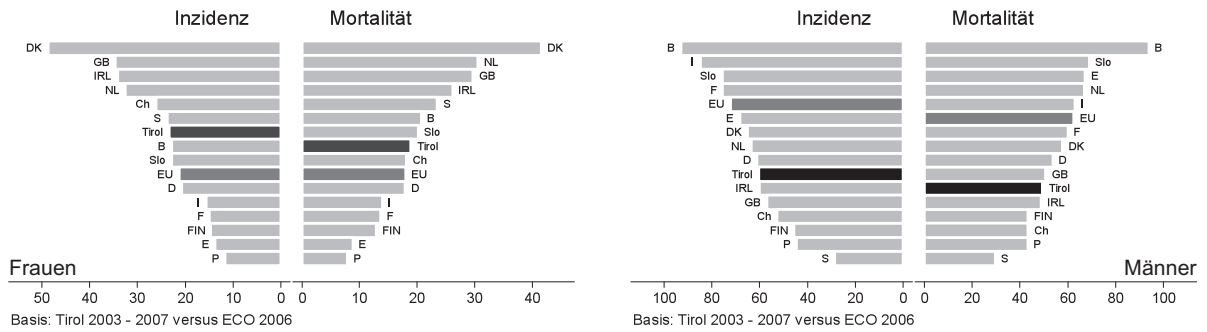


Abbildung 4: Vergleich Inzidenz und Mortalität Lungenkarzinom mit EU-Ländern (altersstandardisierte Rate pro 100 000)



Die regionale Verteilung auf Bezirksebene zeigt bei den Frauen statistisch signifikant erhöhte Werte in Innsbruck-Stadt im Vergleich zum Landesdurchschnitt. Die Raten für den Bezirk Lienz liegen für Frauen und Männer statistisch signifikant und für den Bezirk Kitzbühel grenzwertig signifikant unter dem Tiroler Durchschnitt.

Im Vergleich zu den EU-Ländern liegen die altersstandardisierten Raten in Tirol für die Frauen etwas über dem westeuropäischen Durchschnitt und für die Männer etwas unter dem westeuropäischen Durchschnitt, siehe Abbildung 4.

Generell haben Lungenkarzinome eine ungünstige Prognose. Die relativen Fünfjahresüberlebensraten liegen unter 20% und sind für die Frauen tendenziell besser als für die Männer. Erfreulich ist die Verbesserung der Überlebensraten in Tirol im letzten Jahrzehnt (nicht statistisch signifikant), siehe Abbildung 5. Im internationalen Vergleich sind die Überlebensraten

Bezirksebene

ungünstige Prognose

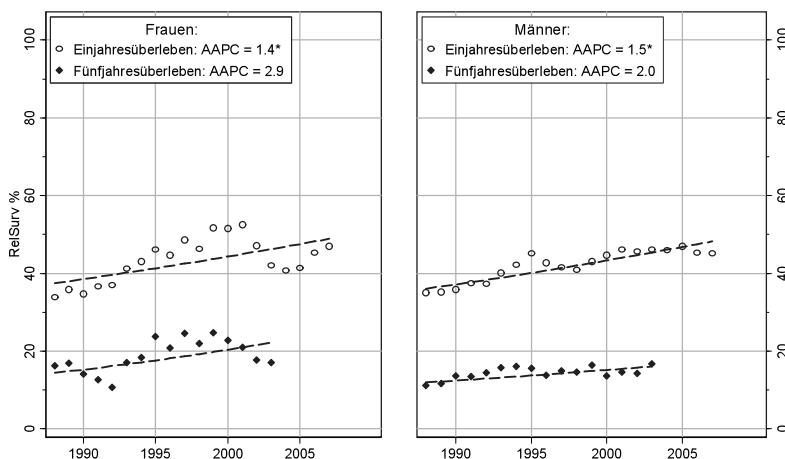
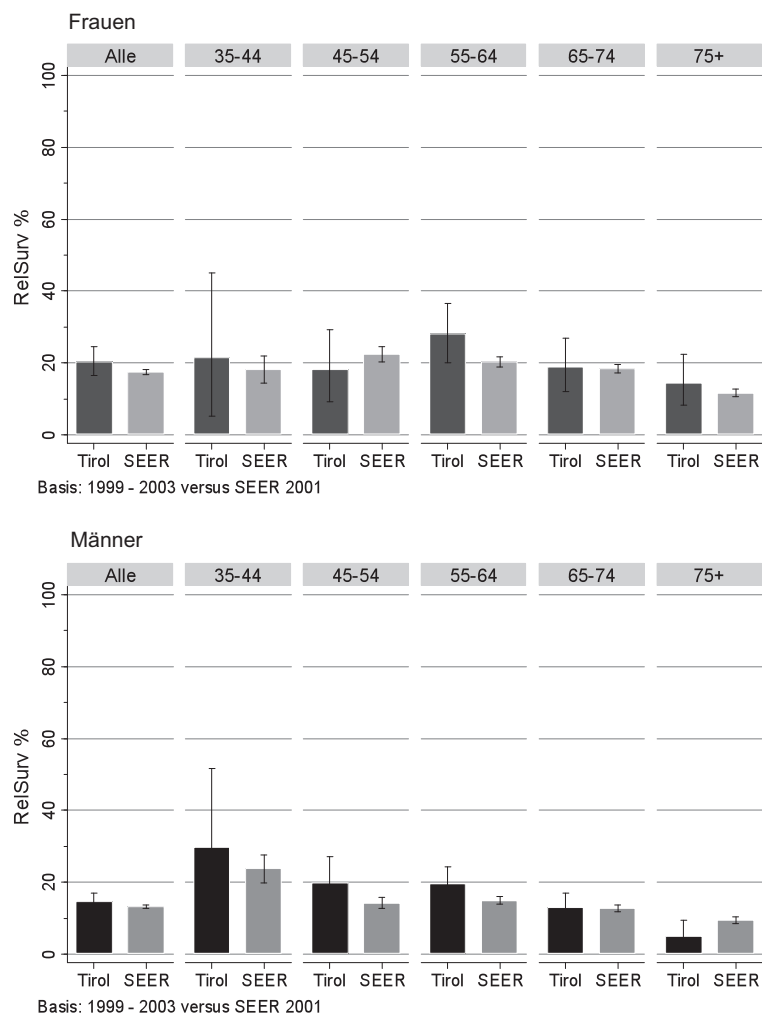


Abbildung 5: Zeitliche Entwicklung relatives Überleben Lungenkarzinom in Tirol 3-Jahres-Glättung

Abbildung 6: Relatives Fünfjahresüberleben Lungenkarzinom Vergleich Tirol mit SEER (USA). Basis: Tirol 1999-2003 versus SEER 2001



Eurocare-4-Studie

in Tirol sehr gut und liegen nach der Eurocare-4-Studie im europäischen und österreichischen Spitzenfeld (diese Studie basiert auf Fällen bis zum Diagnosejahr 2002) [7]. Ein aktueller Vergleich mit Überlebensraten aus den USA (SEER-Register) zeigt für Tirol generell bessere Überlebensraten (nicht statistisch signifikant). Betrachtet nach Altersgruppen fällt auf, dass lediglich die über 75-jährigen in Tirol keine besseren Überlebensraten haben als in den USA, siehe Abbildung 6.

Die Stadienverteilung (nach UICC-Stadien) zeigt, dass ungefähr 1/6 der Lungenkrebsfälle ein frühes Stadium I haben und die Hälfte ein fortgeschrittenes Stadium IV. Es konnte im letzten Jahrzehnt keine Verschiebung hin zu günstigeren Stadien festgestellt werden. Dies ist bedeutsam, weil das relative Fünfjahresüberleben im Stadium I bei 50% bis 60% liegt und im Stadium IV bei 5%.

2 Screening

Die derzeitigen Empfehlungen zur Früherkennung und Prävention des Lungenkarzinoms beschränken sich auf Anamnese, Klinik und die dringende Empfehlung einer strikten Nikotinkarenz.

Nicht indiziert sind Thoraxröntgen, Sputumzytologie, Computertomographie oder Bronchoskopie als Vorsorgeuntersuchungen, bei sonst asymptomatischen Personen. Das gilt derzeit auch noch für die Hochrisikogruppe der Raucher.

Eine spezifische Diagnostik ist bei klinischem Verdacht bzw. spezifischen Symptomen indiziert und stellt damit keine Vorsorgeuntersuchung mehr dar. Somit gibt es derzeit kein gesichertes mortalitätsreduzierendes Screeningprogramm für das Bronchialkarzinom.

Dennoch sollte den bekannten Risikogruppen für die Entwicklung eines Bronchialkarzinoms besonderes Augenmerk geschenkt werden, mit großzügiger Indikationsstellung zu bildgebender Diagnostik, ohne dass derzeit ein systematisches Screening empfohlen werden kann.

2.1 Hochrisikogruppen für die Entwicklung eines Lungenkarzinoms

- Z. n. Resektion eines nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms
- Z. n. Diagnose eines HNO-Tumors
- Langzeitüberlebende nach kleinzelligem Lungenkarzinom
- Personen mit beruflicher Karzinogen Exposition, vor allem durch Asbest und Radon
- Starke Raucher, vor allem solche mit:
 1. familiärer Karzinomanamnese und
 2. chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD)

2.2 Grundlage der Empfehlung

- a. Thoraxröntgen mit und ohne Sputumzytologie haben keinen gesicherten Einfluss auf die Lungenkarzinommortalität. Bisher wurden bereits mehr als 40.000 Patienten randomisiert untersucht. Die Detektionsrate liegt bei 0,16 - 0,41%.
- b. Die LD-CT (low-dose computed tomography) stellt möglicherweise in Zukunft eine sinnvolle Untersuchung im Rahmen der Vorsorge dar. Endgültige Ergebnisse bezüglich Lungenkarzinommortalität werden in den nächsten Jahren erwartet.

Die Detektionsrate liegt bei 0,9 - 2,7%, davon befinden sich mehr als 70% der Karzinome im Stadium IA. Das besondere Problem dieser Methode

Empfehlung zur Früherkennung

Hochrisikogruppen

hohe Rate falsch positiver Befunde

liegt in der hohen Rate falsch positiver Befunde (10 - 50%) bei Risikopatienten, die dann häufig invasive diagnostische Schritte nach sich ziehen.

Ein weiteres Problem jeder Vorsorgeuntersuchung stellt der Nachweis von Lungentumoren bei Patienten dar, die sonst asymptomatisch geblieben wären, oder an einer anderen Erkrankung früher verstorben wären („Überdiagnose“).

- c. Weitere derzeit noch experimentelle Verfahren stellen immunologische und molekularbiologische Analysen von Sputum- und Blutproben dar, die derzeit in klinischen Studien getestet werden. Ebenso werden derzeit Atemgasanalysen entwickelt, die aber noch nicht in der klinischen Routine erprobt sind und damit ebenfalls als experimentell gelten.
- d. Die Autofluoreszenz-Bronchoskopie stellt trotz ihrer besonderen Möglichkeiten noch keinen Standard dar, zumal durch den hohen methodischen Aufwand ein breiter Einsatz nicht sinnvoll ist.

3 Stadieneinteilung des Lungenkarzinoms - TNM Version 7/2010

Okkultes Ca	Tx		N0	M0
Stadium 0	Tis		N0	M0
Stadium Ia	T1a → T1b →	≤ 2 cm > 2 cm und ≤ 3 cm Bronchoskopisch im Lappenbronchus und weiter distal Von Lunge oder visceraler Pleura umgeben	N0	M0
Stadium Ib	T2a →	> 3 cm und ≤ 5 cm oder ≤ 5 cm und 1. Sitz im Hauptbronchus ≥ 2 cm distal der Carina 2. Infiltration der visceralen Pleura 3. Atelektase oder Pneumonitis bis zum Hilus (nicht des gesamten Lungenflügels)	N0	M0
Stadium IIa	T1a T1b T2a T2b →	> 5 cm und ≤ 7 cm	N1	M0
Stadium IIb	T2b T3 →	1. > 7 cm oder Infiltration von: Thoraxwand, Zwerchfell, N. phrenicus, parietales Pericard, mediastinale Pleura 2. Tumor < 2 cm distal der Carina ohne Befall der Carina 3. Tumor bedingte Atelektase oder Pneumonitis des gesamten Lungenflügels 4. Tumorherd(e) im gleichen Lungenlappen	N1 N0	M0 M0
Stadium IIIa	T1 T2 T3 T3 T4 →	Jede Tumorgroße aber Invasion von: Mediastinum, N.recurrens, Ösophagus, Wirbelkörper, Carina, oder Tumorherd(e) in einem ipsilateralen Lungenlappen	N2 N2 N1 N2 N0 N1	M0 M0 M0 M0 M0 M0
Stadium IIIb	T1-4 T4		N3 N2	M0 M0
Stadium IV	T1-4	T1-4	N0-3	M1a M1b

M1a: Tumorherd(e) in einem kontralateralen Lappen oder Pleuraherde oder maligner Pleura-/Pericarderguss

M1b: Fernmetastasen

4 Diagnostische

Vorgehensweise bei Verdacht auf Lungenkarzinom

Abfolge diagnostischer Methoden

Dieses Kapitel befasst sich nicht mit Vorsorgeuntersuchungen bei Risikopatienten, sondern ausschließlich mit der Abfolge diagnostischer Methoden bei begründetem Verdacht auf ein Lungenkarzinom.

