

# Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms

## Interdisziplinäre S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Krebsgesellschaft

Prevention, Diagnosis, Therapy, and Follow-up of Lung Cancer  
Interdisciplinary Guideline of the German Respiratory Society and the German Cancer Society

### Bibliografie

**DOI** <http://dx.doi.org/10.1055/s-0029-1243837>  
Pneumologie 2010; 64:  
Supplement 2: e1–e164  
© Georg Thieme Verlag KG  
Stuttgart · New York  
ISSN 1863-8848

### Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. med. Gerd Goekenjan**  
Leitlinienkoordinator  
Am Ziegenberg 95  
34128 Kassel  
GGoekenjan@t-online.de

### unter Mitwirkung der

- ▶ Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin,
- ▶ Deutschen Gesellschaft für Epidemiologie,
- ▶ Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie,
- ▶ Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie,
- ▶ Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin,
- ▶ Deutschen Gesellschaft für Palliativmedizin,
- ▶ Deutschen Gesellschaft für Pathologie,
- ▶ Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie,
- ▶ Deutschen Gesellschaft für Thoraxchirurgie,
- ▶ Deutschen Röntgen-gesellschaft,
- ▶ Österreichischen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie,
- ▶ Österreichischen Gesellschaft für Pneumologie,
- ▶ Österreichischen Gesellschaft für Radioonkologie, Radiobiologie und medizinische Radiophysik

### Autoren

G. Goekenjan<sup>1</sup>, H. Sitter<sup>2</sup>, M. Thomas<sup>3</sup>, D. Branscheid<sup>4</sup>, M. Flentje<sup>5</sup>, F. Griesinger<sup>6</sup>, N. Niederle<sup>7</sup>, M. Stuschke<sup>8</sup>, T. Blum<sup>9</sup>, K.-M. Deppermann<sup>10</sup>, J. H. Ficker<sup>11</sup>, L. Freitag<sup>12</sup>, A. S. Lübke<sup>13</sup>, T. Reinhold<sup>14</sup>, E. Späth-Schwalbe<sup>15</sup>, D. Ukena<sup>16</sup>, M. Wickert<sup>17</sup>, M. Wolf<sup>18</sup>, S. Andreas<sup>19</sup>, T. Auberger<sup>20</sup>, R. P. Baum<sup>21</sup>, B. Baysal<sup>22</sup>, J. Beuth<sup>23</sup>, H. Bickeböller<sup>24</sup>, A. Böcking<sup>25</sup>, R. M. Bohle<sup>26</sup>, I. Brüske<sup>27</sup>, O. Burghuber<sup>28</sup>, N. Dickgreber<sup>29</sup>, S. Diederich<sup>30</sup>, H. Dienemann<sup>31</sup>, W. Eberhardt<sup>32</sup>, S. Eggeling<sup>33</sup>, T. Fink<sup>34</sup>, B. Fischer<sup>35</sup>, M. Franke<sup>36</sup>, G. Friedel<sup>37</sup>, T. Gauler<sup>38</sup>, S. Gütz<sup>39</sup>, H. Hautmann<sup>40</sup>, A. Hellmann<sup>41</sup>, D. Hellwig<sup>42</sup>, F. Herth<sup>43</sup>, C. P. Heußel<sup>44</sup>, W. Hilbe<sup>45</sup>, F. Hoffmeyer<sup>46</sup>, M. Horneber<sup>47</sup>, R. M. Huber<sup>48</sup>, J. Hübner<sup>49</sup>, H.-U. Kauczor<sup>50</sup>, K. Kirchbacher<sup>51</sup>, D. Kirsten<sup>52</sup>, T. Kraus<sup>53</sup>, S. M. Lang<sup>54</sup>, U. Martens<sup>55</sup>, A. Mohn-Staudner<sup>56</sup>, K.-M. Müller<sup>57</sup>, J. Müller-Nordhorn<sup>58</sup>, D. Nowak<sup>59</sup>, U. Ochmann<sup>59</sup>, B. Passlick<sup>60</sup>, I. Petersen<sup>61</sup>, R. Pirker<sup>62</sup>, B. Pokrajac<sup>63</sup>, M. Reck<sup>64</sup>, S. Riha<sup>65</sup>, C. Rube<sup>66</sup>, A. Schmittel<sup>67</sup>, N. Schönfeld<sup>68</sup>, W. Schütte<sup>69</sup>, M. Serke<sup>70</sup>, G. Stamatis<sup>71</sup>, M. Steingraber<sup>72</sup>, M. Steins<sup>73</sup>, E. Stoelben<sup>74</sup>, L. Swoboda<sup>75</sup>, H. Teschler<sup>76</sup>, H. W. Tessen<sup>77</sup>, M. Weber<sup>78</sup>, A. Werner<sup>79</sup>, H.-E. Wichmann<sup>80</sup>, E. Irlinger Wimmer<sup>81</sup>, C. Witt<sup>82</sup>, H. Worth<sup>83</sup>

### Institute

Die Institutsangaben sind am Ende des Beitrags gelistet.

Inhalt		
<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	S26
1.1	Vorbemerkungen	S26
1.2	Methodik der Leitlinienerstellung	S26
<b>2</b>	<b>Epidemiologie</b>	S27
2.1	Inzidenz	S27
2.2	Mortalität	S27
2.3	Trend	S28
2.4	Sozioökonomischer Status	S28
2.5	Geographische Verteilung	S28
2.6	Überlebenswahrscheinlichkeit	S29
2.7	Risikofaktoren	S29
2.7.1	Rauchen	S29
2.7.2	Passivrauchen	S30
2.7.3	Ernährung	S30
2.7.4	Radon, radioaktive Strahlenquellen und Röntgenstrahlung	S30
2.7.5	Allgemeine Luftverunreinigungen/Feinstaub	S31
2.7.6	Diesel-Motorabgase	S31
2.7.7	Asbest	S32
2.7.8	Künstliche Mineralfasern	S32
2.7.9	Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK)	S32
2.7.10	Chromate	S33
2.7.11	Siliziumdioxid, kristallin	S33
2.7.12	Arsen	S33
2.7.13	Nickel, metallisch und Nickelverbindungen	S33
2.7.14	Dichlordimethylether, Monochlordimethylether	S33
2.7.15	Beryllium	S33
2.7.16	Cadmium	S33
2.7.17	Wolfram- und kobalthaltige Hartmetallstäube	S34
2.7.18	Viren	S34
2.7.19	Synkarzinogenese	S34
2.7.20	Veranlagung und Genetik	S34
<b>3</b>	<b>Prävention</b>	S35
3.1	Definition, Einführung	S35
3.2	Tabakrauchen und Lungenkarzinom	S35
3.2.1	Aktives Rauchen und Lungenkarzinom	S35
3.2.2	Passivrauchen und Lungenkarzinom	S35
3.2.3	Beendigung des Rauchens nach Diagnose Lungenkarzinom	S35
3.3	Berufliche Exposition und Lungenkrebs	S36
3.4	Strahlung	S37
3.5	Luftverschmutzung	S37
3.6	Private Lebensführung und Ernährung	S37
3.7	Medikamentöse Primär- und Sekundärprävention („Chemoprävention“)	S38
<b>4</b>	<b>Früherkennung des Lungenkarzinoms</b>	S39
4.1	Bildgebende Verfahren	S39
4.2	Sputumzytologie	S40
4.3	Endoskopische Verfahren	S40
4.4	Tumormarkerdiagnostik	S40
<b>5</b>	<b>Diagnostik</b>	S40
5.1	Klinische Präsentation	S40
5.1.1	Symptome	S40
5.1.2	Symptome des Primärtumors	S41
5.1.3	Symptome und klinische Zeichen der intrathorakalen Tumorausbreitung	S41
5.1.4	Symptome der extrathorakalen Tumorausbreitung	S41
5.2	Anamnese, klinische Untersuchung, Laboruntersuchungen	S41
5.3	Bildgebung und Diagnosesicherung	S43
5.3.1	Bildgebende Verfahren	S43
5.3.2	Diagnosesicherung	S44
5.3.3	Nuklearmedizinische Diagnostik	S46
5.4	Isolierter Lungenrundherd	S51
5.5	Stadieneinteilung (Staging)	S52

Inhalt		
5.6	Pathologie	S55
5.6.1	Pathologisch-anatomische Diagnostik	S55
5.6.2	Histopathologische Tumor-Typisierung	S55
5.6.3	Immunphänotyp	S55
5.6.4	Tumorausdehnung am Resektat (pathologisch-anatomisches Staging)	S56
5.6.5	Resektionsränder	S56
5.6.6	Differenzierungsgrad (Grading)	S56
5.6.7	Regressionsgrading	S56
5.6.8	Prognose-assoziierte Marker und Therapie-Marker	S56
5.7	Abschätzung der klinischen und funktionellen Operabilität	S56
5.7.1	Alter über 70 Jahre	S56
5.7.2	Lungenfunktion	S57
5.7.3	Blutgase und Sauerstoffsättigung in Ruhe	S58
5.7.4	Risikoabschätzung mittels Spiroergometrie	S58
5.7.5	Zerebro- und kardiovaskuläres Risiko	S59
5.7.6	Ernährungs- und Leistungsstatus	S59
5.7.7	Präoperative Bewertung sonstiger Risiken	S60
<b>6</b>	<b>Patientenaufklärung</b>	S60
6.1	Spezielle Aufklärungssituationen	S61
6.1.1	Diagnosemitteilung	S61
6.1.2	Aufklärung über Behandlungsmaßnahmen	S61
6.1.3	Aufklärung über das Fortschreiten der Krankheit und palliativmedizinische Behandlungsoptionen	S61
<b>7</b>	<b>Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms</b>	S61
7.1	Bedeutung von Alter und Komorbidität als Selektionskriterium für Therapiemaßnahmen	S61
7.1.1	Empfehlungen	S61
7.1.2	Empfehlungen für die künftige Entwicklung von Therapiealgorithmen	S61
7.2	Stadium I/II und T3N1M0 (IIIA)	S61
7.2.1	Resektion im Stadium I/II und T3N1M0 (IIIA)	S61
7.2.2	Präoperative Chemotherapie	S65
7.2.3	Postoperative Chemotherapie	S65
7.2.4	Postoperative Radiotherapie und Radio-/Chemotherapie	S67
7.2.5	Definitive Radiotherapie im Stadium I/II und T3N1M0 (IIIA)	S67
7.2.6	Zusammenfassende Empfehlungen zur Therapie im Stadium I/II und T3N1M0 (IIIA)	S69
7.2.7	Algorithmus Stadium I/II und T3N1M0	S70
7.3	Pancoast-Tumor	S70
7.3.1	Therapiekonzept	S70
7.3.2	Algorithmus Pancoast-Tumor	S72
7.4	Stadium III (T1 – 3N2/T1 – 3N3/T4N0 – 3)	S73
7.4.1	Heterogenität der Subgruppen im Stadium III – Implikationen für die Patientenselektion	S73
7.4.2	Multimodale Therapie unter Einschluss der Operation im Stadium IIIA [N2] und selektionierten Patienten im Stadium IIIB (T4N0/1)	S73
7.4.3	Definitive Radiotherapie im Stadium IIIA(N2)/IIIB (T4/N3)	S77
7.4.4	Kombination aus Chemo- und Strahlentherapie im Stadium III	S79
7.4.5	Sonderfälle	S81
7.4.6	Zusammenfassende Empfehlungen zur Therapie im Stadium III	S82
7.4.7	Algorithmus Stadium IIIA	S83
7.4.8	Algorithmus Stadium IIIB	S84

Inhalt		Inhalt	
7.5	Stadium IV/IIIB (ohne Indikation zur definitiven Radiatio)	S84	
7.5.1	Allgemeine Prinzipien	S84	
7.5.2	Systemtherapie (Erstlinie)	S85	
7.5.3	Systemtherapie (Zweitlinie und weitere)	S88	
7.5.4	Therapie synchroner solitärer Metastasen (Hirn; Nebenniere) unter Einbezug der Resektion des Primärtumors	S90	
7.5.5	Hirnmetastasen	S90	
7.5.6	Skelettmetastasen	S92	
7.5.7	Palliative Operation	S95	
7.5.8	Zusammenfassende Empfehlungen zur Therapie im Stadium IIIB/IV	S96	
7.5.9	Algorithmus Stadium IV/IIIB (ohne Indikation zur definitiven Radiatio)	S98	
<b>8</b>	<b>Behandlung des kleinzelligen Lungenkarzinoms</b>	S99	
8.1	Einleitung	S99	
8.2	Prognoseparameter	S99	
8.3	Behandlungsstrategie in der Übersicht	S99	
8.3.1	Stellenwert der Therapieoptionen	S99	
8.3.2	Allgemeine Empfehlungen zur Durchführung der Chemotherapie	S99	
8.4	Behandlung im Stadium T1 – 2N0 – 1M0 (VLD)	S100	
8.4.1	Operation bei bekannter Histologie	S100	
8.4.2	Postoperative Chemotherapie	S100	
8.4.3	Postoperative Strahlentherapie	S100	
8.4.4	Präoperative Chemotherapie	S101	
8.4.5	Primäre definitive Chemostrahlentherapie	S101	
8.4.6	Vorgehen bei Rundherd mit präoperativ nicht gesichertem kleinzelligen Lungenkarzinom	S101	
8.4.7	Zusammenfassung und Empfehlungen für zukünftige Entwicklungen	S101	
8.5	Behandlung der Tumorstadien T3 – 4 und/oder N2 – 3, M0 (Limited disease)	S101	
8.5.1	Wahl der Chemotherapie	S101	
8.5.2	Integration der Strahlentherapie	S103	
8.5.3	Prophylaktische Schädelbestrahlung	S104	
8.5.4	Neoadjuvante Therapiekonzepte	S104	
8.5.5	Intensivierte Therapie	S104	
8.5.6	Zusammenfassung und Wertung der Empfehlungen	S106	
8.6	Behandlung des Stadiums M1 (Extensive disease)	S106	
8.6.1	Wahl der Chemotherapiemedikamente	S106	
8.6.2	Multidrug-Protokolle	S108	
8.6.3	Dosissteigerungen	S108	
8.6.4	Therapieintervallverkürzung	S108	
8.6.5	Reduzierte Chemotherapieintensität	S109	
8.6.6	Strahlentherapeutische Indikationen bei fernmetastasierten Patienten	S109	
8.6.7	Prophylaktische Schädelbestrahlung	S110	
8.6.8	Zusammenfassung und Wertung der Empfehlungen	S110	
8.7	Therapie der älteren Patienten	S111	
8.7.1	Aspekte der Chemotherapie	S111	
8.7.2	Aspekte der Bestrahlung	S111	
8.7.3	Operation bei älteren Patienten	S111	
8.8	Erhaltungstherapie	S111	
8.8.1	Chemotherapie	S111	
8.8.2	Biologische Substanzen	S112	
8.9	Rezidivtherapie	S112	
8.9.1	Definitionen	S112	
8.9.2	Refraktäre Erkrankung	S113	
8.9.3	Resistente Erkrankung	S113	
8.9.4	Sensitives Rezidiv	S113	
8.9.5	Spätrezidiv	S114	
8.9.6	Zusammenfassung und Wertung der Empfehlungen	S114	
8.10	Neue Substanzen	S114	
8.10.1	Kontrollierte Studien	S114	
8.10.2	Bisher nicht in Phase III geprüfte Zytostatika und Biologicals	S114	
<b>9</b>	<b>Behandlung des Lungenkarzinoms mit interventionellen Verfahren</b>	S115	
9.1	Maligner Pleuraerguss	S115	
9.2	Hämoptysen	S116	
9.2.1	Notfallmaßnahmen und Diagnostik	S116	
9.2.2	Therapie	S116	
9.3	Vena-cava-superior-Syndrom	S116	
9.4	Tracheobronchiale Tumorobstruktion	S117	
9.4.1	Mechanische Verfahren, Abtragung	S117	
9.4.2	Lasertherapie	S117	
9.4.3	Elektroverfahren	S118	
9.4.4	Kryotherapie	S118	
9.4.5	Photodynamische Therapie	S118	
9.4.6	Bronchiale und tracheale Stents	S119	
9.4.7	Endobronchiale Brachytherapie	S119	
<b>10</b>	<b>Psychoonkologische Versorgung von Patienten mit Lungenkarzinomen</b>	S120	
10.1	Grundprinzipien psychoonkologischer Versorgung	S120	
10.2	Psychosoziale Belastungen und Diagnostik bei Lungenkarzinompatienten	S120	
10.3	Psychoonkologische Behandlung	S121	
10.4	Bedarfsfeststellung	S121	
10.5	Kontinuierliche psychoonkologische Versorgung	S122	
10.6	Regelmäßige Erfassung der Lebensqualität im Krankheitsverlauf	S122	
<b>11</b>	<b>Supportive Behandlung beim Lungenkarzinom</b>	S122	
11.1	Definition supportive Behandlung	S122	
11.2	Antiemetische Prophylaxe und Therapie	S122	
11.2.1	Chemotherapie	S122	
11.2.2	Strahlentherapie	S123	
11.3	Anämiebehandlung	S123	
11.4	Behandlung mit Wachstumsfaktoren der Granulopoese	S124	
11.5	Antibiotikaprophylaxe unter Chemotherapie	S124	
11.6	Mukositisprophylaxe und -therapie	S124	
11.7	Prophylaxe und Behandlung von Nebenwirkungen der Strahlentherapie an Haut und Lunge	S124	
11.7.1	Haut	S124	
11.7.2	Lunge	S125	
11.8	Störungen des Elektrolythaushaltes	S125	
11.8.1	Hyponatriämie	S125	
11.8.2	Hyperkalzämie	S125	
11.9	Komplementärmedizin	S125	
11.9.1	Krankheitsauseinandersetzung	S126	
11.9.2	Ärztliche Beratung	S126	
11.9.3	Medikamentöse Verfahren	S126	
11.9.4	Ernährung	S126	
11.9.5	Entspannungs- und Achtsamkeitsverfahren	S126	
<b>12</b>	<b>Palliativmedizinische Behandlung beim Lungenkarzinom</b>	S127	
12.1	Definition palliative Behandlung	S127	
12.2	Dyspnoe	S127	
12.2.1	Medikamentöse Therapie	S127	
12.2.2	Nichtpharmakologische Maßnahmen	S127	
12.3	Schmerzen	S128	
12.3.1	Definition	S128	
12.3.2	Schmerzerfassung	S128	
12.3.3	Medikamentöse Schmerztherapie	S128	
12.3.4	Interventionelle Schmerztherapie bei Knochenmetastasen	S128	
12.4	Anorexie/Kachexie/Dysphagie	S129	
12.5	Husten	S129	
12.6	Heiserkeit	S130	
12.7	Terminale Hämoptoe	S130	
12.7.1	Definition und Interventionsmöglichkeiten	S130	
12.7.2	Palliative Maßnahmen bei fulminanter terminaler Hämoptoe	S130	
12.8	Übelkeit und Erbrechen	S130	

Inhalt		
12.9	Neurologische Symptome (siehe auch Kapitel „Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms“)	S130
12.9.1	Hirnmetastasen	S130
12.9.2	Rückenmarkskompression	S131
12.9.3	Paraneoplastische neurologische Erkrankungen	S131
12.10	Betreuung im Terminalstadium	S132
12.10.1	Allgemeine Maßnahmen	S132
12.10.2	Rasselatmung	S132
12.10.3	Palliative Sedierung	S132
12.10.4	Gesprächsführung im terminalen Krankheitsstadium	S132
<b>13</b>	<b>Rehabilitation</b>	S132
<b>14</b>	<b>Nachsorge</b>	S133
14.1	Allgemeines	S133
14.2	Aufgabe des Tabakrauchens	S134
14.3	Nachsorge im Anschluss an eine kurative Therapie	S134
14.3.1	Erfassung posttherapeutischer Komplikationen	S134
14.3.2	Symptomorientierte Nachsorge versus Nachsorge nach festem Zeitplan	S134
14.3.3	Kosten-Nutzen-Analysen	S134
14.3.4	Nachsorge mit weniger intensiven Untersuchungsmethoden versus Nachsorgen mit intensiven Untersuchungsmethoden	S135
14.4	Nachsorge im Anschluss an eine palliative Strahlen- oder Chemotherapie	S135
14.5	Krankenschwester-assoziiertes Follow-up	S136
14.6	Forschungsbedarf	S136
<b>15</b>	<b>Qualitätsindikatoren</b>	S136
15.1	Einführung	S136
15.2	Bereits bestehende Qualitätsindikatoren im Bereich Lungenkarzinom	S136
15.3	Methodik der Entwicklung der Qualitätsindikatoren und kritische Bewertung	S136
15.4	Qualitätsindikatoren	S138
<b>16</b>	<b>Gesundheitsökonomische Erkenntnisse</b>	S144
16.1	Gesundheitsökonomischer Hintergrund	S144
16.2	Gesundheitsökonomische Methoden	S144
16.3	Gesundheitsökonomie Ergebnisse	S144
16.3.1	Gesundheitsökonomische Aspekte der Primärprävention des Lungenkarzinoms	S144
16.3.2	Gesundheitsökonomische Aspekte zur Früherkennung des Lungenkarzinoms	S145
16.3.3	Gesundheitsökonomische Aspekte diagnostischer Maßnahmen	S145
16.3.4	Gesundheitsökonomische Aspekte des Staging	S147
16.3.5	Gesundheitsökonomische Aspekte chemotherapeutischer Behandlungsoptionen bei der Therapie des NSCLC	S149
16.3.6	Gesundheitsökonomische Aspekte chirurgischer Behandlungsoptionen bei der Therapie des NSCLC	S151
16.3.7	Gesundheitsökonomische Aspekte kombinierter Behandlungsoptionen bei der Therapie des NSCLC	S151
16.3.8	Gesundheitsökonomische Aspekte radiotherapeutischer Behandlungsoptionen bei der Therapie des NSCLC	S150
16.3.9	Gesundheitsökonomische Aspekte der Therapie des SCLC	S152
16.3.10	Gesundheitsökonomie Aspekte endoskopischer Therapieoptionen	S153
16.3.11	Gesundheitsökonomische Aspekte palliativer Therapieoptionen	S153
16.3.12	Gesundheitsökonomische Aspekte der Nachsorge	S154

## 1 Einleitung



### 1.1 Vorbemerkungen

Das Lungenkarzinom ist mit jährlich über 40 000 Sterbefällen in der Bundesrepublik Deutschland die vierthäufigste Todesursache und die häufigste Krebstodesursache [1]. Trotz der Fortschritte in der Diagnostik und Therapie liegt die 5-Jahres-Überlebensrate der Patienten mit Lungenkarzinom in europäischen und nord-amerikanischen Ländern nur in einem Bereich von 5,5–15,7% [2,3]. Ziel der vorliegenden Leitlinie ist die Verbesserung der Prognose und der Lebensqualität von Patienten mit Lungenkarzinomen durch Optimierung des Einsatzes der derzeitigen diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten in einem interdisziplinären Ansatz. Außerdem soll durch die Empfehlung präventiver Maßnahmen die Häufigkeit des Lungenkarzinoms reduziert werden.

Leitlinien sind systematisch entwickelte Darstellungen und Empfehlungen mit dem Zweck, Ärzte bei der Entscheidung über angemessene Maßnahmen der Krankenversorgung (*Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge*) unter spezifischen medizinischen Umständen zu unterstützen [4]. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die vorliegende Entwicklungsstufe 3 (S3) der Leitlinien nach der Klassifikation der AWMF ist durch die Kombination von formaler Evidenz-Recherche, formaler Konsensfindung, Logik (Algorithmen) sowie Entscheidungs- und Outcome-Analyse gekennzeichnet [5]. Die alleinige Evidenz-Basierung einer Leitlinie kann problematisch sein, da die Ergebnisse der zugrunde gelegten randomisierten kontrollierten Studien an selektionierten Patientengruppen gewonnen wurden und daher nur mit Einschränkungen im Hinblick auf die Gesamtgruppe der Patienten verallgemeinert werden können. Insbesondere die häufigen Begleitkrankheiten des Lungenkarzinoms zwingen zu einer besonderen Beachtung der individuellen Behandlungssituation. Daher wurde bei der Erstellung der vorliegenden Leitlinie besonderer Wert auf eine breite interdisziplinäre Konsensfindung unter Beteiligung von 15 deutschen und österreichischen wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften und 3 Berufsverbänden sowie weiterer Expertengruppen gelegt, um auch die Besonderheiten unterschiedlicher Therapiesituationen angemessen zu berücksichtigen. Dennoch entbindet die vorliegende Leitlinie ebenso wie andere Leitlinien die behandelnden Ärzte nicht von der Verantwortung, die individuellen Behandlungssituationen der Patienten zu berücksichtigen und gegebenenfalls in enger Abstimmung mit dem Wunsch des Patienten von den Empfehlungen der Leitlinie abzuweichen.