1. Gezielte Anamnese (Husten, Auswurf, Atemnot, Gewichtsverlust, Raucheranamnese, Familienanamnese, Sozialanamnese)
2. Thorax-Röntgen in 2 Ebenen
3. Computertomographie des Thorax unter Mitschnitt der Oberbauchorgane einschließlich der Nebennieren
4. Die Bronchoskopie ist bei negativem CT Befund nicht zwingend, sollte aber bei Risikopatienten großzügig eingesetzt werden.
5. Eine Spirometrie ist in Hinblick auf weitere diagnostische Schritte empfehlenswert.

Das weitere Vorgehen richtet sich nun nach den Resultaten der oben angeführten Untersuchungen.

Gewebebegewinnung

6. Gewebebegewinnung

Prinzipiell ist die histologische Diagnosesicherung aus dem Primärtumor anzustreben. Feinnadelaspirationen zur zytologischen Diagnosesicherung stellen die schlechtere Alternative dar und werden nicht empfohlen.

 - a. Die Gewebebegewinnung sollte nach Möglichkeit bronchoskopisch erfolgen.
 - b. Bei bronchoskopisch schwer zugänglichen Karzinomen, Versuch einer computertomographisch gezielten transthorakalen Biopsie, mit Gewinnung eines Biopsiezylinders.
 - c. Bei gut zugänglichen, pathologisch vergrößerten supraclaviculären oder cervicalen Lymphknoten, kann auch eine Lymphknotenbiopsie/-exzision erfolgen.
 - d. Bei ausschließlichem Pleuraerguß ist eine Gewebebegewinnung mittels Thorakoskopie zu empfehlen. Bei Kontraindikationen zur Thorakoskopie stellt die diagnostische Pleurapunktion zur zytologischen Diagnosesicherung eine Alternative dar.
 - e. Bei radiologisch bzw. klinisch weit fortgeschrittener Erkrankung (Stadium IV), kann auch jede gut zugängliche Metastasenlokalisierung für die Gewebebegewinnung herangezogen werden.

7. Stellenwert der Tumormarker im Rahmen der Primärdiagnostik

Die serologische Bestimmung von Tumormarkern hat beim Lungenkarzinom im Rahmen der Primärdiagnose eine untergeordnete Bedeutung. Bei schwierigen differentialdiagnostischen Fragestellungen können folgende Tumormarker hilfreich sein:

CYFRA21-1	(Zytokinmarker)	NSCLC
NSE	(Neuronenspezifische Enolase)	SCLC
CEA	(Carcinoembryonales Antigen)	NSCLC
SCCA	(Squamous Cell Carcinoma Antigen)	NSCLC/Plattenepithelkarzinom

4.1 Kleinzelliges, neuroendokrines Bronchialkarzinom

- a. Unabhängig vom bisher diagnostizierten Tumorstadium sollten noch CT-Untersuchungen von Schädel und gesamtem Abdomen durchgeführt werden.
- b. Bei fortgeschrittener Erkrankung (extensive disease – ED) sind keine weiteren Untersuchungen erforderlich. Alle weiteren diagnostischen Schritte erfolgen nur noch symptomorientiert.
- c. Bei V. a. limitierte Erkrankung (limited disease – LD) sind ergänzende Untersuchungen zum Ausschluss von Knochenmetastasen erforderlich (z.B. Skelettszintigraphie, Low-dose Ganzkörper CT, PET bzw. PET/CT)
- d. Eine beidseitige Knochenmarkbiopsie wird nicht mehr empfohlen.
- e. Bei unklarer neurologischer Symptomatik und negativem Schädel-CT sollte ergänzend ein MRI erfolgen. Eine diagnostische Lumbalpunktion bleibt unklaren Situationen vorbehalten und ist nicht routinemäßig indiziert.

4.2 Nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom

- a. Im Falle eines Stadium IV mit multiplen Herden erfolgt jede weitere Diagnostik symptomorientiert. Bei solitärer Metastasierung (insbesondere im Bereich der Nebennieren und des Gehirns) ist eine interdisziplinäre Besprechung unter Einbeziehung eines Chirurgen der jeweiligen Disziplin obligat. Eine Metastasenresektion kann zu anhaltenden Remissionen führen. Die solitäre Organmetastasierung sollte aber unbedingt mittels PET bzw. PET/CT bestätigt werden.

Stadium IV mit multiplen Herden

mediastinales Lymphknotenstaging

b. Im Falle eines limitierten Stadiums (I-III) erfolgt ein möglichst exaktes Staging der mediastinalen Lymphknoten.

- Bei allen klinischen Stadien I-III und kurativer Therapieintention, sollte zum Ausschluss einer mediastinalen Metastasierung und einer bislang unerkannten Fernmetastasierung eine PET/CT erfolgen. Mediastinale Lymphknoten, die im CT und/oder PET maligne erscheinen müssen entweder histologisch oder zytologisch weiter abgeklärt werden.

Dafür stehen zwei Methoden zur Verfügung:

- Die klassische Mediastinoskopie - Zangenbiopsie
- Der endobronchiale Ultraschall (EBUS) - Feinnadelbiopsie

Die Wahl einer der beiden Methoden richtet sich nach der Verfügbarkeit der Methode und der Lage der pathologischen Lymphknoten.

Bei negativem EBUS, aber computertomographisch vergrößerten LK, oder im PET/CT befallenen LK, sollte ergänzend eine Mediastinoskopie erfolgen.

Der endobronchiale Ultraschall (EBUS), mit ultraschallgesteuerter Feinnadelpunktion, gilt heute als eine wenig invasive und sichere Methode und kann in vielen Fällen die invasivere Mediastinoskopie ersetzen.

c. Im Falle eines Pleuraergusses bei sonst fehlender Fernmetastasierung, ist eine histologische Sicherung der Pleurakarzinose mittels Thorakoskopie anzustreben, bei Kontraindikationen zur Thorakoskopie kann auch eine diagnostische Pleurapunktion zur zytologischen Diagnosesicherung erfolgen.

d. Im Falle einer Pleurakarzinose erfolgt jede weitere Diagnostik wie im Stadium IV.

e. Im Falle eines Pancoast Tumors ist ein ergänzendes MRI durchzuführen.

Sicherung der Pleurakarzinose

4.3 Pathologie

Die pathologische Diagnostik umfasst:

1. Präanalytik (Umgang mit Gewebe)
2. Makroskopische Beurteilung
3. Zytologie
4. Histologische Beurteilung
5. Immunphänotypisierung
6. Molekulare Analysen

pathologische Diagnostik

Die Qualitätssicherung der Diagnostik ist durch nationale (Qualitätsstandards der Österreichischen Gesellschaft für Pathologie) und internationale (z.B. ASCO American Society of Clinical Oncology) Standards geregelt. Die Validierung der Methoden und die Teilnahme an Ringversuchen sind verpflichtend.

4.3.1 Präanalytik

Die Präanalytik hat angesichts der Erweiterung des methodischen Spektrums dramatisch an Bedeutung gewonnen. Es ist auf eine unmittelbar nach Entnahme erfolgende Fixierung in 10%-igem gepuffertem Formalin (entspricht 4%-igem gepufferten Formaldehyd) zu achten, um gute Befundqualität inklusive der Option auch gute DNA Qualität für etwaige Mutationsanalysen zu gewährleisten. Auch gute RNA Qualität ist bereits in adäquat aufgearbeitetem paraffineingebettetem Gewebe zu erreichen. Gefriermaterial wird entweder primär in flüssigem Stickstoff schockgefroren oder auf Eis unter Beachtung möglichst kurzer Ischämiezeiten (sollte dokumentiert werden) aus dem Operationssaal direkt in die Pathologie gebracht. Wird das Gewebe geteilt, so braucht es eine makroskopische Beurteilung durch eine/n Pathologen/in (optional kann ein Pathologe im OP die Aufteilung des Gewebes durchführen).

4.3.2 Makroskopie

Die Makroskopie hat entsprechend der Entnahmearart unterschiedlichen Stellenwert. Bei Stanzzyllindern beschränkt sie sich auf die Beschreibung, die Angabe der Zahl und das Vermessen der Länge der Stanzzyylinder. Bei Resektaten bedarf es einer ausgiebigen Beschreibung und einer Aufarbeitung mit gezielter Gewebsentnahme durch den Pathologen. Der Zuschnitt wird entsprechend wichtiger diagnostischer Befundkomponenten (Radikalität, Staging) durchgeführt. Ausreichend Tumorgewebe (zumindest ein Block pro cm Tumordurchmesser) ist aufzuarbeiten, um eine standardgemäße Befundung durchzuführen und ausreichend Gewebe für Histologie und Zusatzdiagnostik bereitzustellen. Eine Gewebsentnahme, sei es für Diagnostik oder im Rahmen von Studien, hat durch einen Pathologen zu erfolgen, um zu gewährleisten, dass einerseits für die Diagnostik ausreichend Material bleibt und andererseits repräsentatives, vitales Gewebe für Studienzwecke gewonnen wird.

4.3.3 Zytologie

Aufgrund der Spärlichkeit des gewonnenen Materials und der Notwendigkeit, das gesamte diagnostische Spektrum mit Immunphänotypisierung und molekularer Analyse zu erstellen, ist die Histologie (Stanzzyylinder) überlegen und in der Tumordiagnostik vorzuziehen.

Qualitätssicherung

sofortige Fixierung nach Entnahme

Stanzzyylinder

Resektate

Gewebsentnahme

Histologie überlegen

WHO Klassifikation

Klassifikation maligner epithelialer Tumore der Lunge

4.3.4 Histologie

Die histologische Beurteilung erfolgt in der Diagnostik immer zuerst an Hämatoxylin & Eosin gefärbten Schnitten, nachfolgende histochemische Zusatzfärbungen wie zum Beispiel die PAS (perjod-acid-Schiff reaction) können in der Diagnostik von Adenokarzinomen hilfreich sein.

Die Diagnostik und Zuordnung der einzelnen Entitäten erfolgt entsprechend der gültigen WHO Klassifikation. Man unterscheidet primäre Neoplasien der Lunge von sekundären, metastatischen.

Im weiteren werden epitheliale, mesenchymale, melanozytäre, lymphatische Neoplasien differenziert. Lungenkarzinome sind primäre maligne epitheliale Neoplasien der Lunge und werden entsprechend der gültigen WHO Klassifikation eingeteilt, wobei klinisch therapeutisch der Unterteilung neuroendokrines (kleinzelliges) Karzinom oder nicht kleinzelliges Karzinom (NSCLC, non small cell lung cancer) besondere Bedeutung zukommt. Aus pathologischer Sicht ist eine exakte Zuordnung der Entitäten mit Angabe der Subentitäten und Varianten anzustreben. Es ist heute ein „diagnostisches Muss“ Plattenepithelkarzinome von Adenokarzinomen unter Einbeziehung aller diagnostischer Hilfsmittel bereits am Stanzmaterial zu unterscheiden.

Plattenepithelkarzinom	Papilläres Plattenepithelkarzinom
	Klarzelliges Plattenepithelkarzinom
	Kleinzelliges Plattenepithelkarzinom
	Basaloides Plattenepithelkarzinom
Kleinzelliges Karzinom	Kombiniertes kleinzelliges Karzinom
Adenokarzinome	Adenokarzinom gemischter Subtyp
	Azinäres Adenokarzinom
	Papilläres Adenokarzinom
	Bronchioloalvöläres Karzinom (BAC) <ul style="list-style-type: none"> • Nichtmuzinöses BAC • Muzinöses BAC • Gemischt muzinöses und nichtmuzinöses oder indeterminiertes BAC
	Solides Adenokarzinom mit Muzinproduktion <ul style="list-style-type: none"> • Fetales Adenokarzinom • Muzinöses kolloidales Karzinom • Muzinöses Zystadenokarzinom • Siegelringzellkarzinom • Klarzellkarzinom

Adenokarzinome	Großzelliges Karzinom <ul style="list-style-type: none"> • Großzellig neuroendokrines Karzinom <ul style="list-style-type: none"> • Kombiniertes großzellig neuroendokrines Karzinom • Großzellig basaloides Karzinom • Lymphoepitheliom-ähnliches Karzinom • Großzelliges Klarzellkarzinom • Großzelliges Karzinom mit rhabdoidem Phänotyp
	Adenosquamöses Karzinom
	Sarkomatoides Karzinom <ul style="list-style-type: none"> • Pleomorphes Karzinom • Spindelzellkarzinom • Riesenzellkarzinom • Karzinosarkom • Pulmonäres Blastom
	Carcinoid Tumor <ul style="list-style-type: none"> • Typisches Karzinoid • Atypisches Karzinoid
	Karzinome vom Speicheldrüsentyp <ul style="list-style-type: none"> • Mukoepidermoides Karzinom • Adenoidzystisches Karzinom • Epithelial/myoepitheliales Karzinom
	Präinvasive Läsionen <ul style="list-style-type: none"> • In situ Plattenepithelkarzinom • Atypische adenomatöse Hyperplasie • Diffuse idiopathische neuroendokrine Hyperplasie

Bemerkung: BAC in der TNM Klassifikation 2010 als in situ Läsionen klassifiziert, die vorliegende WHO Klassifikation wurde früher publiziert.

Die pathologische TNM Klassifikation (pTNM) entspricht der klinischen (siehe Anhang).

Klassifikation maligner epithelialer Tumore der Lunge

Bemerkung

TNM-Klassifikation

Immunhistochemie

4.3.5 Immunhistochemie

Die Immunhistochemie ist ein unabdingbarer diagnostischer Baustein. Die Immunphänotypisierung spielt einerseits in der Diagnostik von Gewebszylindern oder Resektaten eine große Rolle (so gibt es ein sogenanntes Plattenepithelkarzinom- und Adenokarzinommarkerspektrum und ein Markerspektrum, das kleinzellige Bronchuskarzinome charakterisiert) und andererseits korrelieren prognostisch/prädiktive Aussagen mit bestimmten Markerexpressionen auf immunhistochemischer Proteinebene (z.B. ERCC1). Empfehlungen der Arbeitsgruppe Pulmopathologie der Österreichischen Gesellschaft für Pathologie (www.pathology.at) werden erarbeitet und sollen ab Publikation Berücksichtigung in der Befundung finden.

Molekulare Analysen

4.3.6 Molekulare Analysen

Haben in der Diagnostik einen zentralen Stellenwert eingenommen. Sie können auch am paraffineingebetteten Material durchgeführt werden und werden bereits am Stanzmaterial durchgeführt, um eine optimale Therapieplanung zu gewährleisten. Als Beispiel ist die Mutationsanalyse des epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors (EGFR) zu nennen wobei sich im EGFR-Gen in den Exons 18, 19 und 21 sensitivierende Ereignisse zeigen, die Aussagen über das Therapieansprechen von Tyrosinkinaseinhibitoren (z.B. Gefitinib in der first line Therapie von NSCLC Stadium IIIB und IV) zulassen. Die molekulare Diagnostik des epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors sollte entsprechend den Empfehlungen der Arbeitsgruppe Pulmopathologie der Österreichischen Gesellschaft für Pathologie (www.pathology.at) erfolgen.

5 Präoperative Diagnostik und postoperative Risikoabschätzung

5.1 Standarduntersuchungen bei anatomischer Operabilität

- a. Anamnese
- b. Kompletter internistischer Status
- c. Standardlabor
(BB, Elektrolyte, Kreatinin, Leberfunktionsproben, Gerinnung, Blutgruppe)
- d. Spirometrie mit Bodyplethysmographie und Blutgasanalyse

5.2 Beurteilung des Operationsrisikos anhand der Lungenfunktion

Die Lungenfunktionsuntersuchung liefert im Wesentlichen die Einschätzung des Risikos eines postoperativen respiratorischen Versagens.

Dafür sind drei Hauptkategorien zweckmäßig:

- a. Normales Risiko
- b. Erhöhtes Risiko
- c. Sehr hohes Risiko

Risiko 2 und 3 bedeutet, dass für die postoperative Phase ein Intensivbett mit der Möglichkeit zur maschinellen Beatmung bereitstehen muss.

In der postoperativen Phase kann die Beanspruchung der Ventilation durch gesteigerten Ruheenergieumsatz, Fieber, Schmerzen und andere Komplikationen um bis zu 100% gegenüber der Ruheatmung steigen.

Bei übergewichtigen Personen sollte das Normalgewicht nach Broca herangezogen werden, da die Atmung nur die aktive, schlanke Körpermasse mit O₂ versorgen muss.

Prinzipiell gilt, je dringlicher die Indikation ist, desto schlechtere Lungenfunktionswerte müssen in Kauf genommen werden. Das bedeutet aber auch, dass bei geringem Risiko schon bei weniger ausgeprägter Störung der Lungenfunktion die Operation verschoben werden kann, um durch eine anti-inflammatorische und bronchodilatatorische Therapie die Lungenfunktion und damit den postoperativen Verlauf zu verbessern.

Lungenfunktion

Risiko 2 und 3

**je dringlicher die Indikation
desto schlechtere
Lungenfunktionswerte**

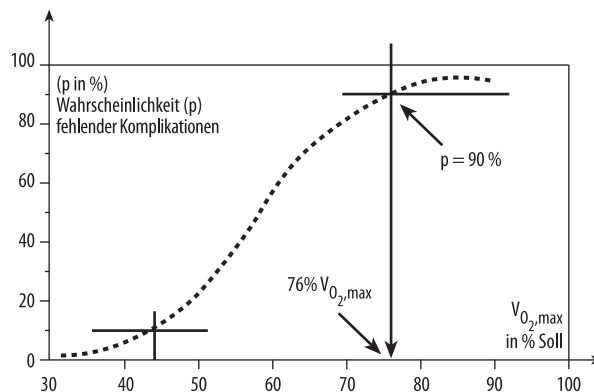
mehrere Parameter zur Beurteilung notwendig

Abbildung 7:
Wahrscheinlichkeit,
keine postoperativen
Komplikationen nach
einer Lungenresektion
zu erleiden

5.3 Beurteilung des OP-Risikos mittels der FEV1%, der VO₂ max und DLCO

Bei einer Einschränkung der FEV1 ist die Durchführung einer Spirometrie mit Bodyplethysmographie obligat. Eine Abschätzung des OP-Risikos nur anhand einer sogenannten kleinen Lungenfunktion ist nicht zulässig. Besser als die Abschätzung des OP-Risikos mit dem Absolutwert der FEV1 ist die Beurteilung durch mehrere Parameter:

- FEV1 % (1 Sekundenkapazität)
- VO₂max% (maximale Sauerstoffaufnahme gemessen im Rahmen der Spiroergometrie)
- DLCO in % (Lungendiffusion)

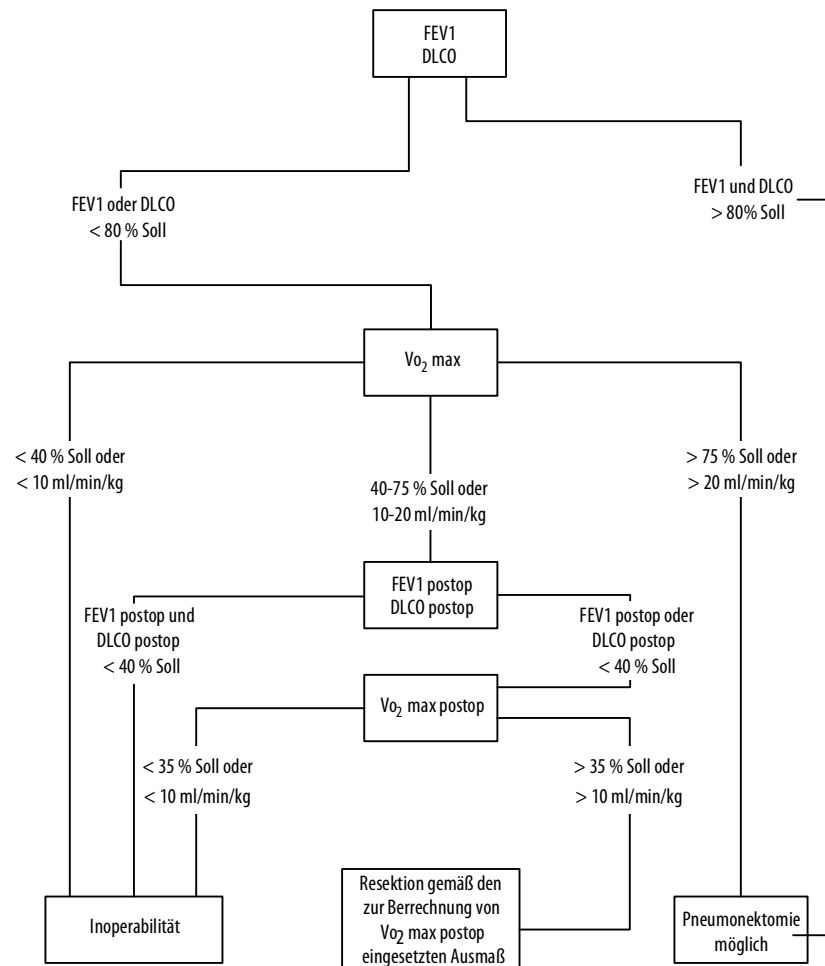


Bei Patienten ohne wesentliche Begleiterkrankungen mit einer FEV1 über 80% und einer DLCO über 80% ist eine Pneumonektomie ohne eine weiterführende Funktionsabklärung möglich. Wird aber auch nur einer der beiden Grenzwerte nicht erreicht, sollte eine Spiroergometrie mit Bestimmung der VO₂max% erfolgen.

Bei Werten über 75% des Sollwertes oder über 20 ml/kg/min ist eine Pneumonektomie möglich, unter 40% des Sollwertes der VO₂ max oder unter 10 ml/kg/min besteht Inoperabilität.

Im Zwischenbereich müssen die postoperativen Werte für FEV1 und DLCO vorausgeschätzt werden. Hierfür ist eine Lungenperfusionsszintigraphie mit Seitentrennung notwendig.

Beurteilung der funktionellen Operabilität nach Bolliger et al. (modifiziert)



Abbildungen 8:
Algorithmus zur Beurteilung
der funktionellen
Operabilität bei geplanter
Lungenresektion
(modifiziert nach Bolliger)

Eine sichere Erklärung für die gute prognostische Aussagekraft der VO_2 max gibt es bis heute noch nicht. VO_2 max erfasst den O_2 -Transport in allen Organen und stellt damit ein generelles Maß für die Leistungsfähigkeit der O_2 -Transportkette dar.

Bei Komplikationen ist es wichtig, dass trotz des erheblichen Lungenvolumenverlustes noch funktionelle Reserven vorhanden sind, die es dem Patienten ermöglichen, diese kritische Phase ohne weitere Organschäden zu überstehen.

Zusammenfassend kann ein einzelner Test nur eingeschränkt die kritische postoperative Phase beschreiben. Die Bestimmung der VO_2 max und die DLCO sind eine wertvolle Ergänzung zu den Lungenfunktionstests in Ruhe.

5.4 Klinische Prädiktoren eines erhöhten präoperativen kardio- vaskulären Risikos

hohes Risiko

5.4.1 Hohes Risiko

- a. Rezentes akutes Coronarsyndrom
- b. Instabile Angina pectoris
- c. Kürzlich durchgemachter Myokardinfarkt und klinische Zeichen einer Myocardischämie oder pathologische Ergometrie/Streßechocardiographie
- d. Dekompensierte Herzinsuffizienz
- e. Höhergradiger Herzklappenfehler
- f. Klinisch relevante Herzrhythmusstörungen

intermediäres Risiko

5.4.2 Intermediäres Risiko

- a. Stabile Angina pectoris geringer Ausprägung
- b. Früherer Myokardinfarkt oder Q-Zacken im EKG
- c. Kompensierte (rekompensierte) Herzinsuffizienz
- d. Diabetes mellitus

niederes Risiko

5.4.3 Niederes Risiko

- a. Fortgeschrittenes Alter
- b. EKG Veränderungen: LV-Hypertrophie, LSB, unspezifische ST-Strecken Veränderungen
- c. Vorhofflimmern
- d. Schlaganfallanamnese
- e. Schlecht eingestellte arterielle Hypertonie
- f. Geringe Belastungsbreite (< 2 Stockwerke)

5.5 Stellenwert der Blutgasanalyse (BGA)

Blutgasanalyse

Die BGA stellt oft eine Hilfe zum Ausschluss eines Patienten von einer Operation dar. In der Blutgasanalyse stellt ein Abfall der Blutgase unter Belastung oder eine Hypercapnie in Ruhe, keinen prinzipiellen Ausschlussgrund von einer Operation dar, ist aber ein Risikofaktor für perioperative Komplikationen

5.6 Bronchoskopie

Eine Bronchoskopie sollte nach Möglichkeit bei jedem Patienten in einem limitierten, prinzipiell operablen Tumorstadium durchgeführt werden, um computertomographisch nicht fassbare intraluminale Zweitkarzinome und in situ Carcinome zu erfassen. Steht eine Autofluoreszenzbronchoskopie zur Verfügung, ist diese wegen ihrer höheren Trefferquote bei in situ Carcinomen zu bevorzugen.

Eine starre Bronchoskopie ist unter folgenden Bedingungen indiziert:

- a. Negative Histologie durch flexible Bronchoskopie
- b. Trachealtumoren oder zentrale Prozesse in beiden Hauptbronchien
- c. Gut vascularisierte Tumoren
- d. Zur Blutstillung und therapeutischen Bronchoskopie

Prinzipiell ist wie vor jeder Operation, auch vor jeder Strahlentherapie eines Bronchialkarzinoms eine exakte Erfassung der Lungenfunktion mittels Spirometrie und arterieller Blutgasanalyse erforderlich, um eventuelle Kontraindikationen zur Strahlentherapie zu erfassen und die Bestrahlungsplanung zu optimieren.

starre Bronchoskopie

6 NSCLC im

Stadium I und II

primär chirurgische Therapie

Die Stadien I und II sind jene Tumorstadien mit der besten Prognose. Sie werden in kurativer Intention primär chirurgisch therapiert, wobei der Nutzen einer neoadjuvanten Chemotherapie noch unklar ist und derzeit im Rahmen von klinischen Studien evaluiert wird. Deshalb, aber auch aufgrund zunehmender Evidenz hinsichtlich des Nutzens einer adjuvanten Chemotherapie, ist auch bei diesen niedrigen Tumorstadien eine interdisziplinäre Therapieplanung und Behandlung unabdingbar.

Besondere Erfordernisse

Zusätzlich zu den üblichen Untersuchungen genaue Prüfung der funktionellen Operabilität. Da diese Stadien in erster Linie durch die negativen mediastinalen Lymphknotenstationen definiert sind, ist ein – auch invasives – klinisches Staging wie im vorangegangenen Kapitel dargestellt, von herausragender Bedeutung.