### 1.2 Methodik der Leitlinienerstellung

In den von dem Steuerkomitee thematisch definierten Arbeitsgruppen wurde eine systematische Literaturrecherche mit Extraktion von Kernaussagen und einer Evidenzbewertung durchgeführt. Die systematische Literaturrecherche umfasste den Zeitraum bis zum 30.06.2006. Der nachfolgende Zeitraum bis zur Veröffentlichung der Leitlinie wurde hinsichtlich relevanter Publikationen von den Arbeitsgruppen beobachtet. Relevante Literatur aus diesem Zeitraum wurde dann in der Leitlinie berücksichtigt, wenn es sich um Studien mit hoher Evidenzstärke (Evidenzgrad 1–2) oder Leitlinien handelte und sich neue Aspekte ergaben. Die Bewertung der Evidenzgrade erfolgte nach den Kriterien des Oxford Centre for Evidence-based Medicine (CEBM, 2001 [6]). Die aus den Evidenzgraden abgeleiteten Empfehlungsgrade

A–D des CEBM wurden in modifizierter Form übernommen, wobei von der vom CEBM vorgegebenen Beziehung zwischen Evidenz- und Empfehlungsgraden bei Berücksichtigung ethischer Aspekte, der Patienten-Präferenzen, der klinischen Relevanz, des integrierten Outcome, klinisch bedeutsamer Abweichung von der Studiensituation, der Konsistenz und Effektstärke der Studie, der Nutzen, Risiken und Nebenwirkungen und der Anwendbarkeit in begründeten Fällen im Rahmen des formalen Konsensprozesses abgewichen werden konnte (AWMF). **Tab. 1** zeigt die Beziehung zwischen Evidenz- und Empfehlungsgraden für interventionelle (therapeutische) und diagnostische Studien. Studiendesign, Ergebnisse und Evidenzbewertung relevanter Studien sind den Evidenztabelle zu den Leitlinienkapiteln im Anhang, der über das Internet ([www.thieme-connect.de/ejournals/html/10.1055/s-0029-1243837](http://www.thieme-connect.de/ejournals/html/10.1055/s-0029-1243837)) abrufbar ist, zu entnehmen. Das Literaturverzeichnis der Leitlinie findet sich ebenfalls im Anhang, der über das Internet abrufbar ist ([www.thieme-connect.de/ejournals/html/10.1055/s-0029-1243837](http://www.thieme-connect.de/ejournals/html/10.1055/s-0029-1243837)).

Die Kernaussagen, Empfehlungen, Empfehlungsgrade, Algorithmen (Flussdiagramme) und Qualitätsindikatoren wurden von den jeweiligen Arbeitsgruppen vorgeschlagen und in formalen Konsensverfahren in Konsensuskonferenzen sowie Delphiprozessen von der Leitliniengruppe konsentiert. Der Leitlinientext wurde von den Arbeitsgruppen formuliert und von einem Redaktionskomitee redaktionell überarbeitet. Abschließend erfolgten eine Konsentierung der Leitlinie im Rahmen eines Delphi-Verfahrens durch die Leitliniengruppe sowie die Verabschiedung durch die beteiligten Fachgesellschaften. Die Leitlinie umfasst eine Langfassung, eine Kurzfassung und eine Patientenfassung. Ziele, Aufgaben und Erstellungsprozess der Leitlinie sind detailliert im Leitlinienbericht (Methodenreport) beschrieben, der über das Internet ([www.thieme-connect.de/ejournals/html/10.1055/s-0029-1243837](http://www.thieme-connect.de/ejournals/html/10.1055/s-0029-1243837)) abgerufen werden kann.

## 2 Epidemiologie



### 2.1 Inzidenz

Die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. [7] hat zusammen mit dem Robert-Koch-Institut die Zahl aller Krebsneuerkrankungen, insbesondere auch die altersspezifische Inzidenz für Lungenkrebs bei Männern und Frauen im Jahr 2002 geschätzt (siehe **Abb. 1**). Danach erkrankten in Deutschland jährlich rund 32 000 Männer und 13 000 Frauen an Lungenkrebs – dies entspricht knapp 15% aller Krebsneuerkrankungen beim Mann und 6% bei der Frau.

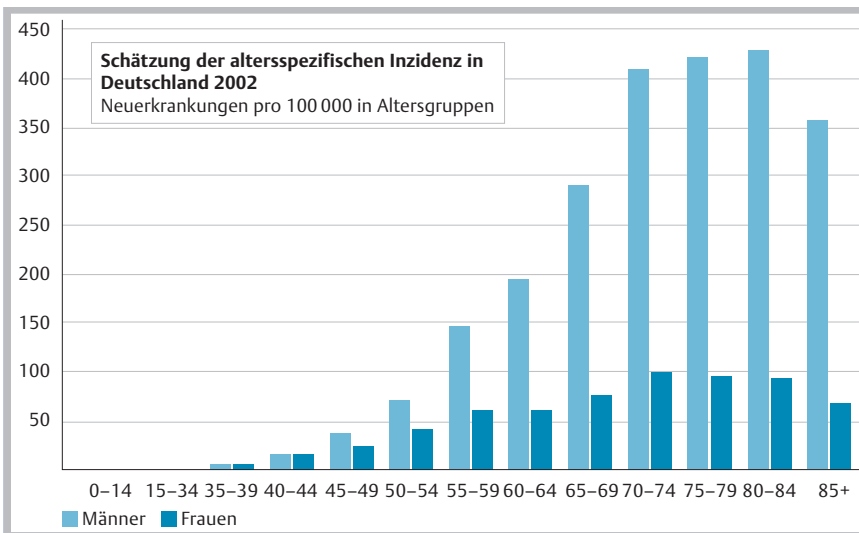
In Österreich bildet das Krebsmeldegesetz die rechtliche Basis für die Krebsregistrierung. 2004 lag die Zahl der Lungenkrebsneuerkrankungen bei 3864 (2576 Männer und 1288 Frauen). Wie in Deutschland ist Lungenkrebs in Österreich nach dem Prostatakarzinom der zweithäufigste Tumor beim Mann (12%) und der dritthäufigste bei der Frau (6%) – nach Brustkrebs und kolorektalem Krebs (siehe **Abb. 2**). Der Trend der Erkrankungshäufigkeit ist bei Männern abnehmend und bei Frauen zunehmend.

### 2.2 Mortalität

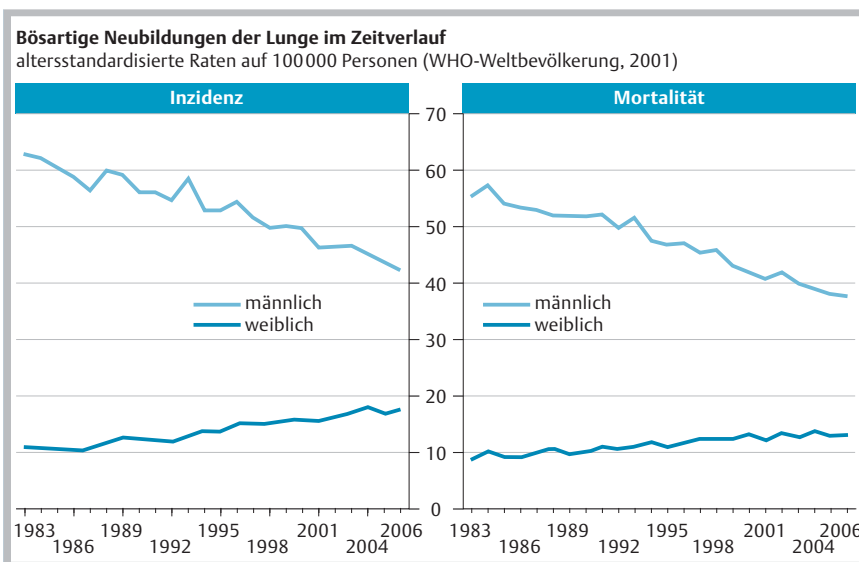
Die Angaben zur Krebsmortalität in Deutschland beruhen auf der Zahl der Krebstodesfälle eines Jahres nach der amtlichen Todesursachenstatistik des statistischen Bundesamtes. Für das Jahr 2005 lag die Mortalität für bösartige Neubildungen der Bronchien und der Lunge (ICD-10 C34) bei insgesamt 40 641, 28 959 Männer und 11 682 Frauen [9]. Der Anteil des Lungenkrebses an allen Krebstodesfällen ist sehr hoch: 26% aller Krebstodesfälle bei Männern – und damit die häufigste Krebstodesursache – sind auf Lungenkrebs zurückzuführen und 10% bei Frauen. Die alters- und geschlechtsspezifische Mortalitätsrate für Lungenkrebs nimmt mit dem Alter zu und erreicht ihr Maximum bei Männern und Frauen in der Altersklasse zwischen 80–84 Jahren.

**Tab. 1** Beziehung zwischen Evidenz- und Empfehlungsgrad (modifiziert nach Oxford Center for Evidence-based Medicine 2001 und AWMF).

Evidenzgrad	Evidenz		Konsensus Modifizierende Kriterien für Empfehlungsgrad	Empfehlungsgrad	
	Therapeutische Studien	Diagnostische Studien			
1a	syst. Review von randomisierten kontrollierten klinischen Studien	syst. Review validierende Kohortenstudien	<ul style="list-style-type: none"> <li>– ethische Aspekte</li> <li>– Patienten-Präferenzen</li> <li>– klin. Relevanz, integr. Outcome</li> <li>– klinisch bedeutsame Abweichung von Studiensituation</li> </ul>	A	starke Empfehlung
1b	individ. randomisierte kontrollierte Studie (enges Konfidenzintervall)	validierende Kohortenstudie mit guten Referenzstandards			
1c	Alle-oder-keiner-Prinzip	absolute Spezifität zum Einschluss oder absolute Sensitivität zum Ausschluss der Diagnose			
2a	systematische Review von Kohortenstudien	syst. Review von exploratorischen Kohortenstudien		B	mittelstarke Empfehlung
2b	individ. Kohortenstudie, randomisierte kontr. Studie geringerer Qualität	exploratorische Kohortenstudie mit guten Referenzstandards			
2c	Outcome-Research-Studie				
3a	syst. Review Fall-Kontroll-Studien	syst. Review von nicht-konsekutiven Studien			
3b	individ. Fall-Kontroll-Studie	nicht-konsequente Studien			
4	Fallserie, Kohortenstudien und Fallkontrollstudien geringerer Qualität	Fall-Kontroll-Studie, schlechter oder nicht-unabhängiger Referenzstandard	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Studien: Konsistenz, Effektstärke</li> <li>– Nutzen, Risiken, Nebenwirkungen</li> <li>– Anwendbarkeit</li> </ul>	C	schwache Empfehlung
5	Expertenmeinung ohne explizite kritische Bewertung, physiolog. Modelle etc.	Expertenmeinung ohne explizite kritische Bewertung, physiolog. Modelle etc.		D	fehlende oder inkonsistente Studien, Empfehlung aufgrund von Expertenmeinung



**Abb. 1** Alters- und geschlechtsspezifische Inzidenzrate für Lungenkrebs in Deutschland [8].



**Abb. 2** Altersstandardisierte und geschlechtsspezifische Inzidenz- und Mortalitätsrate in Österreich. STATISTIK AUSTRIA, Österreichisches Krebsregister (Stand 24.02.2009) und Todesursachenstatistik (Erstellt am: 09.03.2009).

Auch in Österreich ist Lungenkrebs weiterhin die führende Krebstodesursache beim Mann. Die alters- und geschlechtsspezifische Mortalitätsrate für Lungenkrebs ist mit der in Deutschland vergleichbar (s. [Abb. 2](#)).

### 2.3 Trend

Die Erkrankungshäufigkeit erreichte bei Männern Ende der 1980er-Jahre in Deutschland ihren Gipfel. Seitdem ist die Inzidenzrate rückläufig. Demgegenüber nimmt bei Frauen die Häufigkeit der Erkrankung weiterhin kontinuierlich zu. Erstmals traten bei Frauen unter 40 Jahren so viele Erkrankungen an Lungenkrebs auf wie unter gleichaltrigen Männern. Dies ist im Wesentlichen auf den steigenden Anteil von Raucherinnen zurückzuführen (siehe [Abb. 2](#)).

### 2.4 Sozioökonomischer Status

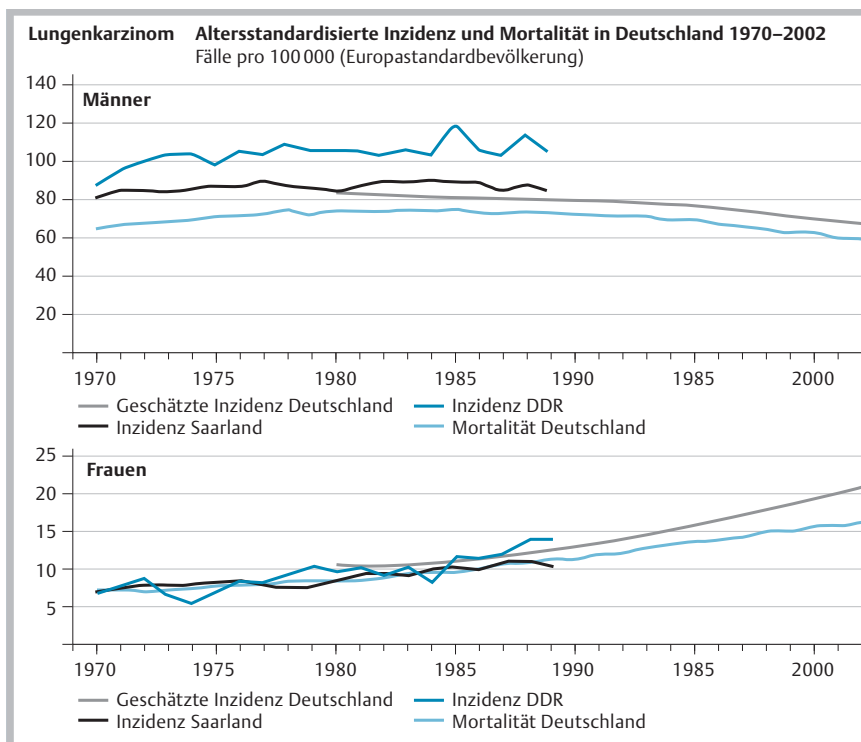
Das Lungenkrebsrisiko ist invers korreliert mit Ausbildung und Einkommen [10]. Lungenkrebs ist in der Bevölkerungsgruppe mit niedrigem Einkommen und schlechter Ausbildung häufiger als in der Gruppe mit hohem sozioökonomischem Status. Primär trägt die höhere Prävalenz des Rauchens bei Personen mit niedrigem sozioökonomischem Status zu ihrem höheren Lungenkrebsrisiko bei. Ferner ist dies die Folge einer häufigeren bzw. hö-

heren beruflichen Exposition gegenüber Kanzerogenen. Darüber hinaus besteht aber oft zusätzlich eine ungünstige Konstellation interagierender Determinanten wie z. B. Ernährung und Exposition gegenüber Kanzerogenen in der Umwelt, deren Einfluss sich nur schwer quantifizieren lässt.

### 2.5 Geographische Verteilung

Lungenkrebs ist weltweit die häufigste Krebsform, aber die geographische Verteilung zeigt große regionale Unterschiede. Lungenkrebs tritt am häufigsten in entwickelten Ländern in Nordamerika und Europa auf und ist seltener in Entwicklungsländern, speziell in Südafrika und Südamerika. Während die Erkrankungshäufigkeit in den entwickelten Ländern abnimmt, nimmt sie in den Entwicklungsländern zu.

Auch innerhalb der Länder schwankt die Lungenkrebshäufigkeit stark. Sie war in der Vergangenheit in großen Städten und in Industrieregionen besonders hoch, was zu der Annahme führte, dass die Luftverschmutzung hierfür verantwortlich sei. Die genauere Erforschung der Ursachen ergab, dass hierfür primär das regional stärkere Rauchen und die häufigere berufliche Exposition gegenüber Kanzerogenen verantwortlich waren und die Luftverschmutzung nur einen kleineren Beitrag leistete. Das gilt auch für Deutschland [11, 12].



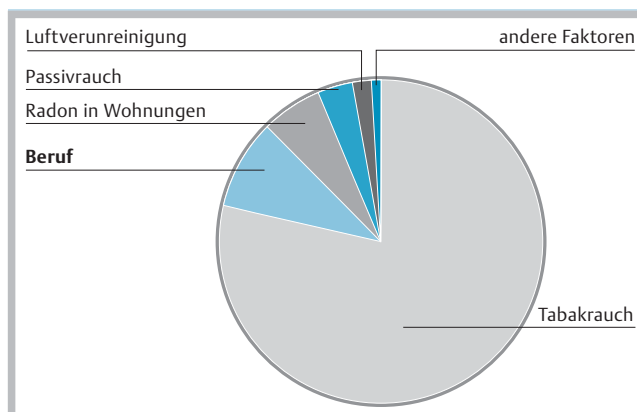
**Abb. 3** Altersstandardisierte Inzidenz und Mortalität des Lungenkarzinoms in Deutschland 1970–2002 [7].

## 2.6 Überlebenswahrscheinlichkeit

Die relative 5-Jahres-Überlebensrate mit Lungenkrebs wird in Deutschland mit etwa 15% bei Männern und 18% für Frauen angegeben [8]. Die 5-Jahres-Überlebensrate variiert in Abhängigkeit vom Stadium der Tumorerkrankung zum Zeitpunkt der Diagnose. Aufgeschlüsselt nach dem Krankheitsstadium werden für die USA folgende 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten angegeben: Bei nur lokalem Befund überleben 49% der Patienten 5 Jahre, 16% bei regionaler Lymphknotenbeteiligung bzw. 2% bei Fernmetastasen [13]. In einer großen Screening-Studie mit low-dose CT bei 31 567 asymptomatischen Personen in den USA lag die 10-Jahres-Überlebensrate für Lungenkrebskrankungen im klinischen Stadium I bei 88% (95% Konfidenzintervall: 84%–91%) [14]. Darüber hinaus wirken sich die Faktoren höheres Lebensalter und männliches Geschlecht nachteilig auf die Überlebenswahrscheinlichkeit aus [13].

## 2.7 Risikofaktoren

In den folgenden Abschnitten werden verschiedene Expositionen dargestellt, die als Risikofaktoren zur Entstehung von Lungenkrebs beitragen. Als Erstes werden die wissenschaftlich nachgewiesenen und der Öffentlichkeit bekannten Risikofaktoren Rauchen, Passivrauchen, Ernährung, Radon und ionisierende Strahlung sowie partikuläre Luftverschmutzung und Dieselmotor-emissionen beschrieben. Anschließend folgt eine Kurzdarstellung der beruflichen Lungenkarzinogene, deren Kausalzusammenhang zum Lungenkrebs als gesichert gilt. Die berufliche Exposition gegenüber Kanzerogenen wird für ca. 9–15% aller Lungenkrebsfälle verantwortlich gemacht. Die Latenzzeit liegt bei 30 bis 40 Jahren [15]. Demzufolge ist es notwendig, bei jedem Lungenkarzinompatienten eine umfassende Arbeitsanamnese zu erheben (s. Anamnesebogen im Anhang, der über das Internet abrufbar ist: <http://www.thieme-connect.de/ejournals/html/10.1055/s-0029-1243897>). Der begründete Verdacht auf eine Berufskrankheit ist gesetzlich meldepflichtig. Einen ersten Über-



**Abb. 4** Bedeutung einzelner Risikofaktoren im Hinblick auf das Lungenkrebsrisiko, nach [16].

blick über die relative Bedeutung der einzelnen Risikofaktoren gibt **Abb. 4**.

### 2.7.1 Rauchen

Zigarettenrauch als Ursache von Lungenkrebs ist der alles überragende Risikofaktor, der bereits in den 1950er-Jahren beschrieben wurde und dessen nachteiliger Einfluss in einer Vielzahl von Untersuchungen immer wieder belegt wurde. Der Teer-, Nikotin- und Kohlenmonoxidgehalt von Zigarettenrauch ist über die letzten Dekaden in den meisten Ländern deutlich gefallen, ohne dass dies das Krebsrisiko verringert hätte, ein klarer Hinweis darauf, dass die Einführung der „leichten“ Zigarette keinen Beitrag zur Verminderung des Lungenkrebsrisikos leistet.

Mehr als 100 epidemiologische Studien zum Lungenkrebsrisiko durch Aktivrauchen wurden durch die International Agency for Research on Cancer (IARC), die zur Welt-Gesundheitsorganisation gehört [17], neu bewertet. Die Ergebnisse der Risikobewertung lassen sich wie folgt zusammenfassen:

- ▶ Die Dauer des Rauchens ist der wichtigste Einflussfaktor.
- ▶ Je früher man mit dem Rauchen beginnt und je länger man raucht, umso höher ist das Risiko.
- ▶ Das Risiko steigt auch proportional zur Anzahl gerauchter Zigaretten.
- ▶ Mit dem Rauchen aufzuhören senkt das Risiko.
- ▶ Je früher man mit dem Rauchen aufhört, umso größer ist der Nutzen.
- ▶ Der karzinogene Effekt des Rauchens ist für Männer und Frauen vergleichbar.
- ▶ Rauchen erhöht das Risiko für alle histologischen Zelltypen.

Im Jahr 2004 rauchten rund 32 Prozent der deutschen Bevölkerung im Alter von über 18 Jahren, etwa zwei Drittel der Raucher/innen greift täglich zur Zigarette. Zwar rauchen nach wie vor deutlich mehr Männer (36,5%) als Frauen (27%) in der deutschen Erwachsenenbevölkerung, bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen haben sich die Raucherquoten zwischen den Geschlechtern – bedingt durch einen Zuwachs weiblicher Raucher – jedoch weitgehend angeglichen. Nach wie vor nehmen deutsche Kinder und Jugendliche im internationalen Vergleich einen Spitzenplatz beim Zigarettenrauchen ein, allerdings deutet sich mittlerweile ein Abwärtstrend an. Im Jahr 2007 rauchten 18% der männlichen und 17% der weiblichen Jugendlichen im Alter zwischen 12 und 17 Jahren. Das Durchschnittsalter, in dem Mädchen und Jungen ihre erste Zigarette rauchen, lag im Jahr 2005 zwischen dem 13. und 14. Lebensjahr [18].

In einer europäischen Studie [19] zeigt sich bei Männern für derzeitige Zigarettenraucher eine 24-fach höhere Risiko, an Lungenkrebs zu erkranken, als für lebenslange Nichtraucher. Ex-Raucher haben ein 7,5-fach höheres Risiko. Die entsprechenden Risikoschätzungen für Frauen lauten 8,7 für Raucherinnen und 2 für Ex-Raucherinnen. Auch der Konsum von Zigarren, Zigarillo oder Pfeifentabak war mit einem signifikant erhöhten Lungenkrebsrisiko verbunden. Bei Männern lag das Risiko, an Lungenkrebs zu erkranken, für einen Zigarren-/Zigarilloraucher bzw. Pfeifenraucher 8-fach bzw. 9-fach höher im Vergleich zum Nichtraucher [20]. Insgesamt sind in der EU 85% der Lungenkrebstodesfälle auf das Rauchen zurückzuführen (91% Männer, 65% Frauen) [21]. Überträgt man diese Anteile auf Deutschland, dann sterben jährlich 36 000 Personen (28 000 Männer, 8 000 Frauen) am Lungenkrebs durch Rauchen.

### 2.7.2 Passivrauchen

Die IARC nahm auch eine zusammenfassende Wertung von mehr als 50 epidemiologischen Studien zu Lungenkrebs und Passivrauchen vor [9]. Die Meta-Analyse zeigt ein etwa 24% höheres Lungenkrebsrisiko für Frauen, die jemals einer Passivrauchexposition durch den Partner ausgesetzt waren, im Vergleich zu solchen, die nie exponiert waren. Für Männer liegt der Risikoschätzer bei 37%. Die meisten Studien, die auch die Dauer des Zusammenlebens mit einem Raucher oder die Anzahl der durch den Partner gerauchten Zigaretten in den Analysen berücksichtigt haben, zeigen ein erhöhtes Risiko in der höchsten Expositions-kategorie [9,22]. Meta-Analysen zur Passivrauchexposition in der Kindheit durch die Eltern zeigen ebenfalls einen Zusammenhang mit Lungenkrebs. Die Evidenz für einen Zusammenhang zwischen Lungenkrebs und Passivrauchen in der Kindheit ist allerdings weniger konsistent als im Erwachsenenalter [9,23,24].

Ein ähnliches Bild liefern die neuen Meta-Analysen zu Passivrauchen am Arbeitsplatz. Bei Frauen, die am Arbeitsplatz gegenüber Passivrauch exponiert waren, ist das Lungenkrebsrisiko um ca. 19% erhöht, bei Männern nicht-signifikant um 12%, allerdings

war hier der Stichprobenumfang relativ klein [9]. Eine aktuelle Meta-Analyse zur Expositions-Wirkungs-Beziehung zwischen Lungenkrebs und Passivrauchen am Arbeitsplatz berichtet bei Personen, die sich viele Jahre in stark verrauchten Arbeitsräumen aufhielten, eine Verdopplung des Lungenkrebsrisikos [25]. Es ist anzunehmen, dass sich das Lungenkarzinomrisiko bei einer langjährigen, regelmäßig die gesamte Arbeitsschicht andauernden Exposition wie bei Arbeiten in Gaststätten, Bierlokalen und Diskotheken verdoppelt. Handelt es sich um lebenslange Nichtraucher mit unwesentlicher außerberuflicher Passivrauchexposition, so wäre eine Anerkennung über §9 Abs. 2 SGB VII [26] zu prüfen.

Die Einstufung von Passivrauchen als kausalen Risikofaktor für Lungenkrebs begründet sich wie folgt:

- ▶ Das Lungenkrebsrisiko steigt offensichtlich mit steigender Exposition und ist in der höchsten Expositions-kategorie signifikant erhöht.
- ▶ Der Nachweis einer Risikoerhöhung erfolgte auf breiter epidemiologischer Basis – unabhängig von Studienort oder -design.
- ▶ Die Risikoerhöhung entspricht ca. 260 Lungenkrebstodesfällen bzw. 280 Lungenkrebsneuerkrankungen pro Jahr [27].

### 2.7.3 Ernährung

Ernährungsgewohnheiten und ihr Einfluss auf das Lungenkrebsrisiko lagen im Fokus zahlreicher Untersuchungen mit der Hypothese, dass es vor allem die antioxidativen Bestandteile der Ernährung sind, welche den oxidativen Stress auf die DNA reduzieren und damit vor einer Krebserkrankung schützen. Am gründlichsten untersucht wurde die Frage, ob die Ernährung mit frischem Obst und Gemüse sowie mit spezifischen Bestandteilen (Betacarotinoide, Vitamin A, C und E, Selen, Flavonoide, Isothiocyanate) vor der Entwicklung von Lungenkrebs schützt. Die European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Study zeigte z.B. eine starke Schutzwirkung durch die Nahrungsaufnahme von Früchten – jedoch nicht von Gemüse [28]. Andere Studien belegen auch einen protektiven Effekt von Tomaten und verschiedenen Kohlarten [29]. Obwohl zahlreiche Studien vorliegen, ist eine gesicherte Aussage, ob eine Risikominderung durch die Art der Ernährung möglich ist, ausgesprochen schwierig. Im Gegensatz zum Rauchen sind Angaben zu den Ernährungsgewohnheiten bei Befragungen sehr unzuverlässig. Zudem hat die Ernährung wahrscheinlich nur einen schwachen Effekt auf die Kanzerogenese, der leicht durch ein „residual confounding“ des Rauchens überdeckt wird.

### 2.7.4 Radon, radioaktive Strahlenquellen und Röntgenstrahlung

Radon-222 ist ein natürlich vorkommendes radioaktives Edelgas, das innerhalb der Zerfallsreihen langlebiger, in Gesteinen und Böden enthaltener Uran- und Thoriumnuklide entsteht. Der Hauptbeitrag zur natürlichen Strahlenexposition der Bevölkerung erfolgt durch die Inhalation des radioaktiven Radons, insbesondere in geologisch belasteten Regionen Deutschlands wie z.B. im Bayerischen Wald und im Erzgebirge oder aufgrund von beruflichen Tätigkeiten (Bergbau, Wasserwerke). Durch Übertritt des Radongases aus dem Gestein kann es zu erheblichen Konzentrationen in Innenräumen – bei Wohnungen vor allem im Keller und Erdgeschoss – kommen. Die Konzentration in der Außenluft ist deutlich geringer.

Die Inhalation von Radon und seinen Zerfallsprodukten führt zu einer Exposition des Bronchialepithels durch die freigesetzte



**Tab. 2** Häufigkeiten von Anerkennungen von Berufskrankheiten bei Lungenkarzinomen von 1978–2003 durch die gewerblichen Berufsgenossenschaften [71].

BK-Nr.	Noxe	Anzahl BK-Anerkennungen 1978–2003	MAK- Kategorie	IARC- Einstufung	mittlere Latenzzeit in Jahren
4104	Asbest	9175	1	1	35,4
2402	ionisierende Strahlung (Uranbergbau)	3498	1	1	38,4
4110	PAK	254	1	1	31,4
1103	Chromate	203	1/2	1	29,0
4112	Siliziumdioxid, kristallin	129	1	1	42,2
1108	Arsen	114	1	1	39,1
4109	Nickel	110	1	1/2b	27,5
1310	Dichlordimethylether	37	1	1	31,9
1110	Beryllium	k. A.	1	1	
1104	Cadmium	k. A.	1	1	
§ 9 Abs.2	wolfram- + cobalthaltige Hartmetallstäube	k. A.	1	2a	
keine	künstl. Mineralfasern	keine	2/3a	2b/3	
keine	Passivrauchen	keine	1	1	
keine	Dieselmotoremissionen	keine	2	2a	

Alphastrahlung. Die Dosen für übrige Organe und Gewebe sind demgegenüber gering. Eine europäische Poolingstudie hat gezeigt, dass eine lineare Expositions-Wirkungs-Beziehung angenommen werden kann. Pro 100 Bq/m<sup>3</sup> korrigierter Radonexposition kann von einem Anstieg des relativen Risikos um 16% ausgegangen werden [30]. Diese Datenlage macht Interventionen zur Senkung der Radonexposition erforderlich [31]. In Deutschland beträgt die mittlere Radonkonzentration in Wohnungen 49 Bq/m<sup>3</sup> und die mittlere Konzentration im Freien 9 Bq/m<sup>3</sup>. Bezogen auf die maximal vermeidbare Konzentration von 40 Bq/m<sup>3</sup> ergibt sich ein Beitrag von 5% des Radons in Wohnungen zum Lungenkrebsrisiko, was 1896 Lungenkrebs-Todesfällen pro Jahr entspricht [32].

Sehr hohe Aktivitätskonzentrationen von Radon und seinen Zerfallsprodukten bestanden im Uranerzbergbau der Wismut AG in der ehemaligen DDR. Insbesondere während der so genannten „wilden Jahre“ von 1946 bis 1955 bestand eine sehr hohe Exposition gegenüber ionisierenden Alpha-Strahlen. Fast alle in **Tab. 2** aufgeführten entschädigten BK-Fälle für ionisierende Strahlung (BK 2402) stammen aus der Gruppe der Beschäftigten der Wismut AG. Deutlich niedriger ist die Exposition für Berufstätige in Wasserwerken, Heilstollen und Radonbädern.

Die medizinische Strahlenexposition und da vor allem die Röntgendiagnostik bewirken den höchsten Beitrag zur zivilisatorischen Strahlenexposition der Bevölkerung. Im Gesundheitswesen wurden bis in die 60er-Jahre hinein teilweise veraltete Röntengeräte eingesetzt, die auch zu einer erheblichen Personalbelastung führen konnten. Die medizinische Strahlenexposition heute liegt im statistischen Mittel in der gleichen Größenordnung wie die natürliche Strahlenexposition der Bevölkerung (ca. 2 mSv/Jahr). Epidemiologisch ist es bei kleinen Strahlendosen (<20 mSv, Grenzwert für die effektive Dosis für beruflich strahlenexponierte Personen) nicht nachweisbar, dass das Mortalitätsrisiko durch Krebs erhöht wird. Das Mortalitätsrisiko bei einer mittleren Lungendosis von 1 mSv/Jahr wird heute kleiner als 1 pro 100 000 geschätzt.

### 2.7.5 Allgemeine Luftverunreinigungen/Feinstaub

Ältere epidemiologische Studien aus den USA, Polen und Deutschland zeigen eine bis zu 1,5-fache Erhöhung des relativen Risikos für Lungenkrebs in Regionen mit erhöhten Luftschadstoffkonzentrationen [16]. Mittlerweile ist klar, dass diese Er-

höhung im Wesentlichen auf partikuläre Luftverunreinigungen zurückzuführen ist [33, 34].

In der Luft schwebende Partikel sind sehr heterogen sowohl im Hinblick auf ihre Entstehung als auch ihre chemische Zusammensetzung und Größe. Die wichtigste Quelle für Feinstaub mit einem aerodynamischen Durchmesser bis 2,5 µm (PM<sub>2.5</sub>) bzw. 10 µm (PM<sub>10</sub>) sind Verbrennungsprozesse in der Industrie, in Kohlekraftwerken und der Heizung von Haushalten und im Verkehr. PM<sub>2.5</sub> ist an straßennahen Messstationen fast doppelt so hoch wie im städtisch-ländlichen Hintergrund. Insbesondere Dieselfahrzeuge verursachen hohe Emissionen aus feinen und ultrafeinen (<0,1 µm) Rußpartikeln. An ihre große Oberfläche sind organische Stoffe adsorbiert wie z.B. polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe.

Das gegenwärtige Wissen zum Zusammenhang zwischen der Mortalität bei Erwachsenen und der Langzeitbelastung durch Feinstaub basiert auf vier amerikanischen und zwei europäischen Kohortenstudien [34–36]. Am größten und wichtigsten ist die Studie der American Cancer Society, in der die Risikofaktoren und der Zeitpunkt sowie die Todesursache der Kohorte mit Immissionsdaten von bis zu 156 Ballungsräumen der USA verknüpft wurden [37]. Die Kohorte umfasste über 500 000 erwachsene Männer und Frauen, der Beobachtungszeitraum ging von 1982 bis 1998. Für die Sterblichkeit an Lungenkrebs war das relative Risiko für PM<sub>2.5</sub> statistisch signifikant erhöht. Es erhöhte sich um 14% bezogen auf eine Veränderung von 10 µg/m<sup>3</sup> PM<sub>2.5</sub>.

### 2.7.6 Diesel-Motorabgase

Bereits 1989 wurden Dieselabgase von der IARC als „probably carcinogenic to humans (Group 2A)“ eingestuft [38]. Es gibt umfangreiche epidemiologische Studien zum Lungenkrebs bei Bergarbeitern, LKW- und Busfahrern, Eisenbahnern und Bedienern schwerer Baumaschinen, aus denen sich deutliche Hinweise auf ein Lungenkrebsrisiko auch beim Menschen ergeben [39]. Die meisten dieser Studien – und ihre Metaanalysen [40] – zeigen ein erhöhtes Lungenkrebsrisiko. Dieselmotoremissionen sind eine komplexe Mischung von Hunderten von Substanzen in gasförmiger oder partikulärer Form. Für die Kanzerogenität der Dieselabgase im Tierversuch sind vor allem die Rußpartikel entscheidend. Dieselruß besteht aus feinen Partikeln, die eine hohe Anzahl ultrafeiner Partikel umfassen. Diese Partikel können tief in die Atemwege eindringen. Sie haben eine große Oberfläche,

an die organische Stoffe leicht adsorbiert werden können. Die meisten Studien und alle Metaanalysen zeigen ein erhöhtes Lungenkrebsrisiko bei Personen, die beruflich gegenüber Dieselabgasen exponiert waren. In diesen Studien war die Tätigkeit in Berufen mit Exposition gegenüber Dieselabgasen mit einem erhöhten Lungenkrebsrisiko assoziiert, aber als Maß der Exposition war in den meisten Studien nur die Berufsbezeichnung und die Dauer der Tätigkeit am Arbeitsplatz verfügbar. Deshalb ist eine Quantifizierung des Lungenkrebsrisikos in Hinblick auf die Konzentration von Dieselruß nicht möglich.

Insgesamt stellen Dieselabgase von allen Luftschadstoffen das größte (Lungen-)Krebsrisiko dar [41].

Bezogen auf die toxikologisch wichtigste Feinstaubquelle, die Dieselmotorabgase, ließen sich in Deutschland durch Rußfilter jährlich ca. 1100 bis 2200 Lungenkrebstodesfälle vermeiden [42].

### 2.7.7 Asbest

Unter der Handelsbezeichnung Asbest werden 6 verschiedene faserige Silikatminerale zusammengefasst. Relevant sind Chrysotil (Weißasbest), Amosit (Braunasbest) und Krokydololith (Blauasbest). Asbestfaserstaub besitzt eine fibrinogene und lokal tumor-erzeugende Wirkung. Vor allem Fasern der Länge  $> 5 \mu\text{m}$ , einem Durchmesser  $< 3 \mu\text{m}$  und einem Länge-Durchmesser-Verhältnis  $> 3:1$  gelten als hochgradig kanzerogen. Die kanzerogene Wirkung von Asbest war seit langem bekannt und wurde bereits 1943 in die Berufskrankheitenverordnung aufgenommen. Durch die lange Latenzzeit wurde eine Zunahme der asbestassoziierten Lungenkarzinome erst 1975 mit 15 Fällen beobachtet. Danach erfolgte ein rascher Anstieg. Seit 1995 bleibt die Karzinomrate mit ca. 700 Fällen jährlich annähernd konstant. In Deutschland (BRD + DDR) stieg der Inlandsverbrauch für Rohasbest von 1948 bis 1965 steil auf ca. 244 000 Tonnen pro Jahr an und stagnierte bis etwa 1980 auf diesem Niveau. Die zu diesem Zeitpunkt verstärkteinsetzenden Substitutionsbemühungen führten zu einem Absinken der Verbrauchskurve auf ca. 100 000 t bis 1989. 1979 wurde in Deutschland die Verwendung von Spritzasbest verboten, ab 1982 wurden sukzessive Verwendungs- und später auch Herstellungsverbote für weitere Asbestzeugnisse erlassen. Mit den Gefahrstoffverordnungen aus den Jahren 1990 und 1993 sowie der Chemikalienverbotsverordnung von 1993 wurde ein durchgängiges Verbot umgesetzt [43]. Die kumulative Asbestfaserstaubexposition wird in Faserjahren berechnet, ein Faserjahr entspricht einer arbeitstäglichen achtstündigen Einwirkung über ein Jahr von 1 Mio. Asbestfasern pro  $\text{m}^3$  [44].

Gefahrenquellen waren v.a. die Asbesttextilindustrie (Herstellung von Garnen, Geweben, Seilen), die Asbestzementindustrie (Herstellung von Platten, Rohren, Formstücken), die Bauindustrie (Verarbeitung von Asbestzementprodukten, asbesthaltigen Kitten, Spachtelmassen, Feuerschutzmaterialien), die chemische Industrie (Asbesteinsatz als Füllstoff für Farben und Dichtungsmassen, Kunstharzpressmassen, Thermoplaste, Gummireifen), die Isolier-Branche (Wärme-, Schall- und Feuerschutz), die Asbest-Papierindustrie (Asbestpapiere und Pappen) und die Reibbelag-industrie (asbesthaltige Brems- und Kupplungsbeläge) [44]. Die IARC stufte bereits 1973 Asbest als Humankanzerogen ein [45, 46]. Bezüglich Synkanzerogenese mit polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen siehe 2.7.19.

### 2.7.8 Künstliche Mineralfasern

Die Gruppe der künstlichen Fasern, im angelsächsischen Sprachgebrauch auch als Man Made Mineral Fibers (MMMF) bezeichnet, ist heteromorph, da eine Fülle von Materialien Verwendung fin-

det, z.B. Metalle, Glas oder Produkte der Petrochemie. Beispiele sind Glaswollen, Steinwollen und Schlackenwollen. Mit zunehmender Verwendung der synthetischen Fasern wurden auf der Basis von In-vitro-Untersuchungen an isolierten Zellen und tierexperimentellen Studien deutlich, dass diese Fasern eine inflammatorische und je nach der gewählten Expositionskonzentration, -dauer und dem Expositionsort auch eine kanzerogene Wirkung besitzen können. Ein erhöhtes kanzerogenes Potenzial konnte in tierexperimentellen Untersuchungen nach einer Faserinjektion in das Peritoneum, jedoch nicht nach inhalativer oder intratrachealer Faserapplikation nachgewiesen werden. Die durch die Faserstäube induzierten Entzündungsvorgänge sind kompliziert und die Bewertung der kanzerogenen Potenz der künstlichen Mineralfasern ist schwierig, da trotz der Vielzahl der durch experimentelle und epidemiologische Untersuchungen erzielten Ergebnisse noch keine definitiven Schlussfolgerungen möglich sind. Die IARC stufte 2002 Spezialglaswollen und keramische Fasern in 2b, die übrigen künstlichen Mineralfasern in 3 ein [47]. Die MAK-Kommission bewertete Glasfaser- und Keramikfasern als K2-Stoffe (d. h. als Stoffe, die als krebserregend für den Menschen anzusehen sind), die übrigen als Stoffe der Kategorie 3b (d. h. als Stoffe, die wegen möglicher krebserregender Wirkungen beim Menschen Anlass zur Besorgnis geben).

### 2.7.9 Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK)

Ursprünglich gab es in der Bundesrepublik Deutschland nur die BK Nr. 4110 „Bösartige Neubildungen der Atemwege durch Kokeireirohgas“. Unter dem Ausdruck „Kokereirohgas“ im Sinne dieser Berufskrankheit werden sowohl das so bezeichnete technische Produkt als auch Luftverunreinigungen verstanden, die beim Betreiben der Öfen, insbesondere beim Beschicken und Entladen der Kammern, aber auch aufgrund von Kammerundichtigkeiten am Ofenblock frei werden. Die Kokereirohgasen enthalten eine Reihe krebserzeugender Substanzen. Von besonderer Bedeutung für bösartige Neubildungen der Atemwege und der Lungen sind PAK-Gemische.

Bei der unvollständigen Verbrennung von organischem Material entstehen zahlreiche polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe. Der bekannteste Vertreter ist das Benzo(a)pyren. Es besteht eine erhöhte Sterblichkeit am Lungenkarzinom für Arbeiter in der Kohlegasproduktion.

Expositionen gegenüber PAK-haltigem Steinkohlenteerpech finden sich bei Tätigkeiten als Dachdecker, Asphaltarbeiter, im Schwarzdeckenbau, als Schornsteinfeger, ferner bei der Herstellung technischer Ruße für die Automobilreifen- und Druckfarbenindustrie, bei der Herstellung von Holzschutz-, Extraktions- und Lösemitteln, bei der Herstellung von Kohlenstoffelektroden für die Aluminium- und Stahlerzeugung sowie von Kohlenstoffwerkstoffen. Teere und Peche werden in der Feuerfestindustrie zum Herstellen hitzebeständiger Steine, in der Eisen-Hütten-Industrie sowie in der optischen Industrie bei der Linsenherstellung eingesetzt. Insbesondere beim Einsatz teer- bzw. pechhaltiger Materialien werden heute noch hohe Expositionen beobachtet.

Seit Juli 2009 gilt eine neue Berufskrankheit 4113 mit der Legaldefinition „Lungenkrebs durch polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe bei Nachweis der Einwirkung einer kumulativen Dosis von mindestens 100 Benzo(a)pyren-Jahren ( $(\mu\text{g}/\text{m}^3) \times \text{Jahre}$ )“.

Die IARC stufte polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe bezüglich ihrer Humankanzerogenität erstmals zwischen 1983 und 1985 ein [48–50] und bestätigte die Bewertung in 2006:

Die Leitsubstanz Benzo[a]pyren wurde als K1-Stoff (d.h. sicher humankarzinogen) klassifiziert. Tätigkeiten in der Kohlevergasung, Koksproduktion und Steinkohleteerdestillation und -verarbeitung und als Schornsteinfeger gelten entsprechend aufgrund der Exposition gegenüber Benzopyren als krebgefährdend. Viele weitere polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe sind in die Gruppen 2a bis 3 eingeordnet. Bezüglich des synkanzerogenen Zusammenwirkens mit Asbest siehe 2.7.19.

#### 2.7.10 Chromate

In der Literatur ist die krebserzeugende Wirkung der Chrom-VI-Verbindungen für Karzinome der Lunge gut belegt. Erstmals wurde 1932 über ein vermehrtes Auftreten von Lungenkarzinomen bei Beschäftigten in der Chromatproduktion berichtet. Der Chromatlungenkrebs wurde bereits 1936 in die Berufskrankheitenverordnung aufgenommen.

Expositionen sind in der Chromatproduktion, bei der Verchromung, in der Chrom-Nickel-Stahlproduktion, in Gerbereien, bei der Herstellung von Chromatpigmenten und beim Schweißen von Chrom-Nickel-Stahl gegeben. Zinkchromat-Verbindungen können in gelben, orangefarbenen und roten Farbpigmenten und in Korrosionsschutzanstrichen enthalten sein und können v.a. bei Verwendung des Spritzverfahrens als Aerosole eingeatmet werden. Die MAK-Kommission hat Zinkchromat als krebserzeugend beim Menschen eingeordnet, weitere wasserlösliche 6-wertige Chromverbindungen als krebserzeugend im Tierversuch. Die IARC hat 1990 alle Chrom-VI-Verbindungen als humankarzinogen bewertet [50].

#### 2.7.11 Siliziumdioxid, kristallin

Die Erkenntnisse aus Studien bei Tier und Mensch veranlassten die IARC, Quarz als „krebserregend für den Menschen“ einzustufen [51]. Auch durch die Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft wurde 1999 die krebserzeugende Wirkung von „Siliziumdioxid, kristallin – Quarz-, Cristobalit-, Tridymitstaub (alveolengängiger Anteil – identisch mit der älteren Definition „Feinstaub“ – Formel  $\text{SiO}_2$ )“ nach Kategorie 1 als für den Menschen gesichert krebserzeugend eingestuft.

Nach Adjustierung auf die Rauchgewohnheiten als wichtigstem „Confounder“ zeigt sich in Metaanalysen, dass sich das Lungenkrebsrisiko beim Vorliegen einer Silikose sowohl für Nichtraucher als auch für Raucher im Mittel um mehr als das Zweifache erhöht.

Für den Erzbergbau, die Gewinnung und Bearbeitung von Naturstein, die keramische Industrie, Silikat- und Tonsteinindustrie, die Aufbereitung und den Umschlag von Kieselalgenprodukten und die Gießereiindustrie wurden epidemiologisch solche Überhäufigkeiten von Lungenkrebs beobachtet.

Die Datenlage zum Lungenkrebsrisiko von Steinkohlenbergleuten ist noch uneinheitlich, sodass diese derzeit vom Geltungsbereich der Nr. 4112 Anl. BKV ausgenommen sind.