Die Stadien I und II können weiter unterteilt werden

Stadium I:	Stadium IA	(T1a,b N0 M0)
	Stadium IB	(T2a N0 M0)
Stadium II:	Stadium IIA	(T1a,b / 2a N1 - M0)
		(T2b N0 - M0)
	Stadium IIB	(T2b N1 / T3 N0 - M0)

6.1 Primäre chirurgische Radikaloperation

Ziel der Operation ist die Entfernung des/der vom Tumor befallenen Lungenlappen/s und die onkologische Lymphknotendissektion der entsprechenden Lymphabflussgebiete.

Bezüglich des chirurgischen Zugangsweges hat sich während der letzten Jahre die Evidenz verstärkt, dass ein minimal-invasiver Zugang für die Patienten hinsichtlich perioperativen Komplikationen, Rehabilitation, Funktionalität, Verträglichkeit, adjuvanter Therapie und Kosmetik Vorteile bringt und nicht, wie zunächst befürchtet, Nachteile in onkologischer Hinsicht. Bei entsprechender Expertise ist deshalb gerade für diese Frühstadien dem minimal-invasiv thorakoskopischen Zugang der Vorzug zu geben. Dennoch ist die klassische offene Resektion mittels Thorakotomie noch weitaus verbreiteter und derzeit noch als Standard-Methode anzusehen.

im Frühstadium minimal-invasiver Zugang

Die Art der Resektion orientiert sich an der anatomischen Situation bzw. der Lage und Größe des Tumors.

- Lobektomie Bei einem auf den Lungenlappen beschränkten Tumor
- Bilobektomie Bei lappenübergreifenden Tumoren und auch bei Ostiumtumoren mit Infiltration des Zwischenbronchus
- Manschettenresektion Bei Ostiumtumoren
- Pneumonektomie Wenn durch obige Verfahren keine R0-Resektion erreicht werden kann.

Alle genannten Eingriffe erfolgen bei rechtsseitigen Resektionen mit Lymphknoten-Dissektion der Stationen 2, 4, 7, 8, 9, 10 - 12 bei linksseitigen Resektionen mit Lymphknoten-Dissektion der Stationen 5, 6, 7, 8, 9, 10 - 12.

Neuere Daten lassen vermuten, dass bei peripheren Tumoren < 2 cm die anatomische Segmentresektion mit LK-Dissektion, dieselben onkologischen Langzeitergebnisse ergibt wie die klassische Lobektomie, jedoch mit funktionellen Vorteilen. Ein derartiger Ansatz sollte derzeit nur im Falle einer eingeschränkten funktionellen Resezierbarkeit interdisziplinär diskutiert werden und nach Möglichkeit im Rahmen von Studien verfolgt werden.

6.1.1 Neoadjuvante Chemotherapie

Gilt derzeit als experimentell und kann außerhalb von Studien nicht empfohlen werden.

6.1.2 Adjuvante Chemotherapie

Aufgrund der aktuellen Datenlage empfiehlt sich die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie im Stadium II, optional auch im Stadium IB (siehe Kapitel adjuvante Therapie des NSCLC).

6.1.3 Adjuvante Strahlentherapie

- a. Im Falle einer R0 Resektion ist nach derzeitigem Wissensstand kein zusätzlicher Gewinn zu erwarten.
- b. Im Falle einer R1 Resektion ist die Durchführung einer Strahlentherapie indiziert. Bei gutem Allgemeinzustand und ausreichenden Lungenfunktionsparametern auch eine Radiochemotherapie (siehe Stadium III).

Art der Resektion

Lymphknotendissektion

6.2 Primäre Strahlentherapie

Bei funktioneller Inoperabilität oder Ablehnung der Operation durch den Patienten kann in den Stadien I und II auch eine primäre Radiotherapie in kurativer Absicht erfolgen. Zu beachten ist auch hier die funktionelle Lungenreserve.

Es stehen drei Bestahlungsverfahren zur Verfügung:

1. Eine konventionelle Bestrahlung mit einer Zielvolumendosis von möglichst 70 Gy auf den Primärtumor und 50 - 70 Gy auf die befallenen Lymphknotenstationen. Der Stellenwert einer adjuvanten Chemotherapie nach Strahlentherapie ist bisher nicht untersucht.
2. Eine Radiochemotherapie wie im Stadium III ist ebenfalls möglich, ist aber mit einer erhöhten Toxizität verbunden.
3. Die hochdosierte, kleinvolumige, stereotaktische Bestrahlung mit ihrer hohen Präzision und kleinem Volumen, ist hauptsächlich zur Therapie von T1/2 N0 Tumoren geeignet. Auf eine Bestrahlung der Lymphabflusswege wird dann verzichtet. Eine Bestrahlung mit 3 x 12 - 15 Gy entspricht dabei biologisch einer fraktionierten Strahlentherapie mit 72 - 112 Gy.

Ob die stereotaktische Bestrahlung von Tumoren dieser Stadien alternativ zur Chirurgie als kurativer Ansatz auch für funktionell operable Patienten gerechtfertigt ist, werden Langzeitergebnisse laufender Studien zeigen. Derzeit ist nach wie vor die Chirurgie als Goldstandard der Therapie für operable Patienten anzusehen, während die stereotaktische Bestrahlung ihre Domäne bei funktionell inoperablen Patienten hat und dabei anderen Verfahren (konventionelle Radiotherapie, Radiofrequenzablation) vorzuziehen ist.

konventionell

hochdosierte, kleinvolumig,
stereotaktisch

Chirurgie
als Goldstandard

7 NSCLC im Stadium IIIA

Das Stadium III A ist sehr heterogen und umfasst T1-2 N2, T3 N1-2, T4 N0-1 M0 Tumore. Das Fünfjahresüberleben der gesamten Gruppe liegt bei ca. 25%.

Eine weitere Differenzierung der N2 positiven Stadien ist aus klinischer Sicht sinnvoll und für eine stadiengerechte Therapie erforderlich:

- IIIA1: Befall der N2 LK wird erst im Rahmen der histologischen Aufarbeitung diagnostiziert.
- IIIA2: Befall der N2 LK wird erst intraoperativ erkannt
- IIIA3: Befall der N2 LK wird mediastinoskopisch ± PET erkannt. Im CT liegt die LK- Größe zwischen 1 – 2 cm in der kurzen Achse
- IIIA4: Befall der N2 LK wird im Thoraxröntgen oder CT erkannt, mit einem Durchmesser in der kurzen Achse von ≥ 2 cm, oder einem Konglomerat aus kleineren LK

7.1 Besondere Erfordernisse im Stadium IIIA

Im klinischen Stadium IIIA ist die PET/CT obligat, da eine möglichst exakte Klärung des mediastinalen Lymphknotenbefundes für eine optimale multimodale Therapieplanung unerlässlich ist.

7.2 Stadium T3 N1 M0 - Hier wird gleich verfahren wie im Stadium II

7.2.1 Primäre chirurgische Radikaloperation

Standard ist die primäre chirurgische Radikaloperation, wobei sich die Art der Resektion an der anatomischen Situation orientiert. Vorgehen ident zu den Stadien I und II.

7.2.2 Neoadjuvante Chemotherapie

Gilt derzeit als experimentell und kann außerhalb von Studien nicht empfohlen werden.

7.2.3 Adjuvante Chemotherapie

Aufgrund der aktuellen Datenlage empfiehlt sich die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie (siehe Kapitel adjuvante Therapie des NSCLC)

7.2.4 Adjuvante Strahlentherapie

a. Im Falle einer R0 Resektion ist nach derzeitiger Datenlage kein zusätzlicher Gewinn zu erwarten. Auch die viel diskutierte Verschlechterung der Prog-

Differenzierung der N2 positiven Stadien

Stadium IIIA

Stadium T3N1M0

Standard: chirurgische Radikaloperation

R0 Resektion

R1 Resektion

- nose muss derzeit als unsicher angesehen werden.
- b. Im Falle einer R1 Resektion ist die Durchführung einer Strahlentherapie indiziert, bei gutem Allgemeinzustand und ausreichenden Lungenfunktionsparametern auch eine Radiochemotherapie (siehe Stadium III).

Stadium IIIA1

7.3 Stadium IIIA1

Befall der N2 LK wird erst im Rahmen der histologischen Aufarbeitung diagnostiziert.

7.3.1 Primäre chirurgische Radikaloperation

In der Annahme, es handelt sich um ein niedrigeres, N2-negatives Tumorstadium, erfolgte die primäre Operation

7.3.2 Neoadjuvante Chemotherapie

War in der Annahme eines niedrigeren Tumorstadiums nicht indiziert.

7.3.3 Adjuvante Chemotherapie

Aufgrund der aktuellen Datenlage empfiehlt sich die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie (siehe Kapitel adjuvante Therapie des NSCLC)

7.3.4 Adjuvante Strahlentherapie

R0 Resektion

- a. Im Falle einer R0 Resektion ist bei Befall mehrerer mediastinaler LK, oder kapselüberschreitendem Wachstum, eine adjuvante Strahlentherapie des ipsilateralen Hilus und des angrenzenden Mediastinums mit 50 bis 60 Gy in konventioneller Fraktionierung (5 x 2 Gy/Woche) indiziert, sollte aber erst nach Abschluss der adjuvanten Chemotherapie begonnen werden.

R1 Resektion

- b. Im Falle einer R1 Resektion ist eine Strahlentherapie obligat, wobei bei kurativer Intention im Bereich des Primärtumors eine Dosis von mindestens 60 Gy bei konventioneller Fraktionierung erreicht werden sollte. Bei gutem Allgemeinzustand und ausreichenden Lungenfunktionsparametern kann eine Radiochemotherapie erfolgen.
- c. Im Falle einer R2 Resektion ist eine Strahlentherapie obligat, wobei die Gesamtdosis im verbliebenen Resttumor mindestens 66 - 70 Gy betragen sollte.

Merke!

Postoperativ muss vor geplanter Strahlentherapie die aktuelle Lungenfunktion mittels Spirometrie und Blutgasanalyse geprüft werden.

7.4 Stadium IIIA2

Befall der N2 LK wird erst intraoperativ erkannt.

Hier ergibt sich das Tumorstadium mit Befall der N2-Lymphknoten erst intraoperativ. Das Vorgehen entspricht jenem im Stadium IIIA1.

7.5 Stadium IIIA3

Der Befall der N2 LK wurde zytologisch/histologisch im Rahmen der präoperativen Abklärung diagnostiziert. Im CT liegt die LK-Größe zwischen 1 - 2 cm in der kurzen Achse. Bei Befall eines einzelnen LK ist die Prognose besser einzustufen als bei Befall multipler ipsilateraler LK. Diese Tatsache sollte auch bei der Beurteilung bezüglich Operabilität im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzeptes berücksichtigt werden.

7.5.1 Primäre chirurgische Radikaloperation

Sollte wegen der schlechten Überlebensdaten vermieden werden. Die Operation muss in ein multimodales Therapiekonzept eingebunden sein.

7.5.2 Neoadjuvante Chemotherapie ± Radiotherapie – multimodale Therapie!

Die optimale Form der neoadjuvanten Therapie ist derzeit Gegenstand zahlreicher Studien und wird noch sehr kontroversiell diskutiert. Das hier vorgeschlagene Therapiekonzept ist ein derzeit akzeptierter und praktikabler Weg.

Bei gutem Allgemeinzustand und funktioneller Operabilität sollte der Patient zunächst eine Induktionschemotherapie mit einem der etablierten Chemotherapieschemata über 2 bis 3 Zyklen erhalten.

- a. Zeigt sich anschließend eine radiologische Remission (cPR, cCR), erfolgt die Operation.
- b. Zeigt sich ein stabiles Bild von Seiten des Primärtumors aber eine klinische Normalisierung der mediastinalen LK (Downstaging) ist die Operation anzustreben.
- c. Besteht nach der neoadjuvanten CTH lediglich ein stabiles Krankheitsbild kann die Operation dennoch versucht werden, wenn initial nur ein einzelner mediastinaler LK befallen war.
- d. Besteht nach der neoadjuvanten CTH lediglich ein stabiles Bild bei bereits initial ausgedehntem mediastinalem LK Befall (multiple LK), muss die

Stadium IIIA2

Stadium IIIA3

multimodales
Therapiekonzept

Induktionschemotherapie

postoperatives Vorgehen

Indikation zur Operation sehr kritisch gestellt werden. In dieser Situation empfiehlt sich meist die Einleitung einer Strahlentherapie bzw. Radio-/Chemotherapie ab dem 3. CTH-Zyklus, mit 66-70 Gy.

Im Rahmen einer parallelen Radio-/Chemotherapie empfiehlt sich die Verwendung von Vinorelbine/Cisplatin (Siehe CTH-Protokolle zur Radio-/Chemotherapie)

- e. Ist die Erkrankung nach zwei Zyklen neoadjuvanter CTH progredient, aber immer noch im Stadium III, ist bei entsprechend gutem Allgemeinzustand die parallele Radio-/Chemotherapie ab dem 3. CTH-Zyklus anzustreben, bei reduziertem Allgemeinzustand Wechsel auf alleinige Radiotherapie.

Postoperativ kann die Chemotherapie im Sinne einer adjuvanten Therapie bis zum 4. Therapiezyklus fortgesetzt werden, insbesondere wenn auf die beiden ersten neoadjuvanten CTH-Zyklen ein Ansprechen zu verzeichnen war. Eine adjuvante Strahlentherapie mit 50,4 Gy (1,8 Gy 5 x pro Woche) sollte zur Senkung des Lokalrezidivrisikos erfolgen, wenn mehrere LK befallen waren oder ein kapselüberschreitendes Wachstum festzustellen war.