#### 2.7.12 Arsen

Arsen wurde bereits 1973 von der IARC als humankarzinogen eingestuft [45,52] auch von der MAK-Kommission wurde es als K1-Stoff (d.h. sicher humankarzinogen) bewertet. Die Aufnahme von Arsen kann sowohl oral als auch inhalativ erfolgen. Früher waren Expositionen im Weinbau, bei der Herstellung, Verpackung und Anwendung arsenhaltiger Insektizide, bei der Arsen Gewinnung und bei der Kupferschmelze, beim Glasschmelzen

und durch arsenhaltige Bestandteile von Antifoulingfarben möglich. Ferner gab es beim Uran-Abbau in der ehemaligen DDR (Wismut AG) zwischen 1946 und 1955 teilweise beachtenswerte Arsen-Expositionen.

Heute finden sich Expositionen noch in der Laugenreinigung in Zinkelektrolysen, bei der Herstellung und Verarbeitung von Glas sowie bei der Herstellung von NE-Metalllegierungen für die Halbleiterindustrie, wobei die höchsten Expositionen beim Zerkleinern und Mischen in der Glasindustrie gemessen wurden.

#### 2.7.13 Nickel, metallisch und Nickelverbindungen

Erhöhte Nickel-Expositionen treten vor allem bei Schweißern, ferner beim Schleifen und Polieren, in der galvanischen Oberflächenbeschichtung, beim Mischen, Verdichten und Plasmaschneiden in der Metallbearbeitung und im Maschinenbau sowie in der Formenreparatur in der Glasindustrie auf.

1990 wurden Nickel und seine Verbindungen aufgrund einer erhöhten Lungenkrebssterblichkeit in Nickelraffinerien von der International Agency of Research on Cancer (IARC) als Humankarzinogen (Gruppe 1) eingestuft. Metallisches Nickel gilt dagegen als „möglicherweise krebserregend“ (Gruppe 2B). Die krebserzeugende Wirkung wurde den wasserlöslichen Nickelverbindungen zugeschrieben. Die MAK-Kommission stufte 1972 metallisches Nickel und Nickel in wasserunlöslichen Verbindungen – in Form atembare Staub – als krebserregend beim Menschen ein. Seit 2001 gehören auch die wasserlöslichen Verbindungen in Form von Aerosolen dazu [42].

#### 2.7.14 Dichlordimethylether, Monochlordimethylether

Beide Stoffe werden in der chemischen Industrie als Zwischenprodukte für die Synthese organischer Substanzen und in der Zubereitung von Ionen-Austausch-Harzen genutzt. Sie sind im Tierversuch stark kanzerogen. Monochlordimethylether erwies sich bislang nicht als eindeutig kanzerogen, jedoch kann technischer Monochlordimethylether bis zu 7% mit Dichlordimethylether verunreinigt sein. Die Inzidenz des Lungenkarzinoms kann bei Männern, die gegenüber Dichlordiphenylether oder Monochlordiphenylether exponiert waren, bis zum Faktor 8 erhöht sein [53,54].

#### 2.7.15 Beryllium

Beryllium wird als Konstruktionswerkstoff in der Luft- und Raumfahrt, im Boots- und Fahrzeugbau und überall dort eingesetzt, wo Bauteile sehr leicht sein müssen und hohen Beschleunigungen und Fliehkräften ausgesetzt sind. Es wird auch als Legierungszusatz für Kupfer und Nickel verwendet. Expositionen finden sich vor allem in der Flugzeug-, Raumfahrt-, Elektronik- und Nuklearindustrie.

Erhöhte Todesraten durch Lungenkrebs wurden in verschiedenen retrospektiven Studien unter Arbeitern in Berylliumproduktionswerken ermittelt. Die IARC bewertete Beryllium und seine Verbindungen bereits 1993 als humankarzinogen [55], die MAK-Kommission 2003. Die Daten weisen insgesamt darauf hin, dass die beschriebenen kanzerogenen Effekte überwiegend bei hohen Dosen auftreten, die an den heute anzutreffenden Arbeitsplätzen in der Regel nicht mehr zu erwarten sind.

#### 2.7.16 Cadmium

Relevante Expositionen finden sich insbesondere in der Herstellung von Nickel-Cadmium-Batterien, Cadmiumpigmenten, Cadmiumlegierungen und in der Galvanisation. Im Jahr 1993 wurde Cadmium von der IARC auf der Basis hinreichender Evidenz für

Lungenkrebs als Humankarzinogen der Gruppe I eingestuft. Grundlage hierfür waren epidemiologische Studien an exponierten Kollektiven in Cadmium erzeugenden oder verarbeitenden Gewerken [55]. Die MAK-Kommission folgte im Jahr 2004 mit einer Einstufung in die Kategorie I der krebserzeugenden Arbeitsstoffe, die sich auf neuere Untersuchungen an gegenüber Cadmium exponierten Arbeitern gründete.

### 2.7.17 Wolfram- und kobalthaltige Hartmetallstäube

Hartmetalle sind pulvermetallurgisch erzeugte Werkstoffe, die sich durch ihre große Verschleißfestigkeit, Temperatur- und Korrosionsbeständigkeit auszeichnen. Man unterscheidet Sinterhartmetalle, Aufschweißlegierungen und Aufspritzpulver auf Carbiddbasis. Nur noch geringe Bedeutung haben heute Gusscarbide.

Sinterhartmetalle bestehen vorwiegend aus hochschmelzenden Carbiden von besonders geeigneten Metallen, wie Wolfram, Titan, Tantal, Niob, Molybdän, Chrom und Vanadium. Als Bindemittel sind Kobalt, selten Nickel oder Eisen zugesetzt. Die Herstellung von Sinterhartmetallen verläuft über mehrere Stufen.

Die IARC bewertete Cobalt- und Wolframcarbidgehaltige Hartmetallstäube 2006 neu und stufte sie in 2a ein (begrenzte Evidenz für Humankarzinogenität bezüglich eines erhöhten Risikos für Lungenkrebs) [56].

Die MAK-Kommission hat vorgeschlagen, bei der Herstellung und Bearbeitung von Hartmetallen entstehende, einatembare Stäube als krebserzeugend der Kategorie 1 einzustufen. Für die epidemiologische Klärung eines möglichen Dosis-Wirkungs-Zusammenhangs ist es wesentlich zu wissen, welche Expositionen üblicherweise bei der Hartmetallverarbeitung auftreten. Eine erste Übersichtsauswertung ergab viele Substanzen, die in der Hartmetallverarbeitung beobachtete Effekte verursachen können. Eine genaue epidemiologische Klärung steht noch aus. Eine Arbeitsgruppe des BGIA ermittelt zurzeit die Expositionshöhen bezüglich Wolframcarbidge und Cobalt [57].

### 2.7.18 Viren

Die Assoziation von humanen Papillomaviren (HPV) und Epstein-Barr-Viren (EBV) mit der Entstehung von Lungenkarzinomen ist mittlerweile gut dokumentiert [58–60]. Bei HPV besteht offensichtlich nicht nur eine Assoziation mit Plattenepithelkarzinomen, die auf dem Boden von Papillomen/Papillomatose entstehen [61]. Insbesondere in Asien wurde auch eine Assoziation mit Adenokarzinomen beschrieben [62]. EBV ist mit dem Subtyp des großzelligen lymphoepithelialen Karzinoms assoziiert [59]. Die Virus-assoziierten Lungenkarzinome wurden insbesondere in Asien und Afrika beobachtet, für HPV wurden in bestimmten Regionen (Taiwan und Okinawa/Japan) Inzidenzen von bis zu 100% beschrieben [63]. Wie auch bei anderen HPV-assoziierten Karzinomen besteht offensichtlich eine gewisse geographische Variabilität. Für Patienten in Europa ist auf der Basis der verfügbaren Literatur mit einer Häufigkeit von ca. 5% zu rechnen [64]. Das würde bedeuten, dass HPV nach dem Rauchen eine wichtige Stellung als Lungenkarzinogen zukäme.

Auch bei HIV-Patienten wurde eine erhöhte Inzidenz von Lungenkrebsfällen beobachtet, diese ist jedoch vermutlich auf einen gesteigerten Nikotinabusus der betroffenen Bevölkerungsgruppe zurückzuführen [65].

### 2.7.19 Synkarzinogenese

Bei den meisten Krebserkrankungen, die als Berufskrankheit in der Berufskrankheitenliste aufgeführt werden, muss für die Frage der Anerkennung im Berufskrankheiten-Verfahren kein Dosisgrenzwert erfüllt werden. Unter diesen Voraussetzungen ist – bei der Einwirkung mehrerer krebserzeugender Noxen am Arbeitsplatz – nur zu beurteilen, ob eine dieser Noxen als wesentliche Ursache für die Entstehung der Krebserkrankung in Betracht kommt.

Problematisch ist die Beurteilung des Zusammenwirkens mehrerer krebserzeugender Stoffe in solchen Fallkonstellationen, für die das Berufskrankheitenrecht Dosisgrenzwerte enthält und die ermittelten Einwirkungen der einzelnen Noxen unterhalb des jeweiligen Dosisgrenzwertes liegen. Diese Konstellation kann z.B. bei Lungenkrebskrankungen nach Exposition gegenüber Asbeststaub (Dosisgrenzwert nach BK-Nr. 4104: 25 Faserjahre) und polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen (Empfehlung des Ärztlichen Sachverständigenbeirats: Dosisgrenzwert 100 BaP-Jahre) eintreten.

Nach Empfehlung des Ärztlichen Sachverständigenbeirats „Berufskrankheiten“ vom 01. Februar 2007 (Gemeinsames Ministerialblatt, Nr. 23 vom 13. 04. 2007 S. 474) ist – bei der Annahme einer linearen Dosis-Wirkungs-Beziehung – die Voraussetzung für das Verdoppelungsrisiko eines Lungenkrebses erfüllt, wenn bei Exposition gegenüber Asbestfaserstaub und PAK die Summe der vorliegenden Bruchteile von 25 Asbestfaserjahren und 100 BaP-Jahren mindestens den Wert 1 ergibt (z.B. bei 20 Faserjahren und 20 BaP-Jahren hätte man  $20/25 + 20/100 = \frac{4}{5} + \frac{1}{5} = 1$ ). Dieser Empfehlung wurde mit der neuen Berufskrankheit 4114 Rechnung getragen: „Lungenkrebs durch das Zusammenwirken von Asbestfaserstaub und polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen bei Nachweis der Einwirkung einer kumulativen Dosis, die einer Verursachungswahrscheinlichkeit von mindestens 50 Prozent nach der Anlage 2 entspricht“. Dementsprechend kann nunmehr eine Anerkennung erfolgen, wenn zwar der für einen der Stoffe geforderte Dosisgrenzwert nicht erreicht wird, aber die Verursachungswahrscheinlichkeit für beide Stoffe gemeinsam mindestens 50 Prozent entsprechend der Anlage 2 zur BKV beträgt.

Eine Abschätzung des Lungenkrebsrisikos durch die Exposition gegenüber mehreren Karzinogenen ist prinzipiell sowohl mithilfe eines additiven als auch multiplikativen Modells möglich [66].

### 2.7.20 Veranlagung und Genetik

Generell sind zur Krebsentstehung mehrere Veränderungen erforderlich. Genetische Faktoren können zu einer beschleunigten Akkumulation von Mutationen und damit zu einem erhöhten Potenzial für die Krebsentwicklung im jungen Alter führen. Der erbliche Beitrag ist offenbar bei jungen Lungenkrebspatienten größer als bei älteren Patienten [67–69].

Zahlreiche Studien untersuchten die Assoziation von Genen für metabolisierende Enzyme mit Lungenkrebs. Die meisten Ergebnisse sind widersprüchlich. Ferner gibt es Hinweise auf erbliche Einflüsse bestimmter Varianten von DNA-Reparaturgenen beim Lungenkrebs. Für Tumorsuppressorgene, Onkogene, Apoptose-relevante Gene und Zellzyklus-relevante Gene betrifft die Mehrzahl der Untersuchungen Mutationen im Tumorgewebe, aber keine genetischen Polymorphismen [70,3]. Umfangreiche weitere Untersuchungen zur Genetik des Lungenkrebses sind erforderlich.

Einen Überblick über die Zahl der anerkannten Lungenkrebs-Berufskrankheiten im Zeitraum 1978 bis 2003 gibt **Tab. 2**. Da es bislang in Deutschland keine übergeordnete Berufskrebs-Statistik gibt, sind hier nur Zahlen aus der gewerblichen Wirtschaft (ca. 90% aller Versicherten) und nicht aus dem Bereich anderer Unfallversicherer wiedergegeben.

### Empfehlung

Bei jedem Patienten mit Lungenkarzinom sind anamnestisch die Risikofaktoren (Rauchen, berufliche Noxen) zu erfragen. Die Erhebung einer umfassenden Arbeitsanamnese ist erforderlich (Empfehlungsgrad D).

## 3 Prävention



### 3.1 Definition, Einführung

**Primäre Prävention** umfasst Maßnahmen, die die Entwicklung einer Erkrankung vermeiden.

**Sekundäre Prävention** zielt auf die frühe Krankheitserkennung und wird daher im Kapitel zur Früherkennung behandelt, während tertiäre Prävention als Maßnahmen zur Reduktion der negativen Auswirkungen einer bereits aufgetretenen Erkrankung beim Lungenkrebs vornehmlich Thema der supportiven Therapie und Palliativmedizin ist.

Die herausragende Rolle des Rauchens, das im kausalen Zusammenhang mit über 85% aller Lungenkrebsfälle steht und ein ca. 20-fach erhöhtes Risiko gegenüber dem Nichtraucher bedingt, beeinflusst zudem das Erkennen und die Berechnung weiterer Parameter, die einen negativen oder positiven Einfluss auf die Entstehung der Erkrankung haben. Das gilt sowohl für berufliche Risikofaktoren wie auch private Verhaltensweisen.

### 3.2 Tabakrauchen und Lungenkarzinom

Jede Maßnahme, die verhindert, dass mit dem Zigarettenrauchen begonnen wird, oder die das Aufhören mit dem Rauchen bei abhängigen Rauchern fördert, ist ein Schritt zur Prävention des Lungenkrebses. Erforderlich sind politische Maßnahmen der Tabakkontrolle wie Tabaksteuer, rauchfreie Arbeitsplatzgesetzgebung sowie Interventionen auf individueller Ebene, um das Beginnen oder die Fortsetzung des Rauchens zu verhindern. Hierzu zählen insbesondere die Begrenzung der Zigarettenwerbung, die Reduzierung des Zugangs von Kindern zu Zigaretten, das Verbot des Rauchens am Arbeitsplatz. Klagen gegen die Zigarettenhersteller haben sich in den USA als wirksame Maßnahme der Tabakkontrolle erwiesen.

#### 3.2.1 Aktives Rauchen und Lungenkarzinom

Die epidemiologischen Zusammenhänge zwischen aktivem Rauchen und dem damit verbundenen Lungenkrebsrisiko sind im Kapitel „Epidemiologie“ dargestellt. Die Anzahl täglich gerauchter Zigaretten sowie die Dauer des Tabakkonsums verhalten sich proportional zum konsekutiven Krebsrisiko; ein Schwellenwert, unterhalb dessen eine Exposition gefahrlos erfolgen könnte, existiert nicht [72]. Folglich müssen alle Bemühungen um die Prävention darauf hin gerichtet sein, aktives Tabakrauchen in jeder Weise zu reduzieren.

Die Prognose bei manifestem Lungenkarzinom ist besser, je früher vor Manifestation der Erkrankung der Tabakkonsum beendet wurde. Z.B. lag bei einer Studie von 543 Patienten mit lokal begrenztem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) die 5-Jahres-Überlebensrate bei 50% für aktuelle Raucher, 54% für Ex-

raucher seit 1–8 Jahre, 59% für Exraucher seit 9–17 Jahre und 76% für Nieraucher [73]. Zu vergleichbaren Ergebnissen kommt eine retrospektive Längsschnittuntersuchung an 1370 Patienten mit neu diagnostiziertem fortgeschrittenen NSCLC. Es fand sich ein signifikant besseres Überleben bei Nierauchern im Vergleich zu aktuellen oder früheren Rauchern [74] (Evidenzgrad 2b).

#### 3.2.2 Passivrauchen und Lungenkarzinom

Wie im Kapitel „Epidemiologie“ dargelegt, ist Passivrauchen heute zweifelsfrei als wichtiger Risikofaktor für das Lungenkarzinom anerkannt. In einer Meta-Analyse [75] fand sich für passivrauchende weibliche Ehepartner gegenüber Nicht-Exponierten ein um 24% erhöhtes Risiko für die Entstehung eines Lungenkarzinoms. Passivrauchen am Arbeitsplatz geht mit einer 22%igen Risikoerhöhung für die Entstehung eines Lungenkarzinoms einher. Nach Berechnungen des Deutschen Krebsforschungszentrums führt Passivrauchen in Deutschland bei Nichtrauchern jährlich zu 263 Neuerkrankungen an Lungenkarzinom [76]. Aktuelle internationale Übersichten kommen zu ähnlichen Ergebnissen [77, 72, 78] (Evidenzgrad 1a).

#### 3.2.3 Beendigung des Rauchens nach Diagnose Lungenkarzinom

Patienten mit Lungenkarzinom sind oft motiviert, den Tabakkonsum zu beenden [79]. Trotzdem rauchen etwa 50% der Patienten mit neu diagnostiziertem Lungenkarzinom [79, 80] (Evidenzgrad 2b). Eine erfolgreiche Tabakentwöhnung mit pharmakologischer Unterstützung ist auch bei Patienten mit Lungenkarzinom möglich [79] (Evidenzgrad 2a). Auch für fortgesetzte Passivrauchexposition nach der Diagnose Lungenkarzinom ist ein ungünstiger Effekt bekannt [81, 73] (Evidenzgrad 2b).

##### 3.2.3.1 Beendigung des Rauchens vor chirurgischer Therapie

In einer retrospektiven Analyse an 261 Patienten, bei denen eine Pneumonektomie bei Lungenkarzinom durchgeführt wurde, erwies sich ausschließlich die Beendigung des Rauchens weniger als 1 Monat vor OP als Prädiktor für schwere pulmonale Komplikationen (Pneumonie, ARDS) [82] (Evidenzgrad 2b). Schwere pulmonale Komplikationen waren eng mit einer erhöhten Mortalität verknüpft. In einer Metaanalyse von Patienten mit überwiegend orthopädischen und allgemein chirurgischen Eingriffen war der präoperative Rauchstopp mindestens 1 Monat vor OP mit reduzierten postoperativen Komplikationen verbunden [83] (Evidenzgrad 1a). Oft vergehen zwischen der Diagnosestellung und der definitiven chirurgischen Therapie mehrere Wochen, z.B. durch Staginguntersuchungen. In dieser Zeit kommt es zu zahlreichen Kontakten zwischen Patienten und Ärzten, bei denen auf den Sinn einer Tabakentwöhnung vor der Operation hingewiesen werden sollte.

##### 3.2.3.2 Beendigung des Rauchens vor Chemotherapie

In einer retrospektiven Untersuchung an 1370 Patienten mit neu diagnostiziertem, fortgeschrittenem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) zeigte sich kein Unterschied zwischen aktuellen und früheren Rauchern [74]. In einer weiteren retrospektiven Längsschnittuntersuchung bei Patienten mit neu diagnostiziertem NSCLC war die Beendigung des Rauchens nach 12 Monaten in einer multivariaten Analyse mit einem besseren Performancestatus assoziiert [84]. Ein signifikanter Unterschied im Überleben wurde nicht beschrieben.

Diesen Studien steht eine Reihe von Untersuchungen entgegen, die bei Rauchstopp eine bessere Prognose für Patienten mit Lun-

genkarzinom zeigen. In einer retrospektiven Längsschnittuntersuchung bei 1155 Patienten mit NSCLC war der aktuelle Rauchstatus neben Alter, sozioökonomischen Daten und Alkoholkonsum ein unabhängiger Risikofaktor für Mortalität [85]. Auch bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen Rauchgewohnheiten und Prognose festgestellt werden [86]. Insgesamt spricht die Datenlage für mögliche positive Effekte der Tabakentwöhnung vor einer Chemotherapie [79] (Evidenzgrad 2b).

Tabakrauchen beeinflusst die Pharmakokinetik einer Vielzahl von Substanzen. Für Patienten mit Lungenkarzinom ist z. B. relevant, dass Raucher mit einer Dosis von 300 mg Erlotinib pro Tag etwas niedrigere Plasmakonzentrationen hatten als Nichtraucher mit einer Dosis von lediglich 150 mg Erlotinib pro Tag [87]. Ursächlich ist hier die Induktion der hepatischen Metabolisierung von CYP3A4 und CYP1A2 durch den Tabakrauch.

Die erhöhten Kohlenmonoxid-Konzentrationen bei Rauchern können zu einer Gewebshypoxie führen und damit die Effektivität der Chemotherapie beeinträchtigen [88, 80]. Inhaltsstoffe des Tabakrauchs interagieren mit verschiedenen Rezeptoren, wie z. B. dem nikotinergeren Acetylcholin-Rezeptor, die eine Chemoresistenz begünstigen [89]. Darüber hinaus unterdrückt Nikotin an humanen Zellen die Chemotherapie-induzierte Apoptose [89].

### 3.2.3.3 Beendigung des Rauchens vor Strahlentherapie/ Radiochemotherapie

Bei Patienten mit NSCLC im Stadium I und II, die sich einer Strahlentherapie unterzogen, war Tabakrauchen ein unabhängiger Prädiktor der Mortalität [90]. Bei Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom (SCLC) im Stadium limited disease, die mit einer Radiochemotherapie behandelt wurden, konnte gezeigt werden, dass die Beendigung des Tabakrauchens die Prognose verbessert [91] (Evidenzgrad 2b).

Während einer Bestrahlung treten Infektionen bei Rauchern gehäuft auf [92, 81]. In einer dieser Untersuchungen war das Langzeitüberleben verkürzt, wenn Infektionen auftraten [92] (Evidenzgrad 4). Eine andere Studie untersuchte 83 Patienten, die eine kurative Strahlentherapie bei Lungenkarzinom erhielten, hinsichtlich des Auftretens einer Strahlenpneumonitis. Neben dem Performance-Status und der Lungenfunktion war der Raucherstatus ein Prädiktor für das Auftreten einer Strahlenpneumonitis [93].

### 3.2.3.4 Entwicklung eines Zweitkarzinoms

Rauchen ist ein unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung von Zweitkarzinomen auch der Lunge [94, 95] (Evidenzgrad 2b). Bei Patienten mit SCLC lag z. B. das relative Risiko für ein Zweitkarzinom zwei Jahre nach Beendigung der initialen Therapie für Raucher 3-mal so hoch wie für die Patienten, die den Tabakkonsum beendeten [96] (Evidenzgrad 2b).

Zusammenfassung: Die Beendigung des Tabakrauchens bei Patienten mit Lungenkrebs zeigt positive Effekte insbesondere auf postoperative Komplikationen und das Auftreten von Zweittumoren (Evidenzgrad 2b) (Evidenztabelle 3.2).

## 3.3 Berufliche Exposition und Lungenkrebs

Die Zusammenhänge zwischen exogenen Noxen und der Entstehung von Lungenkrebs sind im Kapitel Epidemiologie dargestellt. Grundsätzlich kann eine berufliche Tätigkeit zu einer Exposition gegenüber jeder dieser Noxen führen.

In Deutschland ist der Arbeitsschutz und damit grundsätzlich die Prävention und die Minimierung jeglicher Gefährdungen gesetz-

lich geregelt (Arbeitssicherheitsgesetz 1973, Arbeitsschutzgesetz 1995). Die Gefahrstoffverordnung nimmt explizit Bezug auf kanzerogene Stoffe und legt im Anhang IV Herstellungs- und Verwendungsverbote für bestimmte Stoffe, Zubereitungen und Erzeugnisse, die kreberzeugende oder erbgutverändernde Eigenschaften haben, fest. In Österreich bestehen analoge Regelungen.

Entsprechend der wissenschaftlichen Erkenntnisse über die kanzerogene Wirkung von Arbeitsstoffen werden Gefahrstoffe regelmäßig von verschiedenen Organisationen (z. B. DFG und IARC) bewertet und eingestuft.