Abweichend von der genannten Strategie, kann in Anlehnung an die amerikanische Intergroup-Studie, bei Patienten mit primär operabler Erkrankung im Stadium IIIA eine konkomitante neoadjuvante Radio-/Chemotherapie mit Cisplatin/Etoposid versucht werden. Voraussetzung ist aber, dass hierbei keine Pneumonektomie geplant ist, da im Rahmen eines solchen trimodalen Therapiekonzeptes die postoperative Mortalität unvertretbar hoch ist.

7.5.3 Sequentielle Chemotherapie / Strahlentherapie

Bei schlechtem Allgemeinzustand und/oder eindeutig tumorbedingtem signifikantem Gewichtsverlust ($\geq 5\%$), empfiehlt sich ein konservatives Vorgehen, bestehend aus einer initialen Chemotherapie mit einer der Standardtherapien über 3 - 4 Zyklen und anschließend eine Strahlentherapie des Primärtumors und der initial befallenen Lymphknoten (PET) mit 66,6 bis 70,2 Gy (1,8 Gy 5 x / Woche)

7.5.4 Adjuvante Chemotherapie

Sollte der Patient dennoch primär operiert worden sein, empfiehlt sich aufgrund der aktuellen Datenlage die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie (siehe Kapitel adjuvante Therapie des NSCLC).

schlechter Allgemeinzustand

7.5.5 Adjuvante Strahlentherapie

- Im Falle einer R0 Resektion ist bei Befall mehrerer mediastinaler LK oder kapselüberschreitendem Tumorwachstum eine adjuvante Strahlentherapie mit 50,4 Gy indiziert (1,8 Gy 5 x / Woche).
- Im Falle einer R1 Resektion empfiehlt sich die Durchführung einer Strahlentherapie mit Dosisescalation im Bereich des Primärtumors bis zu 70 Gy.

7.5.6 Alleinige Strahlentherapie

Bei schlechtem Allgemeinzustand und/oder eindeutig tumorbedingtem Gewichtsverlust $\geq 5\%$ und/oder einer Kontraindikation zur Polychemotherapie empfiehlt sich die alleinige Bestrahlung des Primärtumors und der befallenen Lymphknoten. Die Strahlendosis richtet sich nach der individuellen Situation des Patienten und beträgt bei schlechtem Allgemeinzustand oder schlechter Lungenfunktion 50,4 Gy (1,8 Gy 5 x pro Woche). Bei ausreichendem Allgemeinzustand, ausreichender Lungenfunktion aber Kontraindikation zur Chemotherapie, ist eine Aufdosierung in der Tumorregion und der befallenen Lymphknoten bis zu einer Gesamtdosis von 70 Gy anzustreben. Dies verbessert die lokale Tumorkontrolle wesentlich.

7.5.7 Alleinige palliative Chemotherapie

Wenn eine Strahlentherapie bei sehr schlechter Lungenfunktion nicht vertretbar ist, empfiehlt sich eine alleinige Chemotherapie mit einem der etablierten Protokolle über 4 Zyklen (siehe Stadium IV)

7.6 Stadium IIIA4

Der Befall der N2 LK wurde zytologisch/histologisch im Rahmen der präoperativen Abklärung diagnostiziert. Im CT beträgt die LK- Größe ≥ 2 cm in der kurzen Achse, bzw. besteht ein Konglomerat aus mehreren kleineren Lymphknoten.

Die Prognose ist in diesem Stadium verglichen mit den Stadien IIIA1-3 nochmals schlechter einzustufen. Grundsätzlich erfolgt die Therapie wie im Stadium IIIA3, die Indikation zur Operation muss aber besonders streng gestellt werden. In diesem Tumorstadium besteht wie im Stadium IIIB(N3) oftmals die Indikation zur definitiven Radio-/Chemotherapie.

7.6.1 Primäre chirurgische Radikaloperation

In diesem Tumorstadium nicht sinnvoll.

R0 Resektion

R1 Resektion

**schlechter
Allgemeinzustand**

**ausreichender
Allgemeinzustand**

Induktionschemotherapie

7.6.2 Neoadjuvante Chemotherapie/primäre Radiochemotherapie

In diesem Stadium sind die Voraussetzungen für eine Operation deutlich schlechter. Bei gutem Allgemeinzustand und lediglich einem einzigen deutlich vergrößerten LK (IIIA4 beruht nur auf einem singulären mediastinalen LK) empfiehlt sich aber auch hier ein multimodales Vorgehen unter Einbeziehung der Chirurgie, wie im Stadium IIIA3, mit kurativer Zielsetzung.

Induktionschemotherapie mit einem der etablierten Chemotherapieschemata über 2 - 3 Zyklen.

- a. Zeigt sich anschließend eine radiologische Remission (cPR, cCR), erfolgt die Operation.
- b. Zeigt sich ein stabiles Bild von Seiten des Primärtumors aber eine deutliche Verkleinerung des solitären mediastinalen LK erfolgt die Operation.
- c. Besteht nach der neoadjuvanten CTH lediglich ein stabiles Krankheitsbild sollte ab dem 3. CTH-Zyklus eine parallele Radio-/Chemotherapie mit 66-70 Gy erfolgen und auf die Operation verzichtet werden.
- d. Ist die Erkrankung nach zwei Zyklen neoadjuvanter CTH progredient, aber immer noch im Stadium III, ist bei entsprechend gutem Allgemeinzustand die parallele Radio-/Chemotherapie ab dem 3. (4.) CTH-Zyklus mit 66-70 Gy anzustreben, bei reduziertem Allgemeinzustand Wechsel auf eine alleinige Radiotherapie.

Im Rahmen einer parallelen Radio-/Chemotherapie empfiehlt sich die Verwendung von Vinorelbine/Cisplatin (Siehe CTH-Protokolle zur Radio-/Chemotherapie)

Intergroup-Studie

Alternativ zum dem oben angeführten Vorgehen, kann in Anlehnung an die amerikanische Intergroup-Studie, bei Patienten mit primär operabler Erkrankung im Stadium IIIA eine neoadjuvante Radio-/Chemotherapie mit Cisplatin/Etoposid versucht werden. Voraussetzung ist aber, dass hierbei keine Pneumonektomie geplant ist, da im Rahmen eines solchen trimodalen Therapiekonzeptes die postoperative Mortalität unvertretbar hoch ist.

7.6.3 Definitive Radio-/Chemotherapie

Im Falle multipler deutliche vergrößerter (bulky) mediastinaler LK ist eine definitive Radio-/Chemotherapie ohne Operation indiziert.

Je nach zeitlicher Verfügbarkeit der Strahlentherapie, bieten sich zwei Vorgehensweisen an:

- a. Induktionschemotherapie mit ein bis zwei Zyklen einer Standardchemotherapie und ab dem 2 - 3. Therapiezyklus (von 4 geplanten Therapiezyklen) Beginn der parallelen Radiotherapie bis 66 - 70 Gy.

deutlich vergrößerte
mediastinale Lymphknoten

- b. Definitive Radiochemotherapie mit 4 Zyklen Cisplatin/Etoposid und gleichzeitigem Beginn von Radiotherapie und Chemotherapie(siehe Vorschläge zur Radio-/Chemotherapie)

7.6.4 Sequentielle Chemotherapie/Strahlentherapie

Bei reduziertem Allgemeinzustand oder eindeutig tumorbedingtem Gewichtsverlust $\geq 5\%$ empfiehlt sich ein konservatives Vorgehen, beginnend mit einer Standardchemotherapie über 3 - 4 Zyklen, gefolgt von der Strahlentherapie. Auch in dieser Situation sollten, wenn möglich, die initial besiedelten Lymphknoten und der Primärtumor mit 66 bzw. 70,2 Gy bestrahlt werden.

7.6.5 Adjuvante Chemotherapie

Falls doch primär operiert wurde wie in den anderen Stadien IIIA.

7.6.6 Adjuvante Strahlentherapie

Falls doch primär operiert wurde wie in den anderen Stadien IIIA.

7.7 Stadium IIIA T4, N0-1, M0 (vormals Stadium IIIB) mit

- a. Einbeziehung von Wirbelkörpern, oder
- b. linkem Atrium, oder
- c. Vena cava superior, oder
- d. Nervus recurrens, oder
- e. der Hauptcarina

7.7.1 Primäre chirurgische Radikaloperation

Ziel ist derzeit die primäre chirurgische Radikaloperation, wobei sich die Art der Resektion an der anatomischen Situation orientiert.

7.7.2 Neoadjuvante Chemotherapie

Gilt derzeit als experimentell, muss aber mit dem Thoraxchirurgen im Einzelfall diskutiert werden, um die Möglichkeit einer radikalen Operation zu verbessern.

7.7.3 Adjuvante Chemotherapie

Aufgrund der aktuellen Datenlage empfiehlt sich die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie(siehe Kapitel adjuvante Therapie des NSCLC).

reduzierter
Allgemeinzustand

primäre chirurgische
Radikaloperation

R0 Resektion

R1 Resektion

7.7.4 Adjuvante Strahlentherapie

- a. Im Falle einer R0 Resektion ist die Situation unklar und richtet sich nach der betroffenen anatomischen Struktur, z.B. Radiotherapie nach Resektion eines Wirbelkörpers.
- b. Im Falle einer R1 Resektion empfiehlt sich die Durchführung einer Strahlentherapie mit einer Gesamtdosis von 60 Gy im Bereich der R1-Resektion und 50 Gy im Bereich der übrigen Primärtumorregion wenn die Primärlokalisierung des Tumors dies zulässt, bei gutem Allgemeinzustand und ausreichenden Lungenfunktionsparametern auch eine Radiochemotherapie (siehe Stadium IIIA1)

7.7.5 Alleinige palliative Strahlentherapie

Patienten die inoperabel sind und in einem reduzierten Allgemeinzustand (WHO ≥ 2) oder einen Gewichtsverlust $\geq 5\%$ aufweisen und eine platinhaltige Chemotherapie nicht tolerieren, erhalten primär eine Strahlentherapie mit 50 Gy bei konventioneller Dosierung, sofern die Lokalisation des Tumors dies zulässt.

Bei ausreichendem Allgemeinzustand, ausreichender Lungenfunktion, aber Kontraindikation zur Chemotherapie, ist eine Aufdosierung in der Tumorregion bzw. der besiedelten Lymphknoten bis zu einer Gesamtdosis von 70 Gy anzustreben. Alternativ dazu ist auch eine Radiochemotherapie wie im Stadium IIIA möglich.

7.7.6 Alleinige Chemotherapie

Wenn eine Strahlentherapie bei sehr schlechter Lungenfunktion oder wegen der Lokalisation des Tumors nicht vertretbar ist, empfiehlt sich eine alleinige Chemotherapie mit einem der etablierten Protokolle über 4 Zyklen.

Stadium IIIA mit
T4N0-1M0

7.8 Stadium IIIA mit T4, N0-1, M0 mit Tumorherd(en) in einem weiteren ipsilateralen Lungenlappen (vormals Stadium IV)

Im Rahmen der neuen TNM Klassifikation wurde diese Tumorausbreitung wegen der besseren Prognose vom Stadium IV in's Stadium III verschoben. Daher kann in dieser Sondersituation im Einzelfall ein kurativer Ansatz bestehend aus Operation plus (neo)adjuvanter Chemotherapie verfolgt werden.

Wenn eine radikale Operation bei schlechter Lungenfunktion oder wegen der Lokalisation des Tumors nicht vertretbar ist, empfiehlt sich eine alleinige Chemotherapie mit einem der etablierten Protokolle über 4 bis maximal 6 Zyklen.

8 NSCLC im Stadium IIIB

Da Patienten im Stadium IIIB, in seltenen Fällen eine potentielle Heilungschance durch Einsatz einer multimodalen Therapie besitzen, ist hier eine besonders genaue diagnostische Evaluierung vor Therapiebeginn erforderlich. Die Behandlung dieser Patienten setzt eine sehr enge Zusammenarbeit aller Disziplinen voraus, insbesondere auch, um eine Übertherapie inkurabler Patienten möglichst zu vermeiden.

8.1 Stadium IIIB T4 N2-3 M0

In diesem Tumorstadium ist eine Kuration im Allgemeinen nicht mehr möglich. Eine Operation ist meistens weder primär noch sekundär nach vorangegangener Chemotherapie bzw. Radiochemotherapie erfolgversprechend. Die Therapie erfolgt wie im Stadium IIIA4:

8.1.1 Kombination von Chemotherapie mit Radiotherapie

- Induktionstherapie gefolgt von einer parallelen Radio-/Chemotherapie
- Parallele Radiochemotherapie mit Cisplatin/Etoposid ab Tag 1.
- Sequentielle Chemotherapie → Radiotherapie bei reduziertem Allgemeinzustand oder Kontraindikation zu einer parallelen Radiochemotherapie.

8.1.2 Alleinige palliative Strahlentherapie

Patienten in reduziertem Allgemeinzustand (WHO \geq 2) oder eindeutig tumorbedingtem Gewichtsverlust \geq 5%, die eine platinhaltige Chemotherapie nicht tolerieren, erhalten primär eine Strahlentherapie mit 50 bis 60 Gy in konventioneller Dosierung im Bereich der Tumorregion und der klinisch befallenen Lymphabflusswege.

8.1.3 Alleinige Chemotherapie

Wenn eine Strahlentherapie bei sehr schlechter Lungenfunktion nicht vertretbar ist, empfiehlt sich eine alleinige Chemotherapie mit einem der etablierten Protokolle über 4 bis maximal 6 Zyklen.

8.2 Stadium T1-3, N3, M0

In diesem seltenen Tumorstadium ist in Ausnahmefällen durch eine multimodale Therapie eine Kuration möglich. Eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit ist dafür nötig. Voraussetzung ist ein guter Allgemeinzustand des Patienten. Das Vorgehen gleicht jenem im Stadium IIIA4.

keine Heilungschance

Stadium IIIB
T4N2-3M0

Stadium T1-3N3M0

9 Pancoast Tumore

Unter Pancoast Tumoren werden jene NSCLC zusammengefasst, die in den Lungenspitzen lokalisiert sind und umgebende Thoraxwandstrukturen wie z.B. Rippen, Wirbelkörper, Plexus brachialis, Nervus sympathicus und Arteria subclavia infiltrieren.

9.1 Besondere Erfordernisse bei Pancoast Tumoren

Die Tumore sind bei tumorfreiem mediastinalen LK-Status prinzipiell operabel. Nachdem die Resultate durch ein multimodales Therapiekonzept vermutlich verbessert werden können, ist auch in dieser Situation eine enge Zusammenarbeit der verschiedenen Disziplinen erforderlich. Entscheidend für das weitere Vorgehen ist die initiale Stellungnahme des Thoraxchirurgen bezüglich Operabilität des Primärtumors.

9.2 Staging bei Pancoast Tumoren

Zur optimalen Darstellung des Lokalbefundes sollte neben dem CT-Thorax noch ein MRI durchgeführt werden. Im Falle der Möglichkeit einer radikalen Operation des Primärtumors, erfolgen Mediastinoskopie und ein PET zur optimalen Beurteilung des Mediastinums. Weitere Staginguntersuchungen gelten zwar nicht als Standard, werden vom TAKO aber empfohlen, wie z.B. CT Untersuchungen von Schädel und Abdomen.

9.3 Pancoast Tumoren mit negativem mediastinalen Lymphknotenstatus

9.3.1 Primäre chirurgische Radikaloperation

Die primäre radikale Operation ist selten möglich und sollte nur versucht werden wenn eine Kontraindikation zur Chemotherapie und/oder Strahlentherapie besteht.

9.3.2 Neoadjuvante Radiochemotherapie

Patienten in gutem Allgemeinzustand und negativem mediastinalen LK Befall sollten eine neoadjuvante Radio-/Chemotherapie wie im Stadium IIIA, mit einer Bestrahlung von 45 Gy angeboten werden. Bei klinischem Ansprechen erfolgt dann die Operation in kurativer Absicht.

CT und MRI

9.3.3 Adjuvante Chemotherapie

Eine adjuvante Chemotherapie sollten jene Patienten erhalten die präoperativ weniger als 4 Zyklen Chemotherapie erhielten. Anzustreben sind insgesamt 4 Zyklen Chemotherapie.

9.3.4 Neoadjuvante Strahlentherapie

Patienten in reduziertem Allgemeinzustand, die eine Radio-/Chemotherapie nicht tolerieren, erhalten eine neoadjuvante Strahlentherapie mit 45 Gy in Einzeldosen zu 1,8 Gy täglich.

9.3.5 Adjuvante Strahlentherapie

kommt nur für jene wenigen Patienten in Frage die keine neoadjuvante Strahlentherapie erhielten. Die Gesamtdosis sollte dann bei 50,4 - 59,4 Gy (1,8 Gy 5 x pro Woche) liegen.

9.3.6 Alleinige palliative Strahlentherapie

Patienten die funktionell inoperabel sind und in einem reduzierten Allgemeinzustand (WHO ≥ 2) oder einen eindeutig tumorbedingten Gewichtsverlust $\geq 5\%$ aufweisen und eine platinhaltige Chemotherapie nicht tolerieren, erhalten primär eine Strahlentherapie mit 50,4 Gy (1,8 Gy 5 x / Woche). Wenn die Lokalisation des Tumors und die Lungenfunktion dies zulassen, ist eine Aufdosierung der Primärtumorregion auf 65,8 Gy anzustreben.

9.3.7 Alleinige palliative Chemotherapie

Wenn eine Strahlentherapie bei sehr schlechter Lungenfunktion nicht vertretbar ist, empfiehlt sich eine alleinige Chemotherapie mit einem der etablierten Protokolle über 4 bis maximal 6 Zyklen.

9.4 Pancoast Tumoren mit positivem mediastinalen Lymphknotenstatus

Bei positivem mediastinalem LK-Befall (N2) sollten multimodale Therapiekonzepte unter Einschluß der Chirurgie nur mit großer Zurückhaltung verfolgt werden, denn die Prognose ist in diesem Tumorstadium sehr ungünstig.

9.4.1 Palliative Radiochemotherapie

Bei gutem Allgemeinzustand empfiehlt sich eine simultane Radiochemotherapie mit Vinorelbine/Cisplatin (alternativ mit Cisplatin/Etoposid) wie im Stadium IIIA3/4. Patienten die Radiochemotherapie nicht tolerieren, sollten sequentiell eine Chemotherapie mit einem der etablierten Protokolle über vier

reduzierter
Allgemeinzustand

Zyklen erhalten und anschließend eine Radiotherapie.

9.4.2 Alleinige palliative Strahlentherapie

Patienten in einem reduzierten Allgemeinzustand (WHO \geq 2) oder einen Gewichtsverlust \geq 5% aufweisen und eine platinhaltige Chemotherapie nicht tolerieren, erhalten primär eine Strahlentherapie mit 50,4 - 59,4 Gy (1,8 Gy 5 x pro Woche)

9.4.3 Alleinige palliative Chemotherapie

Wenn eine Strahlentherapie bei sehr schlechter Lungenfunktion nicht vertretbar ist, empfiehlt sich eine alleinige Chemotherapie mit einem der etablierten Protokolle über 4 bis maximal 6 Zyklen.

10 Adjuvante Therapie

nach R0 Resektion

Für Patienten in den Stadien II-III A (nach TNM-Version 6, Seite 55), die sich postoperativ in gutem AZ (WHO 0/1) befinden und keine schwerwiegenden Komorbiditäten aufweisen, wird eine adjuvante Chemotherapie empfohlen. Nach Pneumektomie ist dabei die Nutzen-Risiko-Abwägung besonders umsichtig vorzunehmen (erhöhtes Komplikationsrisiko).

Im Stadium IB ist die Datenlage derzeit unsicher, und die Indikation zur adjuvanten Chemotherapie sollte zurückhaltend gestellt werden. Sie kann jedoch bei Vorliegen weiterer Risikofaktoren (Primärtumorgröße > 4 cm, GIII, L1, V1) und genauer Risikoabwägung in Betracht gezogen werden. In diesen Fällen ist eine individuelle Therapieentscheidung nach eingehender Erörterung mit dem Patienten zu treffen.

Für ein primär operables Stadium IIIB, welches sich durch eine T4N0/1-Situation definiert (nach TNM-Version 6, Seite 55), ist nach R0 Resektion aufgrund des sehr hohen systemischen Rezidivrisikos eine postoperative systemische Therapie als sinnvoll zu erachten, obgleich für diese Situation keine Daten aus randomisierten Studien vorliegen.

Die Chemotherapie sollte innerhalb von 60 Tagen nach erfolgter Operation begonnen werden.

Empfohlene Therapieschemata

- Cisplatin/Vinorelbine oder
- Carboplatin/Vinorelbine (bei eingeschränkter Nierenfunktion)

Der Stellenwert anderer Platinkombinationen wurde in prospektiven Studien nicht ausreichend untersucht.

Dauer der Behandlung

Vier Zyklen

Einfluss der IASLC Klassifikation (TNM-Version 7)

Da alle Studien zur adjuvanten Chemotherapie auf der TNM-Version sechs beruhen, sollte auch aktuell die Indikation entsprechend der damals gültigen Stadieneinteilung (also TNM-Version 6, Seite 55) erfolgen.

EGFR Mutationsstatus:

Diesem kommt derzeit in der Entscheidung für eine adjuvante Therapie keine Bedeutung zu.

erhöhtes
Komplikationsrisiko

IASLC Klassifikation

11 Empfehlungen zur Radiochemotherapie des NSCLC im Stadium IIIA/B und bei Pancoast Tumoren

In vielen klinischen Studien beginnt die konkomitante Radio-/Chemotherapie bereits mit dem ersten Zyklus Chemotherapie.

Aus planungstechnischen Gründen ist aber eine synchrone Radiochemotherapie ab dem Tag 1 meist nicht möglich. In diesen Fällen empfiehlt sich der Beginn mit einer Chemotherapie im Sinne einer Induktionschemotherapie über 1 - 2 Zyklen:

Vorschlag 1

11.1 Vorschlag 1

1. Die Induktionschemotherapie – meist über zwei Zyklen – kann mit jeder der etablierten platinhaltigen Kombinationstherapien erfolgen.
2. Im Rahmen der folgenden synchronen Radiochemotherapie erfolgt aus Gründen der geringsten Toxizität die Umstellung auf Navelbine/Cisplatin entsprechend der randomisierten Studie von E. Vokes et al. (JCO 2002, Vol 20, Nr. 20, p 4191-98).

Konkrete Durchführung der Radiochemotherapie mit Navelbine/Cisplatin nach Vokes et al.

Chemotherapie

Cisplatin 25 mg/m² an den Tagen 1-3, 22-24, 43-45,
Vinorelbine 25 mg/m² an den Tagen 1, 8, 15, 22, 29, dann
Vinorelbine 15 mg/m² an den Tagen 43, 50, 64, and 71.

Radiotherapie

In konventioneller Fraktionierung mit 5 x 2 Gy pro Woche ab dem Tag 43.
Im hilären und mediastinalen Lymphabfluß sollten 50 Gy erreicht werden.

11.2 Vorschlag 2

Vorschlag 2

Ein alternatives Therapieschema mit Vinorelbine/Cisplatin wurde von Zatloukal et al 2004 (Lung Cancer 2004, Vol 46, Issue 1, p 87-98) publiziert. Bei diesem Vorgehen ist die Dosierung von Cisplatin während der Radiotherapie deutlich höher!

1. Ein Zyklus Induktionschemotherapie mit Vinorelbine/Cisplatin in voller Dosierung
2. Ab dem Tag 4 des 2. CTH-Zyklus parallel zur jetzt dosisreduzierten Chemotherapie, Beginn der Bestrahlung (z.B. 60 Gy in 30 Fraktionen)

3. Nach Ende der Strahlentherapie ein weiterer Zyklus Chemotherapie in voller Dosierung

Chemotherapie

Zyklus 1:

Vinorelbine 25 mg/m² an den Tagen 1,8,15 – Cisplatin 80 mg/m² Tag 1
(Wh Tag 29)

Zyklus 2 + 3:

Vinorelbine 12,5 mg/m² an den Tagen 1,8,15 – Cisplatin 80 mg/m² Tag 1

Zyklus 4: wie Zyklus 1

Aus Gründen der besseren Verträglichkeit kann die Cisplatin-Dosis auch auf drei Tage (25 mg/m²/d) aufgeteilt werden.

11.3 Vorschlag 3

Wenn der Beginn der Strahlentherapie gleichzeitig mit der Chemotherapie erfolgen soll, empfiehlt sich eine Therapie mit Cisplatin/Etoposid.

Chemotherapie

4 Zyklen Cisplatin 50 mg/m² Tag 1+8 – Etoposid 50 mg/m² Tag 1 - 5,
Wh Tag 29

Vorschlag 3

12 NSCLC Stadium IV

Lebensqualität und Überlebenszeit

Im Stadium IV (gilt sinngemäß auch für Stadium IIIB ohne Möglichkeit zur definitiven Strahlentherapie) ist das NSCLC nicht mehr kurativ behandelbar. Eine Ausnahme stellen singuläre Metastasen in ZNS oder Nebenniere dar, die in kurativer Absicht chirurgisch saniert werden. Ziele der palliativen Therapie sind der Erhalt bzw. die Verbesserung der Lebensqualität und die Verlängerung der Überlebenszeit.

Grundlagen der Therapieentscheidung

- Alter, Komorbiditäten, Performance Status
- Histologischer Subtyp; eine rein zytologische Beurteilung limitiert eine individualisierte Therapieplanung.
- EGFR Mutationsanalyse

12.1 Erstlinientherapie

Performance Status 0/1

12.1.1 Erstlinientherapie bei Performance Status 0/1

EGFR TKI Therapie

Bei Nachweis einer aktivierenden EGFR Mutation ist eine Erstlinientherapie mit Gefitinib zu empfehlen.

Platinhaltige Kombinationschemotherapie

Sollte keine EGFR Mutationsanalyse oder eine negatives Testergebnis (EGFR-Wild Typ) vorliegen, stellt eine platinbasierte Zweierkombination die Basis der palliativen Therapie dar. Die platinhaltige Kombinationstherapie verlängert das Überleben und verbessert die Symptomkontrolle und damit die Lebensqualität, im Vergleich zu bester unterstützender Therapie.

TAKO Vorschlag

Im Rahmen des TAKO schlagen wir die Wahl eines der hier angeführten Therapieprotokolle vor:

- a. Vinorelbine/Cisplatin
- b. Gemcitabine/Cisplatin
- c. Docetaxel/Cisplatin
- d. Pemetrexed/Cisplatin

In einer randomisierten Phase III-Studie (Scagliotti et al. JCO 2008, Vol 26 Number 21, p 1-10) erwies sich die Kombination Cisplatin/Pemetrexed bei Adenokarzinomen und großzelligen Karzinomen der Kombination Cisplatin/Gemcitabine hinsichtlich Überleben und Toxizität als überlegen. Daher sollte dieser Kombination bei Vorliegen der genannten histologischen Subtypen,

sofern nicht zusätzlich monoklonale Antikörper eingesetzt werden, der Vorzug gegeben werden. Im Umkehrschluss sollte Pemetrexed bei Plattenepithel-Histologie nicht zur Anwendung kommen. Ein Vergleich von Cisplatin/Pemetrexed mit anderen modernen Kombinationstherapien liegt noch nicht vor.