Die Festlegung von gesundheitlich unbedenklichen Grenzwerten für kanzerogene Stoffe ist nicht möglich, da nach den bisherigen Erkenntnissen über die Pathomechanismen der Karzinogenese auch im Niedrigdosisbereich zumindest eine lineare Dosis-Wirkungsbeziehung angenommen werden muss, sodass das Risiko mit abnehmender Expositionshöhe sich zwar verringert, dann epidemiologisch nicht mehr nachweisbar, aber nicht völlig auszuschließen ist.

Gleichfalls aus der Gefahrstoffverordnung ergibt sich die Pflicht des Arbeitgebers, die Arbeitsplätze bezüglich ihrer Gefährdungen zu beurteilen. Für Tätigkeiten mit kreberzeugenden Stoffen werden folgende Vorgaben gemacht:

- ▶ Es ist eine Substitution des Stoffes durch einen weniger gefährlichen anzustreben.
- ▶ Wenn dies technisch nicht möglich ist, soll eine Verarbeitung im geschlossenen System erfolgen.
- ▶ Die Einhaltung von Arbeitsplatzgrenzwerten ist sicherzustellen.
- ▶ Wenn diese nicht gewährleistet werden kann, sind weitere technische und persönliche Schutzmaßnahmen notwendig.

Der Problematik der Beurteilung von neuentwickelten Arbeitsstoffen versucht die Europäische Gemeinschaft mit der sog. REACH-Verordnung zu begegnen, die die Registrierung, Bewertung, Zulassung und Beschränkung chemischer Stoffe regelt. Die Verantwortung für die Einhaltung dieser Verordnung liegt bei den Herstellern bzw. Importeuren.

Grundsätzlich wird trotz der verbesserten gesetzlichen Vorschriften eine Grauzone beziehungsweise Latenzzeit zwischen der Verwendung neuer Arbeitsstoffe und endgültiger Risikobewertung verbleiben. Als Beispiel für den Einsatz neuer Arbeitsstoffe, deren Risikobewertung noch nicht abgeschlossen ist, seien die Nano-Partikel genannt.

Nur durch eine konsequente und verantwortungsvolle Zusammenarbeit von Wissenschaftlern, Gesetzgebern, Herstellern und Arbeitgebern können so folgenschwere Fehler und Verzögerungen in der Primärprävention durch Nichtberücksichtigen von Erkenntnissen, wie sie z. B. seinerzeit beim Asbest eingetreten sind (Bestätigung der Lungenkanzerogenität 1933, durchgängiges Asbestverbot in Deutschland 1993, EU-weites Verbot 2005), vermieden werden. Der Erfolg dieser spät eingeführten Präventionsmaßnahmen wird aufgrund der langen Latenzzeiten von ca. 30 Jahren erst ab ca. 2020 durch einen Rückgang der Zahlen für asbestbedingte Lungenkarzinome zu belegen sein. Derzeit steigen die Zahlen für die anerkannten Fälle BK 4104 (Lungen- oder Kehlkopfkrebs durch Asbest) noch an. Im Jahr 2005 wurden 771 Fälle, in 2006 816 Fälle als Berufskrankheit anerkannt. (Quelle: Geschäfts- und Rechnungsergebnisse des Hauptverbandes der gewerblichen Berufsgenossenschaften 2005 + 2006).

Die Sekundärprävention in der Arbeitsmedizin ist bezüglich Krebserkrankungen v. a. durch lebenslange nachgehende (nach Expositionsende erfolgende) arbeitsmedizinische Vorsorgeunter-

suchungen geregelt. Diese werden durch die ZeBWis (Zentrale Betreuungsstelle Wismut) für die im Uranbergbau tätig gewesenen Arbeitnehmer, durch die ZAs (Zentrale Erfassungsstelle asbeststaubgefährdeter Arbeitnehmer) für die Asbestexponierten und durch ODIN (Organisationsdienst für nachgehende Untersuchungen) für alle übrigen krebserzeugenden Arbeitsstoffe organisiert.

### 3.4 Strahlung

Um die Strahlenexposition so gering wie möglich zu halten, gelten allgemein die drei folgenden Regeln [97], nämlich dass

- ▶ die Aufenthaltszeit in Bereichen erhöhter Strahlenexposition so kurz wie möglich zu halten ist. Dies bedeutet, dass man sich in Räumen mit erhöhtem Radioaktivitätsgehalt (z. B. Radon) oder in Strahlenschutzbereichen nur so lange wie unbedingt erforderlich aufhält oder Patienten nur bei strenger fachkundiger Indikation einer radiologischen Untersuchung unterzieht.
- ▶ der Abstand zur Strahlenquelle so groß wie möglich gewählt wird. Das Abstandsquadrat-Gesetz ist eines der effektivsten Schutzmöglichkeiten für beruflich strahlenexponierte Personen. Wenn z. B. ein Arzt bei einer Röntgenuntersuchung einen Schritt vom zu untersuchenden Patienten zurücktritt (von ca. 30 cm auf 1 m) so wird die Dosis um den Faktor 10 bereits reduziert.
- ▶ Abschirmungen genutzt werden sollen. Bei Röntgenstrahlung kann z. B. eine Bleischürze je nach Strahlenqualität zwischen einem Faktor 10 und 100 die Dosis reduzieren. Bauliche und technische Strahlenschutzvorkehrungen sind einzuplanen.

Das Strahlenrisiko ist stark vom Alter bei Exposition abhängig. Aus diesem Grund gelten besondere Schutzvorkehrungen für das ungeborene Kind. Auch bei Kindern und Jugendlichen sind strengste Maßstäbe für die Schutzmöglichkeiten anzulegen.

So werden Kinder im Mutterleib heute nur noch in Notfallsituation der Mutter Röntgenstrahlung ausgesetzt, und in allen anderen Fällen wird die Diagnostik mit nicht ionisierenden Strahlen (Ultraschall, Magnetresonanztomografie) durchgeführt.

Als Konsequenz aus dem Strahlenschutz sind heute, mit Ausnahme des genehmigten, qualitätsgesicherten Mammografie-Screenings, keine Reihenuntersuchungen mit Röntgenstrahlen oder „Routine-Untersuchungen“ mehr erlaubt.

Die Medizin und insbesondere die Röntgendiagnostik bewirkt im statistischen Mittel mit ca. 2 mSv/Jahr eine zusätzliche Strahlendosis zur etwa gleich hohen natürlichen Strahlenexposition. Alle Versuche, in Deutschland diese medizinische Exposition zu reduzieren, waren bisher erfolglos, wobei gerade bei der Rechtfertigung einer radiologischen Untersuchung die größten Einsparpotenziale liegen. In den letzten Jahren ist die medizinische Strahlenexposition aufgrund der stark wachsenden Nutzung von CT-Untersuchungen gestiegen [98].

Das wissenschaftliche Beratungsgremium des Bundesumweltministeriums, die Strahlenschutzkommission, hat mit ihrer Stellungnahme vom 12. Mai 2005 nach Auswertung aller vorliegenden Gesundheitsstudien zum Radon festgestellt, dass ab dem Bereich von 100 bis 200 Bq/m<sup>3</sup> eine statistisch signifikante Erhöhung der Lungenkrebsrate durch Radon gegeben ist. Der Gedanke der Vorsorge verlangt Maßnahmen zum Schutz vor Radon unterhalb dieser Schwelle der Signifikanz. Konsequenterweise wird deshalb im Radon-Handbuch 2009 der WHO für Wohnungen ein Referenzwert von 100 Bq/m<sup>3</sup> empfohlen [99]. Grundsätzlich kann die Radonkonzentration in Wohnräumen durch vermehrte Lüften oder Belüften gesenkt werden. Dabei erhöht sich aber ins-

besondere im Winter der Wärmeverlust. Bei höheren Radonkonzentrationen empfehlen sich bauliche Maßnahmen wie z. B. die Beseitigung undichter Stellen, die Versiegelung von Kellerböden oder das Abdichten von Wänden. In Gebieten mit erhöhter Radonkonzentration im Boden sollte die tatsächliche Innenraumbelastung ermittelt und dem Gebäudezustand angepasste Sanierungsmaßnahmen ergriffen werden. Bei Neubauten sind die entsprechenden bautechnischen Maßnahmen von vornherein einzuplanen. Das Bundesumweltministerium bietet Hilfen bei der Sanierung radonbelasteter Wohnungen an. Dafür hat das Ministerium Merkblätter zur Sanierung von radonbelasteten Häusern erstellt, die kostenlos versandt werden.

Bei beruflichen Tätigkeiten im Umfeld natürlicher Strahlenquellen (kosmische, terrestrische Strahlung, natürliche radioaktive Stoffe) sind ab Strahlendosen oberhalb von 1 mSv Auflagen für Arbeitgeber festgelegt worden, sodass z. B. die Strahlenexposition ermittelt werden muss und gegebenenfalls Schutzmaßnahmen eingeführt werden müssen. Beim Umgang mit angereicherten radioaktiven Stoffen (Kernenergie) gelten die Regelungen für beruflich strahlenexponierte Personen. Hier ist in einer Hierarchie vom Verantwortlichen über den Beauftragten der Strahlenschutz organisiert und personifiziert [97].

### 3.5 Luftverschmutzung

Grenzwerte für Feinstaub (Partikel mit einem Durchmesser unter 10 bzw. 2,5 µm) dienen der Verminderung des Erkrankungs- und Sterberisikos für Atemwegserkrankungen, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Lungenkrebs [100]. Da die Grenzwerte derzeit in vielen Städten nicht eingehalten werden können, werden zusätzliche Maßnahmen (Verkehrslenkung, Umweltzonen) eingeführt. Am effektivsten ist allerdings der Einsatz von Rußfiltern für Dieselfahrzeuge, der in Deutschland bei Neufahrzeugen mittlerweile weitgehend erfolgt und EU-weit schrittweise durch Verschärfung der Emissionsgrenzwerte für Kraftfahrzeuge (Euro-norm) durchgesetzt wird.

### 3.6 Private Lebensführung und Ernährung

Körperliche Aktivität führt im Vergleich zu sitzender Tätigkeit zu einer Verringerung des Lungenkrebsrisikos, auch unter Berücksichtigung des Zigarettenrauchens [10, 101, 102].

Ebenso wirkt eine Ernährung, die reich an Früchten und Gemüse ist, protektiv [11, 29, 103–106]. In einer großen europäischen Studie sowie einer zusammenfassenden Analyse von 7 Kohorten wurde ein starker protektiver Effekt ausschließlich [28] beziehungsweise vorzugsweise [107] der Einnahme von Früchten und weniger dem Verzehr von Gemüse zugeschrieben. Nach der vorherrschenden Hypothese beruht dieser Effekt auf dem Vorhandensein von Antioxidantien, die den oxidativen DNA-Schaden der Zelle und damit das Krebsentstehungsrisiko verringern [108].

Einzelne Nahrungsbestandteile wurden in Klassen gruppiert oder auch einzeln analysiert. Dabei zeigte sich für Tomaten [109–111] und Kreuzblütengewächse (Gemüsekohlartern wie Weißkohl, Rotkohl, Brokkoli, Blumenkohl, Rosenkohl, Senfkohl, Kohlrabi, aber auch Radieschen, Raps, Senf, Meerrettich und Kresse) [29, 111] ein verringertes Risiko (Evidenzgrad 4). Entsprechende Studien basieren entweder auf der Auswertung entsprechender Fragebogen oder der Analyse von assoziierten, antioxidativ wirksamen Mikronährstoffen im Blut, anderen Flüssigkeiten oder Körperbestandteilen. So ergab eine Metaanalyse für Selen mittels Fragebogen zwar keine positive Assoziation, wäh-

rend erhöhte Selenspiegel im Blut und in Zehennägeln auf einen protektiven Effekt hinwiesen [112].

Mehrere Untersuchungen, die sowohl die Nahrungsaufnahme dokumentierten als auch Blutkonzentrationen maßen, wiesen für Carotinoide eine Protektion aus [113–118]. Sie haben zu den großen Chemopräventionsstudien geführt, die jedoch weitgehend negativ ausfielen bzw. teilweise sogar eine schädliche Wirkung zeigten (s.u.). Kohortenstudien wiesen zwar tendenziell ebenfalls auf einen protektiven Effekt einer Vielzahl von Carotinoiden [103, 109, 119] und eines antioxidativen Index [116] hin. Die Zusammenführung der Daten von 7 solcher Studien konnte jedoch für keines der Carotinoide außer  $\beta$ -Kryptoxanthin eine starke protektive Assoziation aufzeigen [115]. Die Datenlage für Vitamin C ist suggestiv für einen positiven Effekt, während für Vitamin A keine Aussagen getroffen werden konnten [120]. Dagegen waren erhöhte Serumspiegel von Vitamin B6 mit einem verminderten Lungenkrebsrisiko behaftet, von Fولاتen oder Vitamin B12 hingegen nicht [121].

In den letzten Jahren wurden vermehrt pflanzenchemische Wirkstoffe wie Flavonoide und Isothiozyanate untersucht. Diese niedermolekularen Substanzen werden von Pflanzen gebildet und haben entweder eine potente antioxidative Aktivität (Flavonoide) oder induzieren Phase-2-Detoxifikationsenzyme wie Glutathion-S-Transferase (Isothiozyanate) und könnten darüber antikanzerogen wirken. Bei Isothiozyanaten handelt es sich um Metabolite von Glukosinolaten, die in hoher Konzentration bei Kreuzblütengewächsen vorkommen. Ähnlich wie bei dieser Gemüsesorte war das Lungenkrebsrisiko niedriger bei vermehrter Einnahme oder erhöhten Urinspiegeln von Isothiozyanaten [122–124]. Ebenso gibt es hinreichende Evidenz, dass Flavonoide, insbesondere Quercetin, in ähnlicher Weise zu einer Reduktion der Lungenkrebsrate führen können [125–127] (Evidenzgrad 3a).

Flavonoide kommen vor in Äpfeln, Sellerie, Zwiebeln, Teeblättern, Zitrusfrüchten, Beeren und Soja [126]. Knoblauch war hingegen nicht protektiv gegenüber Lungenkrebs [128]. Insofern ist anzunehmen, dass organischer Schwefel, der sowohl in hoher Konzentration in Zwiebeln aber auch Knoblauch vorkommt, nicht für den protektiven Effekt verantwortlich ist [126].

Hoher Alkoholkonsum ist mit einem erhöhten Lungenkrebsrisiko assoziiert [129] ebenso wie ein erniedrigter Body-Mass-Index [114, 130]. Beim Alkoholkonsum scheint Bier eher einen negativen Einfluss zu haben, während Weinkonsum eher mit einer Verringerung des Lungenkrebsrisikos assoziiert ist [131]. Der Effekt von Alkoholkonsum auf das Lungenkrebsrisiko ist epidemiologisch nur schwer von einem häufig begleitenden Zigarettenkonsum abzugrenzen, welcher möglicherweise für diese Assoziation verantwortlich ist.

### 3.7 Medikamentöse Primär- und Sekundärprävention („Chemoprävention“)

Ausgehend von experimentellen Daten und weiteren Beobachtungen [108], die die Hypothese unterstützten, dass  $\beta$ -Carotine und Retinoide möglicherweise chemopräventiv wirken, wurden 3 große randomisierte, doppelblinde, plazebo-kontrollierte Chemopräventionsstudien in Hochrisikopopulationen (starken Rauchern) initiiert [132–134]. Bei keiner dieser Studien konnte ein protektiver Effekt beobachtet werden (Evidenzgrad 1b). Darüber hinaus war bei zweien die  $\beta$ -Carotingabe sogar mit einem erhöhtem Lungenkrebsrisiko assoziiert [134, 135] (Evidenzgrad 2b). Ebenfalls negative Ergebnisse ergaben sich in großen Studien für die Gabe von Aspirin [135–137], Vitamin E [138], Retinylpalmi-

nat [139, 140], N-Acetylcystein [140] und andere Substanzen (Übersicht bei: [140]).

Diese insgesamt ernüchternden Ergebnisse weisen darauf hin, dass die Rolle von Mikronährstoffen in der Chemoprävention komplexer sind als zunächst angenommen. Auch haben sie dazu geführt, keine weiteren großen Studien mehr zu initiieren, sondern eher kleine Studien durchzuführen, die als Zielpunkt geeignete Surrogat-Biomarker der pulmonalen Karzinogenese untersuchen [140].

Ebenso ist die Datenlage bei Studien zur sekundären Prävention des Lungenses eher ernüchternd. N-(4-Hydroxyphenyl)retinamide (4-HPR) war nicht effektiv bzgl. einer Reversion von Plattenepithelmetaplasie, Dysplasie oder anderer genetischer und phänotypischer Abnormalitäten im Bronchialepithel von Rauchern [141]. Gleichfalls zeigte Isotretinoin keinen Einfluss auf eine Plattenepithelmetaplasie [141]. Inhalierbare Kortikosteroide zeigten keinen Effekt bzgl. einer Regression älterer bronchialer Dysplasien oder der Prävention neu aufgetretener Läsionen [142]. 13-cis-retinoic acid (13cRA) wies hingegen eine signifikante Aktivität in Bezug auf eine Verringerung bzw. Reversion einer Leukoplakie der Mundschleimhaut auf. Es war ebenfalls aktiv in Bezug auf die Entstehung von sekundären Zweitkarzinomen in der Lunge oder dem Ösophagus bei Überlebenden eines Kopf-Hals-Karzinoms [143].

### Empfehlungen

- ▶ Tabakrauchen sollte konsequent vermieden bzw. beendet werden (Empfehlungsgrad A).
- ▶ Passivrauchexposition sollte in jeder Weise vermieden werden (Empfehlungsgrad A).
- ▶ Bei Patienten mit Lungenkarzinom sollte der Tabakkonsum regelmäßig erfragt und dokumentiert werden (Empfehlungsgrad A).
- ▶ Patienten mit Lungenkarzinom, die noch rauchen, sollten dazu motiviert werden, den Tabakkonsum zu beenden. Ihnen sollte eine qualifizierte Tabakentwöhnung angeboten werden (Empfehlungsgrad A).
- ▶ Die Einhaltung der gesetzlichen Arbeitsschutzvorschriften und Verordnungen gewährleistet in Zusammenarbeit mit einer ständigen wissenschaftlichen Überprüfung und Risikobewertung von Gefahrstoffen eine weitgehende Minimierung der Gefährdung durch kanzerogene Noxen am Arbeitsplatz (Empfehlungsgrad A).
- ▶ Zur Verminderung des Lungenkrebsrisikos durch Radon muss die Exposition in Wohnungen durch bautechnische Maßnahmen konsequent vermindert werden. Bei der Indikationsstellung für die medizinische Anwendung ionisierender Strahlung gilt es, den Nutzen der Strahlenanwendung kritisch gegenüber dem Risiko der Strahlenexposition abzuwägen (Empfehlungsgrad A).
- ▶ Das Lungenkrebsrisiko durch Luftschadstoffe kann am effektivsten durch Reduktion der Emission von Dieselruß verringert werden (Empfehlungsgrad A).
- ▶ Ernährung, die reich an Früchten, frischen Gemüsen und Tomaten ist, verringert das Erkrankungsrisiko für Lungenkrebs und wird daher empfohlen (Empfehlungsgrad C).
- ▶ Eine medikamentöse Primär- oder Sekundärprävention kann bislang außerhalb von Studien nicht empfohlen werden (Empfehlungsgrad A).



## 4 Früherkennung des Lungenkarzinoms

### 4.1 Bildgebende Verfahren

Studien zur Früherkennung von Lungenkarzinomen bei Risikopersonen mit bildgebenden Verfahren wurden zunächst unter Einsatz der Röntgenthoraxübersichtsaufnahmen bei starken Rauchern in den 70er-Jahren des 20. Jahrhunderts durchgeführt. In randomisierten multizentrischen Studien in den USA [144–147], der damaligen Tschechoslowakei [148] und der ehemaligen DDR (Wilde 1989 [149]) wurde die Thoraxübersichtsaufnahme allein sowie in Kombination mit zytologischen Sputumuntersuchungen eingesetzt.

Übereinstimmend fand sich in den Screeninggruppen keine Mortalitätsreduktion, obwohl der Anteil detektierter nicht-kleinzelliger Lungenkarzinome gegenüber den Kontrollgruppen vermehrt war und die Resektabilität und das Outcome der resezierten Tumoren gut war (Evidenzgrad 1a).

In zahlreichen weiteren Analysen wurden Limitationen in Studiendesign und -auswertung analysiert [150–152]. Letztendlich hat jedoch keine Fachgesellschaft bis heute den Einsatz der Thoraxübersichtsaufnahme zur Früherkennung des Lungenkarzinoms bei asymptomatischen Rauchern oder anderen Risikogruppen empfohlen [153].

Aktuell wird der Stellenwert regelmäßiger Thoraxübersichtsaufnahmen in der Früherkennung asymptomatischer Lungenkarzinome im Rahmen einer prospektiven, randomisierten, multizentrischen US-amerikanischen „PLCO-Studie“ (Prostate, Lung, Colon, Ovary-Trial) erneut überprüft [154]. Ergebnisse liegen bislang nicht vor.

Analysen von Thoraxaufnahmen von Patienten, bei denen später Lungenkarzinome diagnostiziert wurden, zeigten, dass auf Übersichtsaufnahmen bis über 3 cm große Tumoren nicht erkannt wurden [155, 156].

Mit der Einführung der Computertomografie (CT) und insbesondere der dosisreduzierten helikalen (Spiral-)CT als sehr sensitiver Methode zur Detektion auch kleiner Lungenrundherde kam in den 90er-Jahren erneut Interesse an der radiologischen Früherkennung von Lungenkarzinomen auf.

In verschiedenen prospektiven Studien in Japan [157–161], den USA [162–167] und Europa [168–170] wurde die Machbarkeit (Feasibility) einer Lungenkarzinomfrüherkennung mittels Niedrigdosis-CT (Low-dose-CT) untersucht (Evidenzgrad 1b) (Evidenztabelle 4.1).

Dabei wurde einerseits die Sensitivität der CT für Lungenkarzinome insbesondere in frühen Stadien – teils auch im Vergleich zur Thoraxübersichtsaufnahme – getestet, andererseits aber auch der Einsatz diagnostischer Algorithmen zum Management diagnostizierter pathologischer Befunde untersucht. Hierbei galt das besondere Interesse den falsch positiven – also im weiteren Verlauf als benigne nachgewiesenen – Befunden.

Zusammenfassend zeigten die Studien übereinstimmend folgende Ergebnisse:

- ▶ In der jeweils ersten Untersuchung (Prävalenzuntersuchung) asymptomatischer Individuen (überwiegend starke Raucher, weniger Nichtraucher und Asbest-exponierte Arbeitnehmer) fanden sich bei 0,7–2,7% der Personen nicht-kleinzellige Lungenkarzinome und der Anteil der Tumoren im Stadium I (T1-2, N0, M0) betrug 55 bis 93%.
- ▶ Bei (in der Regel jährlichen) Kontrolluntersuchungen (Inzidenz) wurden bei 0,3 bis 1,5% der Probanden nicht-kleinzellige Lungenkarzinome diagnostiziert, der Anteil der Tumoren im Stadium I betrug 63 bis 100%.

- ▶ Es wurden erheblich mehr Karzinome durch CT-Untersuchungen (Screening-detektierte Karzinome) als zwischen 2 CT-Untersuchungen aufgrund von Symptomen (sog. Intervallkarzinome) diagnostiziert.
- ▶ Der Anteil invasiver Maßnahmen wegen benigner Läsionen unter Verwendung diagnostischer Algorithmen, die in der Regel auf Dichte, Größe und Wachstumsverhalten von gefundenen Lungenrundherden basierten, betrug zwischen 14 und 55%.
- ▶ Keine der bislang publizierten Studien besaß ein Studiendesign, das einen Einfluss regelmäßiger CT-Untersuchungen auf die Mortalität am Lungenkarzinom hätte nachweisen können. Wenngleich die Machbarkeitsstudien übereinstimmend Ergebnisse zeigten, die die Hoffnung unterstützen, dass der Einsatz regelmäßiger CT bei Risikopersonen die Sterblichkeit am Lungenkarzinom potenziell reduzieren könnte (Prävalenz höher als Inzidenz, großer Anteil früher Tumorstadien, Anteil früher Stadien bei Inzidenzuntersuchungen höher als bei Prävalenzuntersuchungen, geringer Anteil an Intervallkarzinomen, vertretbare Rate unnötiger invasiver Maßnahmen), erlaubt das jeweilige Studiendesign keine Kontrolle von Faktoren, die ebenfalls zu diesen scheinbar günstigen Ergebnissen führen könnten, ohne dass tatsächlich eine Reduktion der Mortalität am Lungenkarzinom durch regelmäßige CT vorläge. Hier werden besonders folgende Faktoren diskutiert:

Überdiagnose („overdiagnosis bias“): Diagnose von Tumoren, die aufgrund eines langsamen Wachstums und/oder Erkrankung der betreffenden Person an konkurrierenden Erkrankungen nicht zum Tod der betreffenden Person führen würden.

Unterschiedliche Aggressivität von spontan bzw. durch Screening gefundenen Tumoren („length bias“): regelmäßige Untersuchungen finden prinzipiell mit größerer Wahrscheinlichkeit langsam wachsende, biologisch benignere Tumoren (späte oder keine Metastasierung), weil bei diesen der Zeitraum länger ist, in dem die Diagnose (bildgebend) bereits möglich ist, der Tumor aber noch nicht zu Symptomen führt.

Diagnosevorverlegung („lead time bias“): Die bildgebende Diagnose eines Tumors vor Auftreten von Symptomen verlängert – im Vergleich zur Diagnose durch Symptome – prinzipiell die Lebenszeit mit diagnostiziertem Tumor, auch wenn der Verlauf der Erkrankung durch die frühere Diagnose nicht beeinflusst wird. Daher sind traditionelle Messgrößen der Prognose der betroffenen Personen (Stadienverteilung, 5-Jahres-Überleben, medianes Überleben, krankheitsfreies Überleben) prinzipiell besser als bei Kollektiven mit aufgrund von Symptomen diagnostizierten Tumoren.

Aus diesen Gründen werden derzeit prospektive randomisierte kontrollierte Studien durchgeführt, bei denen die Mortalität in einem Screening-Arm (mit regelmäßigem CT) und einem Kontroll-Arm (ohne regelmäßiges CT) verglichen werden soll.

Eine US-amerikanische Studie (National Lung Screening Trial) hat Ende 2004 ca. 53 000 Probanden eingeschlossen, in einer multinationalen europäischen Studie (NELSON-Trial: Niederlande, Belgien, Dänemark) wurden bis Ende 2006 ca. 19 000 Probanden eingeschlossen, daneben gibt es kleinere randomisierte Studien. Im Falle einer tatsächlichen, relevanten (hier 20%igen) Mortalitätsreduktion durch regelmäßiges CT werden statistisch belegbare Ergebnisse ( $p < 0,05$ ) der NLST nicht vor 2010, der übrigen Studien isoliert später, bei (geplantem) Pooling der Daten aber ggf. früher erwartet. Bis zur Vorlage dieser Ergebnisse werden Früherkennungsuntersuchungen mittels CT beispielsweise von der Society of Thoracic Radiology nur innerhalb von Studien empfohlen [171].

### Empfehlungen

- ▶ Der Nutzen der Anfertigung von Thoraxübersichtsaufnahmen zur Früherkennung asymptomatischer Lungenkarzinome, auch bei Risikopersonen (Raucher, Asbestexposition), ist bislang nicht belegt. Ein Screening mittels Thoraxübersichtsaufnahmen bei asymptomatischen Risikopersonen wird daher derzeit nicht empfohlen (Empfehlungsgrad A).
- ▶ Ein möglicher Nutzen regelmäßiger CT bei Risikopersonen ist ebenfalls bislang nicht belegt. Daher wird auch die CT zum Screening asymptomatischer Risikopersonen derzeit nicht empfohlen (Empfehlungsgrad B).
- ▶ Wenn möglich, sollte asymptomatischen Risikopersonen, die die Durchführung einer Früherkennungsuntersuchung mittels CT wünschen, die Gelegenheit gegeben werden, die Untersuchung im Rahmen einer prospektiven, kontrollierten, randomisierten Studie durchführen zu lassen (Empfehlungsgrad D).

### 4.2 Sputumzytologie

Die großen Studien zur Sputumzytologie in den 1970er- und 1980er-Jahren untersuchten überwiegend die Rolle der Sputumzytologie in Verbindung mit konventionellem Röntgen-Thorax-Screening und der eigenständige Beitrag der Sputumzytologie zum Screening blieb dabei oftmals unklar (Mayo Lung Project: [144,172,173], Johns Hopkins Project: [174–177], Memorial Sloan-Kettering Center Project: [178,146]). Diese Studien waren darüber hinaus bezüglich der Rolle der Sputumzytologie oftmals nicht ausreichend „gepowert“. Insgesamt waren alle bis heute verfügbaren Studien nicht in der Lage, einen Überlebensvorteil durch das Screening mittels Sputumzytologie oder durch die Kombination der Sputumzytologie mit radiologischer Diagnostik zu belegen. Auch in Metaanalysen der Studiendaten war kein Überlebensvorteil durch Screening mittels Sputumzytologie nachweisbar [179] (Evidenzgrad 1a).

Weitere Verbesserungen der Sputumdiagnostik konnten zwischenzeitlich z.B. mit computerunterstützter zytometrischer Bildanalyse [180–183] und molekularbiologischen Methoden erzielt werden [184–196]. Große prospektive Studien, die eine Neubewertung der Sputumzytologie auf der Basis dieser Techniken als Screeningverfahren zuließen, stehen noch aus.

### Empfehlung

Aufgrund der derzeitigen Evidenzen wird ein Screening auf das Vorliegen von Lungenkrebs mittels Sputum-Zytologie nicht empfohlen (Empfehlungsgrad A).

### 4.3 Endoskopische Verfahren

Bei klinischem Verdacht auf ein Lungenkarzinom oder bei verdächtigen Befunden in den nicht-invasiven Methoden erfolgt in der Regel eine Bronchoskopie. Die klassische Weißlichtbronchoskopie erkennt zwar gut manifeste endobronchiale Tumoren, übersieht jedoch unter Umständen frühe Veränderungen im Schleimhautniveau (Dysplasie, Carcinoma in situ, frühes invasives Karzinom). Die Sensitivität der Weißlichtbronchoskopie ist somit für das „Frühkarzinom“ nicht optimal. Die Entdeckung früher neoplastischer Läsionen kann durch technische Neuentwicklungen wie die Autofluoreszenzbronchoskopie oder das sog. „narrow-band-imaging“ deutlich verbessert werden (Übersicht bei Wagner 2007 [197]).

Aufgrund der Invasivität der Bronchoskopie ist sie nicht zur Frühdiagnostik bei asymptomatischen Risikokollektiven geeignet. Empfehlungen zum Einsatz der Bronchoskopie im Rahmen der Primärdiagnostik des Lungenkarzinoms finden sich im Kapitel Diagnostik.

### Empfehlung

Aufgrund der Invasivität der Bronchoskopie ist sie nicht zur Frühdiagnostik bei asymptomatischen Risikokollektiven geeignet (Empfehlungsgrad D).

### 4.4 Tumormarkerdiagnostik

Schneider u. Mitarbeiter [198] unterzogen ein Panel von Tumormarkern des Lungenkarzinoms (CRP, SCC, CEA, NSE, CYFRA 21-1, M2-PK) bei 647 Patienten, von denen 200 an einem Lungenkarzinom erkrankt waren, einer Fuzzy-Logik-Analyse. Die Sensitivitäten der genannten Tumormarker liegen für die Tumorstadien I und II zwischen 20 und 30%, maximal bei 67%. Mit Einsatz der Fuzzy-Logik-Analyse stieg die Sensitivität (bei einer zugrunde gelegten Spezifität von 95%) auf 75%. Der positive prädiktive Wert lag damit bei 87%, der negative prädiktive Wert bei 89%. Geht man unter analogen Randbedingungen von einem realistischen Screening-Kollektiv aus, in welchem die Punktprävalenz eines Lungenkarzinoms realistischweise nicht mehr als 2% beträgt, so liegt bei einer wiederum zugrunde gelegten Sensitivität von 75% und einer Spezifität von 95% der positive prädiktive Wert nur noch bei 23%, der negative prädiktive Wert bei 99%. Da ein positiver prädiktiver Wert von 23% für ein groß angelegtes Screening viel zu häufig (nämlich in 77% der „verdächtigen“ Fälle) einen später unbegründeten Tumorverdacht auslösen würde, ist das Verfahren – für sich allein genommen – zum Screening großer Kollektive ungeeignet. Es könnte seinen Stellenwert in Kombination mit anderen Screeningverfahren unter Beweis stellen.

Weiterhin sind molekularbiologische und -genetische Verfahren im peripheren Blut in Entwicklung.

### Empfehlung

Ein Screening auf das Vorliegen von Lungenkrebs bei Risikoprobanden mit Tumormarkern wird nicht empfohlen (Empfehlungsgrad A).

## 5 Diagnostik

### 5.1 Klinische Präsentation

#### 5.1.1 Symptome

Ungefähr 90% der Patienten mit Lungenkarzinom weisen initial Krankheitssymptome auf. Die Prognose asymptomatischer Patienten ist geringfügig besser als diejenige symptomatischer Patienten [199,200]. ▶ **Tab. 3** zeigt die Symptome und klinischen Zeichen, die initial beim Lungenkarzinom auftreten.

Etwa ein Drittel der Symptome wird durch den Primärtumor verursacht. In einem weiteren Drittel der Erkrankungsfälle existieren systemische Symptome wie Anorexie, Gewichtsverlust oder Schwächegefühl (Asthenie), und in wiederum einem Drittel der Erkrankungen sind für einen definierten Metastasierungsart spezifische Symptome vorhanden [199,200].

Mehrwöchige bis mehrmonatige Verzögerungen in der Diagnosestellung sind häufig. Sie entstehen einerseits durch die relativ späte Vorstellung des Patienten bei seinem Hausarzt/praktischen

**Tab. 3** Häufigkeit von Initialsymptomen bei Lungenkarzinom (modifiziert nach Spiro et al, 2007 [201]).

Symptom bzw. klinisches Zeichen	Häufigkeit
Husten	8 – 75%
Gewichtsverlust	0 – 68%
Luftnot	3 – 60%
Brustschmerzen	20 – 49%
Hämoptyse	6 – 35%
Knochenschmerzen	6 – 25%
Trommelschlägelfinger (Clubbing)	0 – 20%
Fieber	0 – 20%
Schwächegefühl	0 – 10%

Arzt, andererseits durch die verzögerte Überweisung an den Spezialisten für Lungentumorerkrankungen bzw. an den Lungenarzt [202]. Es wird angestrebt, die Diagnose eines Lungenkarzinoms innerhalb von 2 Monaten nach Auftreten klinischer Symptome zu stellen und die Behandlung innerhalb von 6 Wochen nach Diagnosestellung zu initiieren [200].

### 5.1.2 Symptome des Primärtumors

Zentrale Lungenkarzinome führen häufiger als periphere Tumoren zu klinischen Symptomen. Husten (auch ein sich ändernder Hustencharakter des COPD-Patienten mit bekanntem chronischen Husten) ist das am häufigsten beobachtete Symptom, gefolgt von Dyspnoe, Brustschmerzen und Hämoptyse bzw. Expektoration eines blutig tingierten Sputums. Andere Manifestationen wie Vena-cava-superior-Syndrom, Dysphagie oder Stridor sind eher selten [200].

Gerade die Konstellation von Hämoptyse und unauffälligem Röntgenbild der Thoraxorgane bei >40-jährigen Patienten mit COPD und Raucheranamnese sollte Anlass sein, die Indikation für eine weitere Diagnostik wie CT-Thorax oder Bronchoskopie zu prüfen [203].

### 5.1.3 Symptome und klinische Zeichen der intrathorakalen Tumorausbreitung

Als Folge einer direkten Tumorausbreitung oder des Lymphknotenbefalls können durch Beteiligung von nervalen Strukturen, Brustwand, Gefäßstrukturen oder viszerale Organen wie Ösophagus verschiedene Symptome auftreten. Dazu gehören z.B. die Heiserkeit (linksseitige Stimmbandparese bei Infiltration des N. recurrens), die Läsion des Plexus brachialis (Tumor oberhalb des Sulcus superior, Pancoast-Tumor), das Horner-Syndrom (Befall des Ganglion stellatum) und das Vena-cava-superior-Syndrom (obere Einflusstauung).

Brustwandschmerzen oder Thoraxschmerzen sind durch die Invasion des Tumors in die Pleura bzw. Brustwand bedingt und treten bei ca. 50% der Patienten im Krankheitsverlauf auf. Auch eine Rippenmetastasierung kann für Thoraxschmerzen verantwortlich sein.

### 5.1.4 Symptome der extrathorakalen Tumorausbreitung

Bei ungefähr einem Drittel der Patienten sind Symptome bedingt durch extrathorakale Metastasen vorhanden. Die Prädispositionsorgane einer Metastasierung sind die Knochen (insbesondere das Achsenskelett und die proximalen Teile der langen Röhrenknochen), Leber, Nebennieren und intraabdominelle Lymphknoten, Hirn und axilläre, supraklavikuläre und zervikale Lymphknoten.

Häufige Symptome sind Schmerzen (z. B. durch Knochenbefall), Schwächegefühl, Gewichtsverlust, Ikterus (Leberbefall), Kopfschmerzen, Übelkeit, fokale neurologische Manifestationen, Krampfanfälle, Verwirrtheit (ZNS-Befall). Der supraklavikuläre Lymphknotenbefall ist aufgrund seiner Zugänglichkeit für eine Feinnadelbiopsie von besonderer Bedeutung für Diagnosesicherung und Staging.

Wie in einer Metaanalyse gezeigt wurde, liegt bei Patienten mit klinischen Auffälligkeiten wie Gewichtsverlust, Anämie, Anorexie, Schwäche (Fatigue) häufig eine systemische Metastasierung vor [204]. Dieser Aspekt unterstreicht die Notwendigkeit einer gründlichen Anamnese und einer sorgfältigen klinischen Untersuchung.

## 5.2 Anamnese, klinische Untersuchung, Laboruntersuchungen

Als **Basisdiagnostik** des Lungenkarzinoms kann das folgende Untersuchungsprogramm angesehen werden:

- ▶ Anamnese, klinische Untersuchung
- ▶ Laboruntersuchungen
- ▶ Röntgen Thorax (p. a. und seitlich)
- ▶ Spiral-CT Thorax (inkl. Oberbauchregion bis inkl. Nebennieren)
- ▶ Bronchoskopie
- ▶ Sonografie Abdomen

Der initiale Verdacht auf ein Lungenkarzinom wird aufgrund entsprechender Symptome (s. „Klinische Präsentation“) und eines auffälligen Befundes in einer Röntgenaufnahme der Thoraxorgane gestellt. Neben der eigentlichen Krankheitsvorgeschichte sind Begleiterkrankungen und die Familienanamnese zu berücksichtigen. Zu erfragen sind außerdem die Rauchgewohnheiten (Bestimmung der sog. Packungsjahre = packyears; Konsum von 20 Zigaretten pro Tag für 1 Jahr entspricht 1 packyear; der Konsum von 40 Zigaretten pro Tag über 10 Jahre ergibt beispielsweise 20 packyears) sowie die berufliche Schadstoffexposition (z. B. Asbest, Arsenverbindungen, Chrom, Nickel etc.).

Die physikalische Untersuchung beinhaltet neben einer allgemeinen internistischen Untersuchung schwerpunktmäßig die Beurteilung der thorakalen Organe und die verschiedenen Lymphknotenstationen. Auf besondere klinische Zeichen wie obere Einflusstauung oder Horner-Syndrom ist zu achten (s. „Klinische Präsentation“).

Der Allgemeinzustand eines Patienten und seine Leistungsfähigkeit kann anhand des Karnofsky-Index und des ECOG/WHO-Performance-Status (s. [Tab. 4](#)) quantifiziert werden.

Die Basislaboruntersuchungen umfassen das Blutbild inkl. Differenzialblutbild, die Elektrolyte, die Leber- und Nierenparameter und die Gerinnungswerte.

Unverändert gilt, dass aufgrund der eingeschränkten Spezifität und Sensitivität eine routinemäßige Bestimmung von Tumormarkern wie CEA, NSE oder CYFRA 21 – 21 in der Primärdiagnostik wie auch in der Rezidivdiagnostik des Lungenkarzinoms nicht empfohlen wird [205].

**Paraneoplastische Syndrome:** Tumoren können Krankheitsercheinungen hervorrufen, die nicht durch die physikalischen Effekte des Primärtumors oder seiner Metastasen bedingt sind. Sie werden durch biologisch aktive Substanzen wie z. B. Polypeptidhormone oder Zytokine, welche durch den Tumor produziert werden, oder z. B. durch Antikörper als Reaktion des Organismus auf den Tumor hervorgerufen. Paraneoplastische Syndrome können sich organbezogen oder als systemische Phänomene manifestieren (s. [Tab. 5](#)).

ECOG/WHO-Performance-Status (PS)	Grad	Karnofsky	Index
normale, uneingeschränkte körperliche Aktivität	0	normale Aktivität, keine Beschwerden, kein Hinweis auf Tumorleiden	100 %
mäßig eingeschränkte körperliche Aktivität u. Arbeitsfähigkeit, nicht bettlägerig	1	– geringfügig verminderte Aktivität und Belastbarkeit – normale Aktivität nur mit Anstrengung, deutlich verringerte Aktivität	90 % 80 %
arbeitsunfähig, meist selbstständige Lebensführung, wachsendes Ausmaß an Pflege und Unterstützung notwendig, weniger als 50 % bettlägerig	2	– unfähig zu normaler Aktivität, versorgt sich selbstständig – gelegentliche Hilfe, versorgt sich weitgehend selbst	70 % 60 %
weitgehend unfähig, sich selbst zu versorgen, kontinuierliche Pflege oder Hospitalisierung notwendig, rasche Progredienz des Leidens, mehr als 50 % bettlägerig	3	– ständige Unterstützung und Pflege, häufige ärztliche Hilfe erforderlich – überwiegend bettlägerig, spezielle Hilfe erforderlich	50 % 40 %
100 % bettlägerig, völlig pflegebedürftig	4	– dauernd bettlägerig, geschulte Pflegekraft notwendig – schwerkrank, Hospitalisierung, aktiv supportive Therapie – moribund	30 % 20 % 10 %

**Tab. 4** Allgemeinzustand und Leistungsfähigkeit eines Patienten [206].

<b>Endokrine Syndrome</b> Syndrom der inadäquaten ADH-Produktion (SIADH) Cushing-Syndrom Hyperkalziämie Hyperkalzitoninämie Gynäkomastie Hypoglykämie Hyperthyreoidismus	<b>Hämatologische Syndrome</b> Chronische Anämie Leukozytose mit Eosinophilie Leukämoide Reaktion Autoimmunhämolytische Anämie Erythrozytose Thrombozytose, -penie Mikroangiopathische hämolytische Anämie Autoimmunhämolytische Anämie Koagulopathie Thrombophlebitis
<b>Neurologische Symptome</b> Subakute sensorische Neuropathie Mononeuritis multiplex Intestinale Pseudoobstruktion Lambert-Eaton-myasthenisches Syndrom (LENS) Myasthenia gravis Enzephalomyelitis Nekrotisierende Myelopathie Tumorassoziierte Retinopathie Guillain-Barré-Syndrom Limbische Enzephalopathie Opsoclonus-Myoclonus Subakute Myelopathie	<b>Dermatologische Symptome</b> Erythema gyratum repens Erythema multiforme Tylosis Erythroderma Sweet-Syndrom Acanthosis nigricans Nekrolytisches migrierendes Erythem Exfoliative Dermatitis Pruritus und Urtikaria
<b>Skelettale Syndrome</b> Hypertrophe Osteoarthropathie (Marie-Bamberger-Syndrom) Trommelschlägelfinger	<b>Renale Syndrome</b> Glomerulonephritis Nephrotisches Syndrom
<b>Metabolische Syndrome</b> Laktatazidose Hypourikämie	<b>Kollagenose-vaskulitische Syndrome</b> Dermatomyositis Polymyositis Vaskulitis Systemischer Lupus erythematoses (LE)

**Tab. 5** Paraneoplastische Syndrome des Lungenkarzinoms [207].

Bei ca. 10% der Patienten mit Lungenkarzinom treten entsprechende Veränderungen auf. Das Ausmaß der klinischen Symptomatik korreliert nicht mit der Größe des Primärtumors. Die Krankheitszeichen können zeitlich vor der Diagnose der malignen Grunderkrankung auftreten, aber auch erst im Verlauf der Tumorerkrankung evident werden oder schließlich Zeichen eines Tumorrezidivs sein.

Wichtig ist, dass ein Patient mit Lungenkarzinom und einem paraneoplastischen Syndrom nicht auf der Basis der klinischen Symptome alleine von einer potenziell kurativen Behandlung ausgeschlossen wird [200] (Evidenzgrad 5).

### Empfehlungen: Initiale Evaluation

- ▶ Bei Patienten mit vermutetem oder nachgewiesenem Lungenkarzinom soll eine sorgfältige klinische Evaluation inkl. Anamnese und körperlicher Untersuchung durchgeführt werden (Empfehlungsgrad A).
- ▶ Ein Patient mit Lungenkarzinom und einem paraneoplastischen Syndrom soll aufgrund der Symptome nicht von einem potenziell kurativem Therapieansatz ausgeschlossen werden (Empfehlungsgrad A).

## 5.3 Bildgebung und Diagnosesicherung

### 5.3.1 Bildgebende Verfahren

Generell gilt, dass eine rechtfertigende Indikation für den Einsatz ionisierender Strahlung zur Diagnostik nach § 23 der Röntgenverordnung (RöV) nur besteht, wenn der gesundheitliche Nutzen gegenüber dem Strahlenrisiko überwiegt. Strahlenfreie Verfahren mit vergleichbarem gesundheitlichen Nutzen, wie die Magnetresonanztomografie (MRT), sind bei der Abwägung zu berücksichtigen. Aus ökonomischen und ethischen Aspekten sollte die Magnetresonanztomografie (MRT) dann eingesetzt werden, wenn sich aus dem Befund therapeutische Konsequenzen ergeben können.

#### 5.3.1.1 Thoraxübersicht

Die Übersichtsaufnahme in zwei Ebenen ist das am häufigsten eingesetzte initiale radiologische Verfahren im Thoraxbereich. Sie wird häufig bereits vor oder bei Verdacht auf Lungenkarzinom durchgeführt. Gemeinhin zeigt sich das Lungenkarzinom direkt oder indirekt als Rundherd, Raumforderung, Atelektase, Mediastinalverbreiterung oder mit einem Pleuraerguss. Die Thoraxübersicht wird als initiales radiologisches Verfahren in der Abklärung eines Lungenkarzinoms empfohlen. Sowohl bei positivem Befund als auch bei negativem Befund und Diskrepanz zur Klinik sollte eine weitergehende Diagnostik folgen.

#### 5.3.1.2 Strahlenbelastung durch die Diagnostik

- ▶ Die typische Strahlendosis einer Thoraxübersichtsaufnahme in 2 Ebenen beträgt 0,02 mSv (natürliche Strahlenbelastung in Deutschland 2,1 mSv/a, Transatlantikflug 0,1 mSv) (Ref: www.bfs.de).
- ▶ Die typische Dosis einer Thorax-CT beträgt beim Erwachsenen 5 mSv ([208] Evidenzgrad 3b). Bei Kindern (2 mSv pro Thorax-CT) ist mit 1,5 – 10 induzierten Tumorerkrankungen pro 10 000 Thorax-CT Untersuchungen zu rechnen ([209], Evidenzgrad 2a); beim 65-jährigen Erwachsenen mit 0,5 pro 10 000 Thorax-CT Untersuchungen. Dies ist im Vergleich zu sehen mit einer kumulativen Tumorzinzidenz von etwa 4200 pro 10 000 Personen (= 42%) ([209], Evidenzgrad 2a).
- ▶ Die MRT kommt ohne ionisierende Strahlung aus.
- ▶ Patienten mit Verdacht auf Lungenkarzinom haben vom potenziellen Ergebnis einer CT Thorax einen großen Nutzen, der das relativ geringe Risiko eines strahleninduzierten Schadens überwiegt.