Cisplatin vs. Carboplatin

Cisplatin zeigt gegenüber Carboplatin (AUC 6) in der Kombinationstherapie eine signifikant höhere Remissionsrate und bei Kombination mit Gemcitabine, Taxanen oder Vinorelbine einen Überlebensgewinn. Damit sollte Carboplatin nur bei Vorliegen einer Cisplatin-Kontraindikation eingesetzt werden.

Platinfreie Kombinationstherapie

Bei Vorliegen von Kontraindikationen gegen eine platinhaltige Chemotherapie, kann eine platinfreie Zweierkombination mit Drittgenerationszytostatika empfohlen werden. Im Vergleich zu den Platinkombinationen zeigen diese eine schlechtere Ansprechrate bei vergleichbarem Überleben.

Beispiele: Taxotere/Gemcitabine, Gemcitabine/Navelbine.

Platinkombination + Bevacizumab

Der antiangiogenetisch wirkende Antikörper Bevacizumab erbrachte als Zusatz zu einer Chemotherapie mit Paclitaxel/Carboplatin in einer randomisierten Phase-III-Studie eine Verbesserung des Gesamt-Überlebens. Patienten mit Plattenepithel-Histologie, anamnestisch fassbaren Hämoptysen, unbehandelten ZNS-Metastasen, vorbestehender therapeutischer Antikoagulation, kardiovaskulären Komorbiditäten, sowie medikamentös unzureichend kontrollierter arterieller Hypertonie, waren jedoch auf Grund des Toxizitätsprofils von Bevacizumab von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Auf Basis dieser Daten, kann die Verabreichung von Bevacizumab bei Verwendung von Carboplatin/Paclitaxel und unter besonderer Berücksichtigung der Kontraindikationen empfohlen werden, wobei die Gefahr von Hirnblutungen bei vorbehandelten ZNS Metastasen nur noch als gering eingestuft wird und von der EMEA diese Restriktion der Indikation aufgehoben wurde. Entsprechend einer Subgruppenanalyse sind bei Patienten > 70a häufiger Bevacizumab-induzierte Toxizitäten zu erwarten, sodass für diese Patientengruppe der klinische Nutzen schlechter belegt ist. Die empfohlene Dosis von Bevacizumab in Kombination mit Carboplatin/Paclitaxel ist 15 mg/kg KG alle 3 Wochen.

Nach derzeitiger Datenlage scheint der Effekt von Bevacizumab in Kombination mit Gemcitabine/Cisplatin geringer ausgeprägt zu sein. Auch erwies sich in dieser Kombination Bevacizumab in einer Dosierung von 7,5 mg/kg alle 3 Wochen gleichwertig mit 15 mg/kg alle 3 Wochen.

nicht etabliert

Erhaltungstherapie

Eine Erhaltungstherapie ist derzeit noch nicht etabliert. Die zuletzt publizierten Studien zur Wertigkeit einer derartigen Strategie (Erhaltungstherapie, „Early Second-Line-Therapie“) weisen jedoch darauf hin, dass der frühzeitige Nachweis einer Krankheitsprogredienz und der daraus resultierende frühzeitige Beginn einer weiteren Therapielinie vorteilhaft sein könnte. Daher werden, nach Abschluss der Erstinientherapie, bei Patienten mit Option auf eine weitere Therapie kurze Kontrollintervalle (6-8 Wochen) empfohlen.

Mit dem Tyrosinkinasehemmer Erlotinib als Erhaltungstherapie konnte allerdings in einer großen randomisierten Phase III Studie (SATURN) in der Subgruppe der Patienten mit SD nach Erstlinientherapie, ein signifikant verbessertes Gesamtüberleben verglichen mit Placebo erreicht werden.

Performance Status 2

12.1.2 Erstlinientherapie bei Performance Status 2

Bei Patienten in reduziertem Allgemeinzustand sollte einer Monotherapie der Vorzug gegenüber einer Kombinationstherapie gegeben werden. Als Substanzen kommen Vinorelbine, Gemcitabine, Docetaxel, Paclitaxel und Pemetrexed in Betracht. Ist durch ein rasches Ansprechen eine Verbesserung des AZ zu erwarten, kann eine Kombinationstherapie mit Carboplatin (AUC 4 - 5) erwogen werden.

Auch in dieser Patientengruppe sollte eine EGFR-Mutationsanalyse angestrebt werden. Bei Nachweis einer EGFR-Mutation ist der Einsatz von Gefitinib zu empfehlen.

12.1.3 Erstlinientherapie älterer Patienten

Grundsätzlich ist bei älteren Patienten im Rahmen einer palliativen zytostatischen Therapie mit einer erhöhten Komplikationsrate zu rechnen. Ältere Patienten, die keine Komorbiditäten und einen guten Performance-Status aufweisen, profitieren aber von Kombinationschemotherapien mit Platin, vorzugsweise Carboplatin. Das Alter des Patienten sollte daher nicht als alleiniges Kriterium herangezogen werden, um über die Art der palliativen Therapie zu entscheiden.

12.1.4 Therapiebeginn und Therapiedauer

Eine Verzögerung des Chemotherapiebeginns bis zur Entwicklung von Symptomen ist nicht zu empfehlen und könnte eine negative Auswirkung auf das Gesamtüberleben haben. 4 Zyklen einer Chemotherapie sind in der Regel ausreichend, bei sehr gutem Ansprechen und geringer Toxizität kann die Therapie auf 6 Zyklen erweitert werden. Eine Weiterführung der Therapie über 6 Zyklen hinaus hat keinen weiteren positiven Effekt und sollte vermieden werden.

12.1.5 Strahlentherapie

Bei lokaler Beschwerdesymptomatik wie z.B. Schmerzen im Rahmen einer Knochenmetastasierung oder bei ZNS-Metastasen ist eine zusätzliche Strahlentherapie sinnvoll. Knochenmetastasen werden im Allgemeinen mit 40 Gy in Einzeldosen zu 2 Gy bestrahlt, solitäre Hirnmetastasen nach Möglichkeit mit einer stereotaktischen Bestrahlung, multiple Hirnmetastasen mit 40 Gy Ganzhirnbestrahlung und ev. lokaler Dosiserhöhung.

12.2 Zweit- und Drittlinientherapie

12.2.1 Zweitlinientherapie

Patienten in gutem Allgemeinzustand ($WHO \leq 2$) die nach einer Erstlinientherapie progredient sind, können von einer Zweitlinientherapie profitieren. In dieser Situation zugelassene Substanzen sind Docetaxel, Pemetrexed und Erlotinib. Die Auswahl aus den genannten Optionen ist individuell unter Berücksichtigung der Erstlinientherapie, der zu erwartenden Toxizitäten, der Komorbiditäten und der Histologie (Pemetrexed nur bei Adenokarzinomen und großzelligen Karzinomen) zu treffen. Bei Nachweis einer aktivierenden EGFR Mutation stellt Gefitinib eine zusätzliche Option dar.

Bei längerem therapiefreiem Intervall (> 6 Monate) nach Ende einer Erstlinientherapie und gutem Ansprechen auf die Erstlinientherapie, kann eine neuerliche Behandlung mit der ursprünglichen Kombinationstherapie erwogen werden.

12.2.2 Drittlinientherapie

Formal ist lediglich Erlotinib, auf Basis einer randomisierten Phase III-Studie für die Drittlinientherapie des NSCLC zugelassen. Sollte Erlotinib jedoch bereits in einer früheren Therapielinie eingesetzt worden sein, so kann der Einsatz anderer Zytostatika (vorzugsweise jener, der für die Zweitlinientherapie zugelassenen Substanzen Docetaxel oder Pemetrexed) im Sinne einer Monotherapie erwogen werden.

zugelassene Substanzen

lediglich Erlotinib
zugelassen

13 SCLC

limitierte und fortgeschrittene Erkrankung

Das kleinzellige neuroendokrine Bronchialkarzinom ist durch ein sehr aggressives biologisches Verhalten und unbehandelt durch ein kurzes medianes Überleben charakterisiert. Nach Diagnosesicherung sollte die Therapie ohne weitere Verzögerungen begonnen werden.

Stadieneinteilung

Neben der sonst üblichen Stadieneinteilung nach TNM wie beim NSCLC ist eine vereinfachte Einteilung in limitierte Erkrankung und fortgeschrittene Erkrankung gebräuchlich (limited disease LD vs. extensive disease ED) und für die Therapieplanung weiterhin von praktischer Bedeutung. Eine Stadienzuordnung entsprechend dem aktuellen UICC-Staging-System (TNM-Version 7) sollte jedoch in jedem Fall erfolgen bzw. in der entsprechenden Diagnosedokumentation angeführt werden.

Limited disease (30%)

Begrenzung des Tumors auf eine Thoraxhälfte mit oder ohne Befall des Mediastinums und der gleichseitigen supraclavikulären Lymphknoten.

Extensive disease (70%)

Disseminierte Erkrankung, Vena cava-superior-Syndrom oder maligner Pleuraerguß (unabhängig von weiteren Tumormanifestationen).

Die Therapieplanung richtet sich primär nach den Stadien LD vs. ED

13.1 Limited disease

13.1.1 Primäre Radiochemotherapie

Im Stadium der LD erfolgt eine konkomitante oder sequentielle Radiochemotherapie mit Cisplatin/Etoposid. Bei konkomitanter Therapie sollte ein möglichst frühzeitiges Einsetzen der Radiotherapie (vorzugsweise ab dem ersten oder zweiten Zyklus Chemotherapie) angestrebt werden. Eine hyperfraktionierte Bestrahlung mit einer Gesamtdosis von 45 Gy ist, sofern logistisch möglich, im Zuge einer konkomitanten Radiochemotherapie zu bevorzugen.

Für Patienten, denen auf Grund eines reduzierten Performance Status, des Vorliegens von Komorbiditäten oder des Alters eine konkomitante Radiochemotherapie nicht zumutbar ist, ist ein sequentielles Vorgehen (4 Zyklen Cisplatin/Etoposid gefolgt von Radiotherapie) zu empfehlen. Bei sequentieller Therapie sollte der Abstand zwischen letzter Chemotherapie

und Strahlentherapie möglichst kurz gehalten werden. Die Bestrahlungsdosis beträgt 50,4 bis 59,4 Gy (1,8 Gy 5 x / Woche).

Bei Vorliegen einer Kontraindikation zur Platintherapie empfiehlt sich eine sequentielle Therapie (platinfreie Chemotherapie gefolgt von Strahlentherapie) da nur von einer platinhaltigen konkomitanten Radiochemotherapie ein Überlebensgewinn zu erwarten ist.

13.1.2 Primäre Operation

Eine primäre Operation kommt nur in sehr frühen Tumorstadien mit kleinen peripheren Tumoren (T1-2N0M0) in Betracht, wobei der Stellenwert der Chirurgie gegenüber einer primären Radiochemotherapie schlecht definiert ist. Eine Pneumektomie sollte auf Grund der studienmäßig unzureichend abgesicherten Indikation und des daher ungünstigen Nutzen/Risiko Verhältnisses vermieden werden. Nach erfolgter Operation ist die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie mit Ciplatin/Etoposid (4 Zyklen) empfohlen. Die postoperative mediastinale Strahlentherapie ist bei befallenen N2 Lymphknoten günstig.

13.1.3 Neoadjuvante Chemotherapie / Radiochemotherapie

Ein a priori trimodales Therapiekonzept im Sinne einer neoadjuvanten Radiochemotherapie gefolgt von einer Operation hat keinen Stellenwert.

13.1.4 Alleinige Chemotherapie

Eine alleinige Chemotherapie mit Cisplatin/Etoposid sollte jenen Patienten vorbehalten bleiben, die aufgrund ihrer sehr schlechten Lungenfunktion nicht bestrahlt werden können. In diesem Fall sind vier bis sechs Chemotherapiezyklen anzustreben.

13.1.5 Prophylaktische Ganzhirnbestrahlung

Diese sollte allen Patienten, die nach Primärtherapie einen Response aufweisen, angeboten werden. Eine Gesamtdosis von 30 Gy in Einzeldosen zu 2 Gy ist ausreichend. Eine gleichzeitige Chemotherapiegabe sollte vermieden werden!

Anzahl der Chemotherapiezyklen

Bei paralleler Chemoradiotherapie 4 Zyklen Chemotherapie.

Bei sequentieller Therapie 4 - 6 Zyklen Chemotherapie. Voraussetzung für die sequentielle Strahlentherapie ist zumindest eine partielle Remission nach Ende der Chemotherapie.

T1-2N0M0

13.2 Extensive disease

13.2.1 Chemotherapie

Die Chemotherapie ist hier ebenfalls sehr effektiv, Langzeitremissionen sind jedoch selten. Die Kombination Cisplatin/Etoposid stellt nach wie vor den gültigen Standard dar. Das Duplet Cisplatin/Irinotecan ist, bei unterschiedlichem Toxizitätsprofil, als eine Alternative anzusehen. Die Dauer der Chemotherapie sollte 4 - 6 Zyklen betragen. Alternativen bei reduziertem Performance Status stellen anthrazyklinhaltige Protokolle (ACO, ACE) sowie Topotecan dar.