#### 5.3.1.3 Computertomografie (CT)

Die CT soll grundsätzlich als kontrastmittelverstärkte Untersuchung von Thorax und Oberbauch (Nebennieren und Leber) durchgeführt werden, wobei die portalvenöse Kontrastmittelpphase für die Leber gefordert wird. Die empfohlenen indikations- und geräteadaptierten Untersuchungstechniken werden stets aktuell in den Standardempfehlungen der AG Thoraxdiagnostik der Deutschen Röntgengesellschaft angegeben (Diederich, Heussel: <http://www.thieme-connect.de/ejournals/html/roefo/doi/10.1055/s-2005-864762>; Biederer et al: [http://apps.drg.de/ag-thorax/daten/radio/do/Konsensus\\_CT-Protokolle.pdf](http://apps.drg.de/ag-thorax/daten/radio/do/Konsensus_CT-Protokolle.pdf)).

Die Diagnose eines Lungenkarzinoms kann mittels CT auf vielfältige Weise erreicht werden. Offensichtliche Zeichen von Infiltration oder Metastasierung erlauben die Diagnose eines malignen Prozesses. Darüber hinaus ergeben sich aus morphologischen Kriterien, Kontrastmittelaufnahme oder Wachstumsnachweis in Verlaufsuntersuchungen klare Hinweise auf einen malignen Tumor. Da die CT genaue Informationen über die Lage von Läsionen

liefert, soll sie stets vor invasiven Maßnahmen, insbesondere vor einer Bronchoskopie oder Mediastinoskopie, durchgeführt werden, um diese gezielt und zeitsparend durchführen zu können. Mehrere Studien haben die Kontrastmittelaufnahme als einen wichtigen Parameter zur Charakterisierung der Dignität eines solitären Rundherdes ausgewiesen ([210], Evidenzgrad 2a).

#### 5.3.1.4 Morphologie

Zahlreiche charakteristische CT-Befunde wurden für gutartige solitäre Rundherde beschrieben. Diese enthalten verschiedene Verkalkungsmuster wie z. B. diffus, konzentrisch, laminar, zentral oder ein „Popcorn“-Muster. Nur wenige Studien haben die Genauigkeit bei der Erkennung maligner Rundherde untersucht. Zeichen maligner Rundherde sind: Spikulae, „Gefäßzeichen“, nekrotische Areale, umschriebene Pleuraverdickung, pleurale Retraktion, Inhomogenität, Bronchuszeichen. Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die morphologischen Zeichen eines solitären Rundherdes in der CT in der Regel nicht ausreichend genau sind, um die Diagnose eines malignen Rundherdes zu stellen. Insgesamt ist die Sensitivität der CT in der Entdeckung von Läsionen sehr hoch, während die Spezifität zu gering ist ([211], Evidenzgrad 2a).

#### 5.3.1.5 T-Staging aus radiologischer Sicht

Radiologische Kriterien für die Operabilität sind bestimmte T3- (z. B. Thoraxwandinfiltration) oder T4-Situationen (z. B. Infiltration von Mediastinalorganen). Zeichen, wie Kontakt zur Aorta < 90° der Zirkumferenz, Kontakt zum Mediastinum fehlend bzw. < 3 cm, können in der CT sicher erhoben werden. Sie ergeben in 97% eine technische Resektabilität ([212], Evidenzgrad 2a). Wenn diese Zeichen fehlen, ist in 50% mit einer Inoperabilität zu rechnen ([212] Evidenzgrad 2a). Dies kann für den Patienten unter Umständen eine Probethorakotomie bedeuten. Vergleichbar ist die Situation bei der Tumorbeziehung zur Thoraxwand mit einer Sensitivität zwischen 38–87% und einer Spezifität zwischen 40–90% ([212] Evidenzgrad 2a). Da die zugrunde liegenden Studien überwiegend aus den 80er- und 90er-Jahren stammen, ist bei Übertragung auf die aktuelle radiologische Untersuchungstechnik tendenziell von besseren Ergebnissen auszugehen. Ein weiterer Faktor, der eine inoperable T4-Situation bedingt, ist eine Pleura- oder Perikardkarzinose. Entsprechende Ergüsse werden mittels radiologischer Schnittbildverfahren sensitiv detektiert. Ein Pleuraerguss ist in diesem Setting meistens maligne. Eine Verdickung der Pleura wird in der CT zwar sensitiv (100%) dargestellt, erreicht jedoch nur eine unzureichende Spezifität (40%). Sicherer ist die Detektion einer Knocheninvasion in der CT, zumindest bei entsprechender digitaler Befundung ([212] Evidenzgrad 2a).

#### 5.3.1.6 N- Staging aus radiologischer Sicht

Die Verwendung der Lymphknotengröße als Indikator einer Lymphknotenmetastasierung ist ein unzuverlässiger Parameter, was für alle morphologischen bildgebenden Verfahren gilt ([212,213] Evidenzgrad 2a). So können hiläre und subkarinale Lymphknoten mit einer Größe von 15 mm normal, d. h. nicht-maligne sein. Begleiterkrankungen des Lungenkarzinoms wie die Retentionspneumonie oder eine kardiale Dekompensation können eine benigne Lymphknotenvergrößerung bedingen. Andererseits können Mikrometastasen in normal großen Lymphknoten verborgen sein. Bei Anwendung eines Durchmessers von 10 mm in der kurzen Achse als Schwellenwert werden für den einzelnen Patienten Sensitivitäten und Spezifitäten von ca. 62%

erreicht ([213] Evidenzgrad 2a). Folglich sind auch ein Drittel der Lymphknoten > 2 cm in der kurzen Achse nicht maligne. Nichtsdestotrotz sind vergrößerte Lymphknoten in den Befundberichten zu erwähnen und ihre Lokalisation gemäß UICC (Union internationale contre le cancer, [www.uicc.org](http://www.uicc.org)) zu benennen, um sie im weiteren Staging konkret abklären zu können. Spätestens in Zusammenschau mit einer FDG-PET ist die Lymphknotengröße ein hilfreicher Parameter: In einer Metaanalyse wurde bei LK < 10 mm und negativer FDG-PET lediglich eine 5%-Wahrscheinlichkeit, bei > 15 mm großen LK eine 21%-Wahrscheinlichkeit einer falsch negativen N2-Bewertung gefunden ([213] Evidenzgrad 2a). Dies bedeutet, dass bei kleinen LK und normaler PET keine Mediastinoskopie erfolgen muss, diese jedoch bei großen LK trotz negativer PET durchzuführen ist.

### 5.3.1.7 Magnetresonanztomografie (MRT)

Aktuell steht erstmals ein gut strukturiertes und standardisierbares Protokoll für die MRT des Thorax zur Verfügung ([214] Evidenzgrad 4). Für Detektion und Staging eines Lungenkarzinoms umfasst das Protokoll auch die Gabe eines intravenösen Kontrastmittels, was auch hier für Untersuchungen im Rahmen des M-Stagings gilt.

Die Ergebnisse der MRT des Thorax zum Staging eines Lungenkarzinoms sind in erfahrenen Händen grundsätzlich vergleichbar zur CT. Beziehungen zu Thoraxwand und Mediastinum lassen sich durch den höheren Weichgewebkontrast (z.B. Differenzierung Tumor vs. Atelektase vs. Muskulatur) mit aktuellen Techniken besser abschätzen als in der CT. Auch liefert eine dynamische MRT während fortgesetzter Atmung deutlich bessere Erkenntnisse zum Vorliegen einer Infiltration von Thoraxwand oder Mediastinum als die CT in Atemstillstand. Der Vorteil der MRT in der EKG-getriggerten Darstellung pulsierender Gefäße gegenüber der CT ist durch inzwischen flächendeckende Verbreitung von Subsekunden-CT-Scannern und der Möglichkeit zur EKG-Triggerung in der CT verschwunden. Auch die Vorteile der MRT in Bezug auf multiplanare Bildgebung und freie Wahl der Akquisitionsebene sind durch die verbesserte Abbildungsqualität in der CT mittels isotroper Datensätze ausgeglichen. Der hohe Weichteilkontrast in Verbindung mit der fehlenden Artefaktbildung im Bereich von zervikothorakalem Übergang, Neuroforamina und Spinalkanal machen die MRT jedoch weiterhin zum Verfahren der Wahl bei OP-Vorbereitung eines Sulcus-superior-Tumors und bei Wirbelsäulenkontakt ([212, 215] Evidenzgrad 2a).

### 5.3.1.8 M-Staging

Die MRT ist das Verfahren der Wahl zur Detektion von Hirnmetastasen. Sie soll bei symptomatischen Patienten, bei kurativer Therapieindikation höhergradiger NSCLC und SCLC sowie bei SCLC vor prophylaktischer Bestrahlung (PCI) eingesetzt werden, da sie der CT überlegen ist ([216] Evidenzgrad 2b).

Die Ergebnisse der MRT im Hinblick auf Metastasen in Nebennieren und Leber sind tendenziell besser als mit der CT, ohne dass eine klare Empfehlung zur grundsätzlichen Durchführung einer MRT abgegeben werden kann.

### 5.3.2 Diagnosesicherung

Die Sicherung eines vermuteten Lungenkarzinoms hat in aller Regel mikroskopisch-morphologisch zu erfolgen, d.h. mit bioptischen Methoden. Die Ausbreitungsdiagnostik bezeichnet man als Staging, hier wirken bildgebende mit bioptischen Methoden zusammen. Als Klassifikation für Tumorgröße, Lymphknotenbefall und Fernmetastasen und auch für eine Stadieneinteilung nach

prognostisch vergleichbaren Tumorsituationen wird die Verwendung der 2007 durch die IASLC vorgeschlagenen und für 2009 vorgesehenen Revision der TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung der UICC (vorherige Revision 1997) empfohlen ([217–219] (s. auch Kapitel „Staging“)).

#### 5.3.2.1 Bronchoskopie

Die Bronchoskopie stellt die wichtigste Methode zur Diagnosesicherung dar. Insbesondere bei zentralen Tumoren besteht eine ausgezeichnete diagnostische Sicherheit ([220] Evidenzgrad 2a, [221] Evidenzgrad 1b), bei peripheren Tumoren hängt die Trefferquote von der Rundherdgröße ab ([222] Evidenzgrad 1b, [223] Evidenzgrad 2a).

Bei peripheren Raumforderungen sollte eine Kombination verschiedener Techniken zum Einsatz kommen (Bürste, Nadel, Katheter, Zange) ([224] Evidenzgrad 3a). Hierdurch kann unter Verwendung eines Durchleuchtungsgeräts die diagnostische Erfolgsquote gesteigert werden ([222] Evidenzgrad 1b, [225] Evidenzgrad 2a, [226] Evidenzgrad 2a, [227] Evidenzgrad 2a). Evtl. können innovative Navigationstechniken die Diagnostik kleiner Rundherde noch weiter verbessern ([228–233] (alle Evidenzgrad 2b)).

Die eingriffsbezogene Letalität der Bronchoskopie liegt im Promillebereich. Die Hauptkomplikationen, insbesondere bei peripheren Läsionen, sind Pneumothorax mit einer Häufigkeit von 1–4% und leichte Hämorrhagien ([234] Evidenzgrad 1b, [222] Evidenzgrad 1b, [223] Evidenzgrad 2a, [226] Evidenzgrad 2a, [227] Evidenzgrad 2a).

Somit sollte ein Patient bei Verdacht auf Lungenkarzinom mit einem Durchmesser von mehr als 2 cm einer Bronchoskopie zugeführt werden ([223] Evidenzgrad 2a, [226, 227] Evidenzgrad 2a). Ob auch Patienten mit Raumforderungen von weniger als 2 cm Durchmesser routinemäßig zum Ausschluss eines zusätzlichen endobronchialen Tumorwachstums oder zur präoperativen Beurteilung anatomischer Besonderheiten bronchoskopiert werden sollten, ist unklar (keine ausreichenden Evidenzen).

Vor der Bronchoskopie sollte ein CT des Thorax erfolgen. Im Falle eines vergrößerten Lymphknotens im CT und/oder eines positiven FDG-PET-Befundes sollte während der initialen diagnostischen Bronchoskopie eine transbronchiale Nadelaspiration durchgeführt werden. Hierdurch kann in bis zu 70% der Patienten eine zytologische Sicherung erreicht werden ([235], Evidenzgrad 2b). Durch die Hinzunahme von endoskopischen Ultraschallverfahren (EBUS-NA oder EBUS-TBNA: endobronchialer Ultraschall mit Nadelaspiration oder transbronchialer Nadelaspiration, EUS-NA: endoskopischer ösophagealer Ultraschall mit Nadelaspiration) kann die Trefferquote auf bis zu 90% angehoben werden, insbesondere bei nicht subkarinalen Lymphknotenstationen ([236] Evidenzgrad 1a). Weitere Referenzen: [237] Evidenzgrad 1b, [238] Evidenzgrad 2a, ([230, 239–243] Evidenzgrad 2b), ([244–251] Evidenzgrad 3a).

#### 5.3.2.2 Zytologische Diagnosestellung und zytologische Differenzierung

Bei Patienten mit einem Lungenkarzinom hat die Differenzierung zwischen kleinzelligem und nicht-kleinzelligem Karzinom nach wie vor die größte Bedeutung, da sich deren Therapie grundsätzlich unterscheidet.

Die Abgrenzung von kleinzelligem und nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom durch die Sputumzytologie, zytologische Beurteilung transthorakaler Feinnadelaspirate sowie bronchoskopisch

gewonnener Materialien wie Spülung, Bürstung bzw. BAL ist zuverlässig.

Schreiber und McCrory [252] (Evidenzgrad 1a) bewerteten in einer systematischen Review 21 Studien, in denen die diagnostische Genauigkeit der Zytologie hinsichtlich der Unterscheidung von nicht-kleinzelligen und kleinzelligen Karzinomen anhand unterschiedlicher Materialien (transthorakale Feinnadelpunktionen in 14 Studien, Sputum in 5 Studien, bronchoskopisch gewonnene Bürstenbiopsien in 2 Studien und transbronchiale Feinnadeldaspirationsbiopsien in 4 Studien) im Vergleich zur Histologie als „Goldstandard“ geprüft wurde. Hierbei zeigte sich eine mittlere Treffsicherheit von 98% bei einer Variabilität von 94 bis 100%. Die Wahrscheinlichkeit, dass präoperativ ein nicht-kleinzelliges Karzinom diagnostiziert wurde, aber ein kleinzelliges Karzinom vorlag, betrug 2% (Rate falsch-positiver Befunde zwischen 1 und 7%). Die Wahrscheinlichkeit, dass ein kleinzelliges Karzinom zytologisch diagnostiziert wurde, obwohl es sich um ein nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom handelte, betrug durchschnittlich 9% mit Schwankungen zwischen den einzelnen Studien von 0 bis 33%.

Wegen der höheren Rate falsch-positiver zytologischer Diagnosen eines kleinzelligen Karzinoms empfahlen Rivera et al. [253] (Evidenzgrad 1b) für Patienten, bei denen zytologisch die Diagnose eines kleinzelligen Karzinoms gestellt wurde, radiologische und klinische Befunde aber gegen dessen Vorliegen sprächen, eine Biopsie zur histologischen Diagnostik anzustreben.

### 5.3.2.3 Sputumzytologie

Die zytologische Untersuchung von Sputum ist die am wenigsten invasive Methode zum Nachweis eines Lungenkarzinoms. Ihre diagnostische Genauigkeit ist abhängig von der Zahl gewonnener Proben, deren Aufarbeitung sowie Tumorlage und -größe.

Sie ist besonders bei zentralen Tumoren und dem Auftreten von Hämoptysen geeignet [254] (Evidenzgrad 2b).

Die systematische Review von Schreiber und McCrory [252] (Evidenzgrad 1a) umfasste 17 Studien zur diagnostischen Aussage der zytologischen Sputumuntersuchung mit mehr als 28000 Patienten. Die Sensitivität der Sputumzytologie schwankte zwischen 42 und 97%, die Spezifität zwischen 68 und 100%. Die gepoolte Sensitivität betrug 66%, die Spezifität 99%, der mittlere positive prädiktive Wert 0,91, der negative prädiktive Wert 0,94. Die meisten der Studien belegten eine höhere Sensitivität von 71% im Median für zentrale gegenüber 49% für periphere Tumoren ([255] Evidenzgrad 2b, [256] Evidenzgrad 2b).

Die Indikation für die Sputumzytologie war in den Studien verschieden. Eine der Studien, die bei Patienten mit Verdacht auf ein Lungenkarzinom durchgeführt worden war, erbrachte eine Sensitivität von 87% und eine Spezifität von 90% ([257] Evidenzgrad 2b).

Auch Agusti et al. ([255] Evidenzgrad 2b) untersuchten ausschließlich Patienten (n=60), bei denen der Verdacht auf ein Lungenkarzinom vorlag. Hierbei ergab sich eine Sensitivität von nur 43%, eine Spezifität von 94%, ein positiver prädiktiver Wert von 0,95 und eine negativer prädiktiver Wert von 0,44. Ohne Provokation mit ultraschallvernebelter Kochsalzlösung war die Sensitivität mit 31% deutlich geringer.

Somit erscheint die Methode, die ausschließlich eine Artdiagnose zulässt, nur bei Patienten mit einem hohen Komorbiditätsindex sinnvoll. Zu berücksichtigen ist, dass die Sensitivität der zytologischen Sputumuntersuchung mit der Zahl der untersuchten Proben steigt (Evidenzgrad 2b).

### 5.3.2.4 Perkutane Nadelaspiration

Im Falle des Vorliegens eines Pleuraergusses sowie pleuraständiger oder peripher gelegener Lungenläsionen kann zur morphologischen Sicherung auch eine perkutane Nadelaspiration durchgeführt werden. Pleuraständige Prozesse können mithilfe der Ultraschalltechnik punktiert werden ([258] Evidenzgrad 2b, [259] Evidenzgrad 2b), nicht-pleuraständige Läsionen sollten hingegen unter CT-Kontrolle punktiert werden ([260] Evidenzgrad 2b, [261] Evidenzgrad 2b, [262] Evidenzgrad 2b, [263] Evidenzgrad 2b, [264] Evidenzgrad 2b).

Die Sensitivität der perkutanen Punktion zur zytologischen Sicherung eines malignen Pleuraergusses liegt bei ungefähr 50%. Die Sensitivität der Pleuraergusszytologie variiert nicht nur in Abhängigkeit vom Tumortyp. Sie steigt mit dem Volumen bzw. der Anzahl untersuchter Punktate ([265] Evidenzgrad 2b). Die mittlere Sensitivität beträgt 58%, die Spezifität dagegen 97% [265]. Durch immunzytochemische Untersuchungen können die Treffsicherheit und die Genauigkeit hinsichtlich der Zuordnung zu einem Tumortyp erhöht werden ([266] Evidenzgrad 2b).

Zur Abklärung von Raumforderungen werden diagnostische Sensitivitäten um 90% beschrieben ([260] Evidenzgrad 2b, [261] Evidenzgrad 2b, [262] Evidenzgrad 2b, [263] Evidenzgrad 2b, [264] Evidenzgrad 2b). Insbesondere bei pulmonalen Läsionen von weniger als 3 cm Durchmesser bestehen höhere Sensitivitäten als bei der Bronchoskopie ([260] Evidenzgrad 2b, [261] Evidenzgrad 2b, [262] Evidenzgrad 2b, [263] Evidenzgrad 2b, [264] Evidenzgrad 2b).

Die hauptsächliche Komplikation der perkutanen Punktionsverfahren ist ein Pneumothorax, mit dem bei der Punktion von pulmonalen Prozessen in 10 bis 30% der Fälle gerechnet werden muss ([267] Evidenzgrad 2a).

### 5.3.2.5 Thorakoskopie (THSK)

Bei Patienten mit unklarem Pleuraerguss und vor Durchführung einer kurativen Lokalthherapie (Operation, Bestrahlung) sollte bei unauffälliger Zytologie im Pleurapunktat eine Thorakoskopie entweder in Allgemeinnarkose oder in Lokalanästhesie zum Beweis bzw. zum Ausschluss einer pleuralen Tumoraussaat durchgeführt werden ([268], Evidenzgrad 2a, [269] Evidenzgrad 2a). Für die Thorakoskopie in Lokalanästhesie als dem weniger ressourcenaufwändigen Verfahren im Vergleich zur Operation bestehen hohe Sensitivitäten bis zu 95% ([268] Evidenzgrad 2a, [269] Evidenzgrad 2a). Die Komplikationsrate liegt unter 1%, Hauptkomplikation ist die Blutung.

Im Falle eines kleinen peripheren Rundherds sollte hingegen primär eine videoassistierte Thorakoskopie in Allgemeinnarkose durchgeführt werden.

### 5.3.2.6 Mediastinoskopie (MESK)

Bei Patienten mit vergrößerten Lymphknoten bietet die Methode die Möglichkeit einer invasiven morphologischen Sicherung mit einer Sensitivität von 80–90% ([270] Evidenzgrad 1b, [271] Evidenzgrad 2a, [272] Evidenzgrad 2a). Die Mortalität liegt unter 1%, die Morbidität beträgt 5–10% ([273] Evidenzgrad 2a, [274] Evidenzgrad 2a).

Die Mediastinoskopie erfasst routinemäßig im Wesentlichen die mediastinalen Lymphknoten in Position 2R, 2L, 4R, 4L und 7 und sollte gemäß etablierten Standards durchgeführt werden, da sonst eine deutlich niedrigere Sensitivität vorliegt ([275] Evidenzgrad 2a, [271] Evidenzgrad 2a, [276] Evidenzgrad 2a).

### 5.3.2.7 Thoraxsonografie

Mit dem transthorakalen Ultraschall (TTUS) steht ein einfach und überall einsetzbares Verfahren zur Verfügung. Der TTUS ist der Röntgenübersicht im Erkennen eines Pleuraergusses überlegen ([277, 278]) (Evidenzgrad 2a) und sollte vor einer Ergusspunktion zum Einsatz kommen ([279] Evidenzgrad 2a, [280] Evidenzgrad 2a).

Im Falle einer fraglichen Brustwandinfiltration sollte ein TTUS durchgeführt werden, alternativ kann durch ein MRT diese Frage geklärt werden ([281] Evidenzgrad 1b).

Bei brustwandständigen Tumoren kann eine TTUS-gesteuerte Punktion durchgeführt werden, die diagnostische Aussage und die Komplikationsrate entsprechen der CT-gesteuerten Punktion ([282] Evidenzgrad 1b, [283] Evidenzgrad 2b).

## 5.3.3 Nuklearmedizinische Diagnostik

### 5.3.3.1 Positronenemissionstomografie (PET) mit Fluor-18-Fluorodesoxyglukose (FDG)

Die PET ist ein nicht-invasives, nuklearmedizinisches Schnittbild-Verfahren zur Darstellung und quantitativen Messung physiologischer Funktionen und biochemischer Prozesse mittels entsprechender Radiopharmaka. In der Onkologie nutzt die PET den erhöhten Tumorstoffwechsel und andere spezifische pathophysiologische Prinzipien zur Ganzkörperdiagnostik. Die geringe Menge der für die Untersuchung verwendeten Radioisotope bedingt eine relativ geringe Strahlenexposition, die im Allgemeinen der Größenordnung einer Röntgen-Untersuchung entspricht. Aufgrund des stark vermehrten Glukosemetabolismus (gemessen als „Standardized Uptake Value“, SUV) der meisten soliden Tumore sowie von Lymphomen wird in der klinischen Praxis fast ausschließlich das Glukoseanalogon 2-F-18-Fluoro-2-Desoxy-D-Glukose (F-18-FDG) eingesetzt. Ein mäßig bis deutlich gesteigerter Glukosemetabolismus kann jedoch auch bei akut inflammatorischen Prozessen (z.B. floride Tuberkulose oder Sarkoidose) nachgewiesen werden. Eine sorgfältige technische Durchführung der FDG-PET ist unabdingbar [284].

PET-Vollringscanner stellen heute den Standard mit bestmöglicher Bildqualität dar. Eine technische Weiterentwicklung ist die integrierte PET/CT, womit die Vorteile der PET (hohe Sensitivität) und der CT (sehr gute morphologische Auflösung und anatomische Detaildarstellung) verknüpft werden. Vergleiche bei Patienten mit Lungenkarzinomen zeigten, dass integrierte FDG-PET/CT-Bilder separat akquirierte FDG-PET-Bilder oder CT-Bilder bei der Beurteilung des Tumor-Stadiums und des mediastinalen Lymphknotenstatus übertreffen ([285–287] Evidenzgrad 2b), insbesondere wegen der besseren räumlichen Zuordnung und der Möglichkeit, Atelektase und Tumor zu unterscheiden. In Deutschland ist die PET-Diagnostik Teil der ambulanten und stationären Versorgung [288, 289].

### 5.3.3.2. FDG-PET zur Dignitätsbeurteilung von Lungenherden

Systematische Metaanalysen, teilweise mit quantitativer Informationssynthese [290–293, 211], belegen die hohe Sensitivität der FDG-PET von etwa 90%, bei einer Spezifität ca. 78%. Die Malignität von Herden mit über 10 mm Durchmesser wird mit einer Sensitivität von 96% erfasst [290] (Evidenzgrad 1a) (s. **Tab. 6**). Limitationen der Dignitätsbeurteilung von Lungenherden mittels FDG-PET bestehen aufgrund der vermehrten Anreicherung von FDG in entzündlichen Veränderungen, wodurch die Spezifität der Methode reduziert wird. Hauptsächlich sind falsch-negative Befunde der FDG-PET bei kleinen Herden mit einem Durchmesser in der Größenordnung der PET-Auflösung (etwa 6–7 mm)

**Tab. 6** Diagnostische Testparameter aus Metaanalysen zur Beurteilung von Lungenherden unklarer Dignität mittels FDG-PET.

Autor und Jahr	Sensitivität	Spezifität
Fischer 2001 [290]	96% ± 1%	78% ± 3%
Gould 2001 [291]	91% (89–93%)	78% (Median)
Hellwig 2001 [292]	96% (94–97%)	80% (76–85%)
Wahidi 2007 [211]	87%	83%
Ung 2007 [293]	79–100%	40–90%

Werte in Klammern bezeichnen 95%-Konfidenzintervalle.

zu beobachten. Gelegentlich kann eine nur gering gesteigerte FDG-Anreicherung in gut differenzierten Malignomen, wie Bronchiolo-Alveolarzell-Karzinomen oder Karzinoiden, zu Fehlbefunden führen. Ein weiterer Störfaktor, der zu einer reduzierten Sensitivität führt, ist eine diabetische Stoffwechsellage zum Zeitpunkt der FDG-PET-Untersuchung.

Wesentlicher Beitrag der beiden neueren Metaanalysen [293, 211] ist die Bewertung der FDG-PET bei kleinen Lungenherden. Die Sensitivität für maligne Lungenherde sinkt bei Durchmessern unter 10 mm deutlich ab [294] (Evidenzgrad 1b). Aus messtechnischen Gründen ist die Untergrenze abhängig von der räumlichen Auflösung des PET-Gerätes und je nach eingesetztem Gerät bei 8–10 mm zu setzen. Daher ist die FDG-PET bei kleinen, solitären Lungenherden mit Durchmessern unter 8–10 mm nicht indiziert.

Die Metaanalyse von Ung et al. stellt dar, dass die Genauigkeit der Charakterisierung von Lungenherden mittels FDG-PET vom Ausmaß der tumoralen FDG-Aufnahme abhängt [293] (Evidenzgrad 2a). Es wird daher empfohlen, dass der nuklearmedizinische Befundbericht zur FDG-PET Angaben zur tumoralen FDG-Anreicherung enthalten soll, vorzugsweise gemessen als „Standardized Uptake Value“ (SUV) (Evidenztable 5.3.3.2).

### 5.3.3.3 Ausbreitungsdiagnostik des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms

Die FDG-PET-Untersuchung leistet wesentliche Beiträge zum Lymphknoten-Staging und bei der Erkennung unerwarteter Fernmetastasen, die der herkömmlichen Diagnostik entgehen können. Eine prospektive randomisierte Studie hat gezeigt, dass in der präoperativen Abklärung von Patienten mit Lungenkarzinom mittels FDG-PET die Rate an nutzlosen („futilen“) Operationen um die Hälfte gesenkt werden kann, hauptsächlich wegen des genaueren mediastinalen Lymphknoten-Stagings und des Nachweises unerwarteter Fernmetastasen [295] (Evidenzgrad 1a). Eine weitere prospektive, randomisierte Studie konnte zeigen, dass durch den Einsatz der FDG-PET die Anzahl invasiver Tests, insbesondere der Mediastinoskopien, signifikant reduziert wird [296] (Evidenzgrad 1a).

### 5.3.3.4 Lymphknoten-Staging des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms

#### 5.3.3.4.1 Diagnostische Testparameter

Die F-18-FDG-PET bzw. PET/CT hat eine signifikant bessere diagnostische Genauigkeit bei der Detektion von tumorbehafteten Lymphknoten und von Fernmetastasen als eine alleinige CT-Untersuchung. Die vorliegenden Metaanalysen (**Tab. 7**) fanden eine Sensitivität und Spezifität von 74–85% bzw. 85–92% für die Unterscheidung eines N0/1- gegenüber einem N2/3-Status [225, 297–299, 1385] (Evidenzgrad 1a).



**Tab. 7** Diagnostische Testparameter aus Metaanalysen über FDG-PET zum mediastinalen Staging des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms.

Autor und Jahr	Sensitivität	Spezifität
Gould 2003 [1385]	85 % [67 – 91 %]	90 % [82 – 96 %]
Tolosa 2003 [225]	84 % (78 – 89 %)	89 % (83 – 93 %)
Birim 2005 [297]	83 % (77 – 87 %)	92 % (89 – 95 %)
Hellwig 2009 [299]	83 % [65 – 89 %]	89 % [81 – 95 %]
Silvestri 2007 [298]	74 % (69 – 79 %)	85 % (84 – 88 %)

Werte in runden Klammern bezeichnen 95 %-Konfidenzintervalle, in eckigen Klammern Interquartilsbereiche (IQRs).

**Tab. 8** Diagnostische Testparameter der verschiedenen Untersuchungsverfahren.

Untersuchungsverfahren	Klinische Situation	Sensitivität	Spezifität
CT	alle putativen Stadien	56 %	81 %
FDG-PET	alle putativen Stadien	83 %	89 %
FDG-PET	vergrößerte Lymphknoten im CT	91 %	70 %
FDG-PET	unauffällige Lymphknoten im CT	70 %	94 %
Mediastinoskopie (MSK)	alle putativen Stadien	78 %	100 %
MSK	vergrößerte Lymphknoten im CT	82 %	100 %
MSK	unauffällige Lymphknoten im CT	42 %	100 %
EUS-NA	alle putativen Stadien	84 %	99,5 %
EUS-NA	vergrößerte Lymphknoten im CT	87 %	98 %
EUS-NA	unauffällige Lymphknoten im CT	66 %	100 %
EBUS-NA	alle putativen Stadien	90 %	100 %
TBNA	vergrößerte Lymphknoten im CT	78 %	99 %

Alle Angaben beziehen sich auf die Unterscheidung N0/1 versus N2/3. Daten zu CT und FDG-PET aus [299], Daten zur Mediastinoskopie aus [300]. EUS-NA: Endoskopische Ultraschall-Nadelaspiration. EBUS-NA: Endobronchiale Ultraschall-Nadelaspiration. TBNA: Transbronchiale Nadelaspiration.

Die Studien zu EUS-NA, EBUS-NA und TBNA wiesen deutlich höhere Raten an falsch-negativen Befunden auf als die Mediastinoskopie (19 %, 20 % und 28 % gegenüber 11 %) [300]. Daher konzentrieren sich die nachfolgenden Betrachtungen auf die Mediastinoskopie. Für die Mediastinoskopie liegt, gemittelt über 19 Studien mit kumulativ 6505 Patienten, die Sensitivität bei 78 % [300] (Evidenzgrad 1a). Bei computertomografisch unauffälligen mediastinalen Lymphknoten beträgt die Sensitivität der FDG-PET-Untersuchung 70 % (Spezifität 94 %). Die Sensitivität der FDG-PET ist bei vergrößerten Lymphknoten noch höher (91 %), da größenbedingte Auflösungseffekte entfallen (► **Tab. 8**) (Evidenztafel 5.3.3.4).

**Tab. 9** Prävalenz von mediastinalen Lymphknotenmetastasen (Nachttest-Wahrscheinlichkeiten) bei verschiedenen Befundkonstellationen (ermittelt aus beobachteten Häufigkeiten in Metaanalysen).

Befundkonstellation	Prävalenz mediastinaler Lymphknoten-Metastasen
CT positiv	54 %
CT positiv, MSK negativ	17 %
CT positiv, FDG-PET positiv	78 %
CT positiv, FDG-PET negativ	13 %
CT positiv, FDG-PET negativ, MSK negativ	3 %
CT negativ	17 %
CT negativ, MSK negativ	11 %
CT negativ, FDG-PET positiv	70 %
CT negativ, FDG-PET negativ	6 %
CT negativ, FDG-PET negativ, MSK negativ	3,8 %

MSK: Mediastinoskopie.

**Tab. 10** Situationen geringerer Sensitivität der Lymphknoten-Evaluation mittels FDG-PET.

geringe FDG-Aufnahme des Primärtumors (z. B. gemessen als „SUV“)
diabetische Stoffwechsellaage
direkt peritumoral gelegene Lymphknoten, insbesondere bei zentralen Tumoren
zu kurze Verteilungszeit des Radiopharmakons vor Start der PET-Akquisition (unter 60 Minuten)
Anwendung zu hoher SUV-Schwellen für die Beurteilung mediastinaler Lymphknoten

#### 5.3.3.4.2 Nachttest-Wahrscheinlichkeiten für mediastinale Lymphknoten-Metastasen

► **Tab. 8** zeigt die Nachttest-Wahrscheinlichkeiten für mediastinale Lymphknoten-Metastasen bei verschiedenen Befundkonstellationen der CT- und FDG-PET-Untersuchung in Abhängigkeit von der Prävalenz (Vortest-Wahrscheinlichkeit) eines Mediastinalbefalls. Die Prävalenz (hier jetzt Nachttest-Wahrscheinlichkeit) einer mediastinalen Lymphknoten-Metastasierung liegt im Falle von computertomografisch vergrößerten Lymphknoten bei 54 %. Bei einer Mediastinoskopie von Patienten mit vergrößerten mediastinalen Lymphknoten (Sensitivität 82 %) besteht ein Restrisiko von 17 %, dass trotz unauffälliger Mediastinoskopie ein Mediastinalbefall vorliegt. Ein unauffälliges Mediastinum in der FDG-PET-Untersuchung bei computertomografisch vergrößerten mediastinalen Lymphknoten lässt bei 13 % der Patienten einen mediastinalen Lymphknotenbefall erwarten (Nachttest-Wahrscheinlichkeit 13 %). Bei dieser Subgruppe von Patienten impliziert eine ergänzend durchgeführte Mediastinoskopie mit unauffälligem Befund infolge ihrer Sensitivität von 82 % [300] ein Restrisiko für mediastinale Lymphknoten-Metastasen von 3 % (► **Tab. 9**).

#### 5.3.3.4.3 Klinische Anwendbarkeit der metaanalytischen Abschätzungen

Die in den Metaanalysen zusammengetragenen Werte variieren für alle invasiven und nicht-invasiven Verfahren von Institution zu Institution, teilweise mit erheblicher Streubreite. Gewisse Faktoren beeinflussen die Treffsicherheit der FDG-PET-Untersuchung. Die Einhaltung standardisierter Untersuchungsprotokolle minimiert das Risiko für Fehlbefunde [287, 299, 301, 302].

### 5.3.3.5 Detektion von Fernmetastasen

Da die FDG-PET als Ganzkörperdiagnostik durchgeführt wird, können neben dem Primärtumor und Lymphknotenmetastasen auch Fernmetastasen im Rahmen einer einzigen Untersuchung nachgewiesen werden, was dem Patienten ansonsten notwendige weitere Untersuchungen (z.B. Knochenszintigrafie, Sonografie, Röntgen) ersparen kann.

In einer systematischen Metaanalyse wurde eine mittlere Sensitivität von 93% und Spezifität von 96% für den Nachweis von Fernmetastasen von Lungenkarzinomen mittels FDG-PET ermittelt [303] (Evidenzgrad 2a). In der Auswertung ergab sich weiterhin, dass mit einer Häufigkeit von im Mittel 15% unerwartete Fernmetastasen bei der FDG-PET-Untersuchung festgestellt werden. Die aktualisierte Metaanalyse von Ung et al. bestätigt diese Daten. Am häufigsten treten derartige Befunde aufgrund von Skelett- und Nebennieren-Metastasen auf [293].

Die Metaanalyse von Weber et al. zeigt (n = 1073 Patienten), dass sich bei 20% der Patienten eine Veränderung des Tumorstadiums im Vergleich zur CT-basierten Fernmetastasen-Diagnostik ergibt, wobei in 18% eine korrekte Veränderung (95%-KI 16%–21%) und nur in 2% (95%-KI 1%–3%) eine falsche Einschätzung durch die FDG-PET vorlag [304]. Der Einsatz integrierter PET/CT-Geräte führt zu höherer Spezifität und zur Detektion von Fernmetastasen in unerwarteten, selteneren Lokalisationen [286] (Evidenzgrad 2b).

Besonders wichtig ist die Zunahme der Rate unerwarteter Fernmetastasen mit dem putativen Stadium nach der herkömmlichen Diagnostik. Diese Erkenntnis beruht auf dem Ergebnis einer großen prospektiven Studie aus Australien (n = 167), in die Patienten im putativen Stadium I–III eingeschlossen wurden. Die Rate unerwarteter Fernmetastasen stieg von 7,5% im putativen Stadium I über 18% im Stadium II bis auf 24% im Stadium III. Dies belegt die klinische Bedeutung der FDG-PET-Untersuchung bei lokal fortgeschrittenen Stadien [305] (Evidenzgrad 1b).

Die FDG-PET-Diagnostik ist der Knochenszintigrafie überlegen. Die konventionelle Knochenszintigrafie hat nach einer aktuellen Metaanalyse eine Sensitivität von 82% (95% KI: 57–94%) bei einer Spezifität von 62% (32–85%) beim Nachweis von Skelettmastasen des Lungenkarzinoms [298]. Demgegenüber weist die FDG-PET-Untersuchung Werte für Sensitivität, Spezifität, diagnostische Genauigkeit sowie negativen und positiven prädiktiven Wert von jeweils über 90% auf [298] (Evidenzgrad 2a).

Der Nachweis von Hirnmetastasen mittels der FDG-PET-Untersuchung gelingt nicht mit ausreichender Genauigkeit. Die Sensitivität liegt lediglich bei etwa 60% [306], wobei falsch-negative Befunde sogar bei größeren Hirnmetastasen auftraten [307]. Falsch-positive Befunde sind dokumentiert bei zerebrovaskulären Begleiterkrankungen, die in der Patientenpopulation mit Lungenkarzinom mit relevanter Prävalenz vorkommen [308].

In einer prospektiven, multizentrischen, randomisierten Studie (Evidenzgrad 1a) wurde gezeigt, dass aufgrund des Einsatzes der FDG-PET die Rate von unnötigen Thorakotomien (und der damit verbundenen Operationsmorbidity) signifikant gesenkt werden konnte [309] (Evidenztab. 5.3.3.5).

### 5.3.3.6 Ausbreitungsdiagnostik des kleinzelligen Lungenkarzinoms

Klinische Studien zum SCLC belegen den Einfluss der FDG-PET auf das wesentliche Staging („limited disease“ (LD) gegenüber „extensive disease“ (ED)) und das davon abhängige therapeutische Management. Bei der Unterscheidung LD gegenüber ED liegen die Sensitivität bei 89–100% und die Spezifität bei 78–95%,

wie die systematische Metaanalyse von Ung et al. zeigte [293] (Evidenzgrad 2a). Die neuesten Studien bestätigen diese Daten [310–312] (Evidenzgrad 1b). Die prospektive dänische Studie zum kleinzelligen Lungenkarzinom von Fischer und Mitarbeitern zeigt den Vorteil der FDG-PET-Untersuchung sowie die höhere diagnostische Genauigkeit und insbesondere Spezifität beim Einsatz von integrierten PET/CT-Geräten [310]. Die Sensitivität der konventionellen Untersuchungen, der FDG-PET und der FDG-PET/CT lagen bei 79%, 93% respektive 93%. Die entsprechenden Werte für die Spezifität betragen 100%, 83% bzw. 100%. Die Studie von Kut et al. zeigte, dass bei 25% der Patienten die FDG-PET-Untersuchung zusätzliche Knochenmetastasen finden konnte. Das zunächst geplante Therapiekonzept musste bei 8–17% der Patienten aufgrund der FDG-PET-Befunde geändert werden [310–312]. Bei Durchführung einer Ganzkörper-FDG-PET kann auf eine routinemäßige Knochenszintigrafie und Knochenmarkbiopsie verzichtet werden (höhere Sensitivität der FDG-PET). In der Diagnostik von Hirnmetastasen ist die FDG-PET der CT bzw. MRT unterlegen.

Die Genauigkeit der FDG-PET-Untersuchung im Lymphknoten-Staging des kleinzelligen Lungenkarzinoms ist wahrscheinlich mit der beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom vergleichbar. Aktuell können bezüglich des mittels FDG-PET untersuchten Lymphknoten-Status für das kleinzellige Lungenkarzinom keine spezifischen Empfehlungen gegeben werden.

Durch den additiven Einsatz der FDG-PET-Untersuchung beim kleinzelligen Lungenkarzinom können zusätzliche Patienten identifiziert werden, deren Tumorstadium richtig von „limited disease“ auf „extensive disease“ hochgestuft wird [313, 310] (Evidenzgrad 1b) (Evidenztab. 5.3.3.6).

### 5.3.3.7 Rezidivdiagnostik

Der Nachweis des lokalen Rezidives mittels FDG-PET nach vorheriger kurativer Resektion gelingt mit einer Sensitivität von 99% und einer Spezifität von 89% [292] (Evidenzgrad 2a). Neuere Studien bestätigten diese Ergebnisse [314–316] (Evidenzgrad 1b). Klinisch bedeutsam ist neben dem Nachweis des Lokalrezidivs auch das zeitgleiche Erkennen von Fernmetastasen bei der Ganzkörperuntersuchung.

### 5.3.3.8 Lungenperfusionsszintigrafie

Die quantitative Lungenperfusionsszintigrafie liefert den regionalen Anteil der Perfusion des zu resezierenden oder zu bestrahlenden Anteils an der Gesamtpfusion. Diese Daten sind Grundlage für die Kalkulation der erwarteten postoperativen Lungenfunktion (s. Kapitel 5.7).

### 5.3.3.9 Knochenszintigrafie

In der systematischen Metaanalyse von Silvestri wurden die diagnostischen Testparameter der Skelettszintigrafie zusammengetragen [298]. Aus den Daten von insgesamt acht Studien an 723 Patienten wurden bei einer Knochenmetastasen-Prävalenz von durchschnittlich 20% die kumulative Sensitivität zu 82% (95% KI: 57–94%) und Spezifität zu 62% (95% KI: 32–85%) ermittelt. Der negative prädiktive Wert lag bei 90%, der positive prädiktive Wert bei 32% (Evidenzgrad 2a). Daher ist die Skelettszintigrafie geeignet, mit einem unauffälligen Befund bei vertretbarem Restrisiko Knochenmetastasen auszuschließen. Demgegenüber bedarf eine positive Knochenszintigrafie weiterer Abklärung.

Falsch-positive Befunde der Knochenszintigrafie sind ein bedeutendes praktisches Problem, bedingt durch die Häufigkeit degenerativer und traumatischer Veränderungen sowie der Schwierigkeit, eine definitive Klärung mittels Biopsie oder Bildgebung im Verlauf zu erreichen. Ebenso treten falsch-positive Befunde in der Kernspintomografie auf, die keine bessere Genauigkeit als die Knochenszintigrafie aufweist [317] (Evidenzgrad 2b).

### 5.3.3.10 Somatostatin-Rezeptor-Szintigrafie und -PET bei neuroendokrinen Tumoren

Neuroendokrine Tumoren mit guter Differenzierung, insbesondere Karzinoide, exprimieren Somatostatin-Rezeptoren. Diese Eigenschaft eignet sich, um mit radioaktiven Somatostatin-Rezeptor-Liganden den Primärtumor und dessen Absiedlungen szintigrafisch oder mittels PET darzustellen. Mehrere Studien haben die Ergebnisse bei neuroendokrin differenzierten Tumoren der Lunge dokumentiert [318–321]. Große prospektive Studien sind wegen der geringen Inzidenz von Bronchuskarzinoiden nicht zu erwarten.

Die Primärtumoren stellten sich in 71–100% der Fälle szintigrafisch dar. In einer Serie von 89 Patienten zeigten Yellin et al., dass die Somatostatin-Rezeptor-Szintigrafie mit einer Sensitivität von 90% und Spezifität von 89% Tumormanifestationen einschließlich mediastinaler Lymphknotenmetastasen und extrathorakaler Metastasen darstellen kann [321] (Evidenzgrad 2b). Die Untersuchungsmethode eignet sich zur Rezidivdiagnostik und zeigte in einer Studie an 31 Patienten mit Rezidivverdacht in 26% der Fälle bislang unbekannte Tumorherde [320] (Evidenzgrad 3b).

Neuerdings stehen mit Positronenstrahlern markierte Somatostatin-Rezeptor-Liganden wie Ga-68-DOTATOC auch außerhalb von Studien für die PET-Diagnostik zur Verfügung, die eine geringere Strahlenexposition aufweisen und aufgrund der messtechnischen Vorteile der PET-Technologie eine Verbesserung der Diagnostik erwarten lassen [322, 323] (Evidenzgrad 5) (Evidenztab. 5.3.3.10).

## Empfehlungen: Bildgebung und Diagnosesicherung

### Diagnosesicherung

- ▶ Die Röntgenuntersuchung der Thoraxorgane (Strahlengang p.a. und seitlich) soll als initiales radiologisches Verfahren eingesetzt werden (Empfehlungsgrad A).
- ▶ Bei Patienten mit Verdacht auf ein Lungenkarzinom und bei absehbarer Therapieoption soll eine CT-Untersuchung der Thoraxorgane durchgeführt werden, da der potenzielle Nutzen das relativ geringe Risiko eines strahleninduzierten Schadens überwiegt (Empfehlungsgrad A).
- ▶ Die Bronchoskopie (BRSK) stellt die wichtigste Methode zur Diagnosesicherung dar. Vor der BRSK sollte eine CT-Untersuchung der Thoraxorgane erfolgen, da durch Kenntnis der anatomischen Veränderungen die Erfolgsaussichten der Untersuchung gesteigert werden (Empfehlungsgrad A). Die Erfolgsaussichten der BRSK sind von der Größe des Tumors und seiner Lokalisation abhängig.
- ▶ Bei einem zentralen Tumor soll die BRSK (inkl. verschiedener Methoden der Probenentnahme) als primäre Methode der Diagnosesicherung durchgeführt werden (Empfehlungsgrad A).
- ▶ Bei einem peripheren Lungentumor  $\geq 2$  cm Durchmesser sollten die transthorakale Nadelaspiration (TTNA = transthoracic needle aspiration) oder die BRSK (inkl. verschiedener

Methoden der Probenentnahme) unter radiologischer Kontrolle, wie z.B. Röntgendurchleuchtung, durchgeführt werden (