13.2.2 Strahlentherapie

Die Indikation ist individuell zu stellen und ist primär palliativ. Überlegenswert ist eine Bestrahlung des Primärtumors bei Erreichen einer CR oder guten PR mittels Chemotherapie (ausgenommen prophylaktische Schädelbestrahlung, siehe LD). Bei Nachweis einer auch asymptomatischen Hirnmetastasierung ist eine frühzeitige Ganzhirnbestrahlung anzustreben.

13.2.3 Rezidivtherapie

Im Rezidiv besteht häufig noch Chemosensibilität. Eine Zweitlinientherapie führt häufig zur Reduktion tumorbedingter Symptome und zur Verlängerung des Überlebens. Sinnvollerweise erfolgt der Einsatz nicht kreuzresistenter Substanzen z.B. Topotecan oder ACO. Bei einem Spätrezidiv (therapiefreies Intervall > 6 Monate) ist eine Reinduktion mit der ursprünglichen Erstlinien-Therapie zu erwägen.

14 Tumornachsorge und Verlaufskontrollen

14.1 Nachsorge des kurativ behandelten Patienten

Sie dient zum einen der möglichst frühzeitigen Erfassung und Behandlung von therapiebedingten Nebenwirkungen und zum anderen der Kontrolle der Tumorkrankheit und zielt auf die möglichst frühzeitige Diagnose eines Rezidives oder Zweittumors ab, um so durch die Option eines weiteren kurativen chirurgischen Eingriffes die Heilungschance zu erhalten.

Rauchern muss eine Nikotinkarenz empfohlen werden ggf. mit pharmakologischer und psychologischer Unterstützung. Den Patienten sollte die Teilnahme an spezifischen Trainingsprogrammen sowie Maßnahmen angeboten werden, die eine medizinische, berufliche und psychosoziale Rehabilitation ermöglichen.

**Nikotinkarenz
empfehlenswert**

14.2 Nachsorgeintervall

In den beiden ersten Jahren nach Abschluss der Behandlung erfolgen Nachsorgeuntersuchungen im Abstand von 3 Monaten und dann alle 6 Monate bis zum 5. Jahr nach Abschluss der Behandlung, anschließend jährlich.

14.3 Umfang der Nachsorgeuntersuchungen

a. Anamneseerhebung

Allgemeinzustand nach WHO, Allgemeinbefinden, Gewichtsverlauf, Schluckbeschwerden, Hustencharakteristik, Hustenintensität, Auswurf, Hämoptysen, Atemnot, Schmerzen

b. Komplette klinische Untersuchung

c. Laboruntersuchungen:

BB, Elektrolyte, Kreatinin, GPT, alk.Phosphatase, Bilirubin gesamt, LDH, CRP

d. Röntgenuntersuchungen

Thoraxröntgen in zwei Ebenen, fakultativ auch CT Untersuchungen des Thorax + Oberbauches

e. Der weitere Untersuchungsumfang erfolgt symptomorientiert bzw. aufgrund anamnestischer Hinweise.

14.4 Verlaufskontrollen beim Patienten ohne kurative Option

In diesem Stadium stehen Symptomkontrolle und der Erhalt der bestmöglichen Lebensqualität im Vordergrund, sowie das Erfassen von Nebenwirkungen oder Komplikationen der Therapie. Der Untersuchungsumfang und die Nachsorgeintervalle sollten sich an der klinischen Symptomatik orientieren mit Kontrollen mindestens alle 3 Monaten.

Bei Patienten mit weiteren Therapieoptionen ist ein Nachsorgeintervall von 6 bis 8 Wochen empfohlen.

14.5 Umfang der Nachsorgeuntersuchung

- a. Allgemeinzustand nach WHO, Allgemeinbefinden, Gewichtsverlauf, Schluckbeschwerden, Hustencharakteristik, Hustenintensität, Auswurf, Hämoptysen, Atemnot, Schmerzen
- b. Komplette klinische Untersuchung
- c. Laboruntersuchungen:
BB, Elektrolyte, Kreatinin, GPT, alk. Phosphatase, Bilirubin, LDH, CRP
- d. Thoraxröntgen in zwei Ebenen, fakultativ auch CT Untersuchungen
- e. Der weitere Untersuchungsumfang erfolgt symptomorientiert bzw. aufgrund anamnestischer Hinweise.

15 Lungenmetastasen

15.1 Spektrum und Inzidenz

Eine Metastasierung in die Lunge ist eine sehr häufige Erscheinung im Rahmen der Progression von Tumorerkrankungen, wobei die genaue Inzidenz schwer zu erheben ist. In Hinblick auf die weitere Therapie gilt es zu unterscheiden, ob es sich um eine disseminierte Erkrankung mit unterschiedlichen betroffenen Kompartimenten oder um eine solitäre Metastase handelt.

15.2 Diagnostik

Wenn aus dem Befund einer Lungenmetastasierung eine therapeutische Konsequenz resultiert, empfiehlt sich eine exakte bildgebende Diagnostik mittels CT. Eine kombinierte PET-CT ist mittlerweile ein hilfreiches Instrument zum Ausschluss einer multifokalen bzw. disseminierten Erkrankung, insbesondere wenn eine Resektion von Lungenmetastasen in kurativer Absicht geplant ist.

Bei Unsicherheit bezüglich der Dignität, oder auch Herkunft von Lungenherden im Rahmen eines bekannten Tumorleidens, sollte eine histologische Sicherung der suspekten Läsion angestrebt werden.

15.3 Therapiekonzepte

Grundsätzlich sollte bereits im Rahmen der erweiterten Diagnostik geklärt werden, ob im Einzelfall ein palliatives oder kuratives Therapiekonzept verfolgt werden soll. Bei kurativer Intention steht die chirurgische Entfernung im Vordergrund. Eine stereotaktische Strahlentherapie stellt mittlerweile in ausgesuchten Fällen (Kontraindikation zur OP, Wunsch des Patienten) eine wertvolle therapeutische Alternative dar. Der Stellenwert einer nachfolgenden Chemotherapie im Falle einer R0 Resektion ist derzeit unabhängig von der Tumorentität nicht geklärt, und muss im Einzelfall entschieden werden.

15.4 Chirurgie

Insgesamt kommt nur eine Minderheit von Patienten mit epithelialen Tumoren für eine pulmonale Metastasenresektion in Frage, wogegen Patienten mit Keimzelltumoren, pädiatrischen Malignomen und Sarkomen in > 50% Kandidaten für eine Resektion der Lungenmetastasen sind! Letzlich kann die Frage, ob durch pulmonale Metastasektomie das Überleben verlängert werden kann, nicht eindeutig beantwortet werden, da keine prospektiven randomisierten Studien vorliegen. Retrospektive Fallserien und Registerdaten lassen jedoch einen deutlichen therapeutischen Gewinn mit Überlebensverlängerung in bestimmten Indikationen vermuten.

Eine Registeranalyse von 5206 Patienten (The International Registry of Lung Metastases, J Thorac Cardiovasc Surg 1997;113:37) die zwischen 1945 und 1995 behandelt wurden, ergab eine singuläre pulmonale Metastasierung in 46% und eine multifokale Metastasierung in 54%, wobei in 12% ≥ 10 Metastasen entfernt wurden. Chirurgisch wurde eine Metastasektomie durch einseitige laterale Thorakotomie (58%), bilaterale (ein- oder zweizeitige) Thorakotomie (11%), mediane Sternotomie (27%) und Thorakoskopie (2%) durchgeführt. In 88% der Fälle konnte eine komplette chirurgische Metastasenentfernung erreicht werden. Die perioperative Mortalität betrug nur 1,3%. Das mediane Überleben in Fällen mit kompletter Metastasektomie betrug 35 Monate, mit inkompletter 15 Monate. Das Überleben war außerdem von der Länge des krankheitsfreien Intervalls nach Operation des Primärtumors (5-Jahres-Überlebensraten 45% bei DFI >36 Monate), sowie von der Anzahl der resezierten Metastasen abhängig (5-JÜR 43% bei singulären Metastasen, jedoch nur 27% bei ≥ 4 Metastasen). In besonderem Ausmaß war die Prognose nach pulmonaler Metastasektomie von der Art der Tumorkrankung abgänglich.

**Standard:
offene Thorakotomie**

Nach wie vor ist die offene Operation mittels Thorakotomie Standard. Die Video-assistierte Thorakoskopie (VATS) stellt in Einzelfällen eine Alternative zur offenen Operation dar, wird aber von vielen Zentren wegen mangelnder Radikalität noch abgelehnt.

15.5 Vorgehen in Abhängigkeit von der Tumorentität

15.5.1 *Kolorektales Karzinom*

In aktuellen Leitlinien wird die Resektion einer isolierten (synchronen und metachronen) Lungenmetastasierung empfohlen. In einem systematischen Review mehrerer Studien konnte ein 5-Jahresüberleben von knapp 40% erhoben werden.

15.5.2 *Nierenzellkarzinom.*

Solitäre Lungenmetastasen sind ein häufiger Befund bei Nierenzellkarzinomen, es kommt jedoch auch mediastinaler Lymphknotenbefall vor. Ein 5-Jahresüberleben von 40% - 60% wird nach Radikaloperation erreicht. Somit kann die Sinnhaftigkeit der pulmonalen Metastasektomie als gesichert betrachtet werden.

15.5.3 *Mammakarzinom*

Eine isolierte Lungenmetastasierung findet sich in etwa 15% der Fälle, eine Operabilität ist jedoch nur in einem hochselektionierten Patientengut sinnvoll. Ungeklärt ist immer noch, ob durch die pulmonale Metastasenresektion ein Überlebensvorteil erzielt werden kann.

15.5.4 *HNO-Tumoren*

Neben den regionären zervikalen Abflusswegen mit Lymphknotenmetastasen stellt die Lunge das primäre Metastasierungsorgan dar. Oft ist die Abgrenzung bei solitärer pulmonaler Läsion zum Bronchialkarzinom schwierig. Fünfjahres Überlebensraten von 30 - 40% wurden nach Resektion von Plattenepithelkarzinom-Metastasen beobachtet.

15.5.5 *Uteruskarzinom*

Nach Metastasektomie beim Endometriumkarzinom wird ein günstiges 5-Jahresüberleben von 76%, bei zervikalen Plattenepithelkarzinomen von 47% berichtet.

15.5.6 *Weichteilsarkom*

Die Lunge ist hier häufiger (alleiniger) Metastasierungsort. Der radikalen chirurgischen Entfernung pulmonaler Herde kommt wesentliche Bedeutung zu, damit wird ein 5-Jahresüberleben von 25 - 40% erreicht. Auch bei Weichteilsarkomen gilt der therapeutische Gewinn durch pulmonale Metastasektomie als gesichert, wenn eine komplette Resektion erreicht wird.

15.5.7 Osteosarkom

Beim Osteosarkom gibt es selten eine extrapulmonale Metastasierung, was die Bedeutung der pulmonalen Metastasektomie unterstreicht. In einem kürzlich publizierten Review (1800 Patienten) ergaben sich 5-Jahres-Überlebensraten zwischen 30 - 40% nach pulmonaler Metastasektomie, die von den Autoren somit als gerechtfertigt bzw. sogar zwingend, zur Erreichung eines Langzeitüberlebens erachtet wird.

15.5.8 Melanom

In einem Register wurden 1720 Patienten mit Melanom und pulmonaler Metastasektomie analysiert. Bei kompletter Resektion wurde ein 5-Jahresüberleben von 21% beobachtet, wobei eine pulmonale Metastasenresektion in der Multivariatanalyse hochsignifikant einen günstigen Prognosefaktor darstellte.

15.5.9 Bronchialkarzinom

Zur Metastasektomie synchroner oder metachroner Metastasen beim NSCLC gibt es nur wenige Daten. Wie im Kapitel „Pancoast Tumore“ beschrieben, ist bei ipsilateraler pulmonaler Metastasierung eine Radikaloperation (Bilobektomie, Pneumonektomie) eine Option. Bei metachroner intrapulmonaler Läsion kann mitunter die Unterscheidung „Rezidiv oder 2. Primum“ schwierig sein. In diesen Fällen wird, wenn möglich, bei sonstiger Tumorfreiheit, eine Lokalthherapie (OP oder Stereotaktische Bestrahlung) angestrebt.

16 Anhang

Stadieneinteilung des Lungenkarzinoms - TNM Version 6

Okkultes Ca	Tx	N0	M0
Stadium 0	Tis - Carcinoma in situ	N0	M0
Stadium Ia	T1 - Tumor < 3 cm, allseits von Lungengewebe bzw. Pleura visceralis umgeben, kein Befall des Hauptbronchus oder nur auf Bronchialwand beschränkt	N0	M0
Stadium Ib	T2 - Tumor > 3 cm, Befall des Hauptbronchus + Abstand \geq 2 cm zur Carina Befall der visceralen Pleura Poststenotische Lungenteilektase	N0	M0
Stadium IIa	T1	N1	M0
Stadium IIb	T2	N1	M0
	T3 - Befall des Hauptbronchus + Abstand \leq 2 cm zur Carina ohne Befall der Hauptcarina Infiltration von Thoraxwand, Zwerchfell, mediastinaler Pleura, parietalem Pericard Sulcus superior Tumor (Pancoast) Atelektase der gesamten Lunge	N0	M0
Stadium IIIa	T1-2	N2	M0
	T3	N1-2	M0
Stadium IIIb	T1-3	N3	M0
	T4 - Infiltration von Aorta, V. cava, Atrium, Trachea, Ösophagus, Hauptcarina, Wirbelkörper, maligner Pleuraerguss	N0-3	M0
Stadium IV	T1-4	N0-3	M1

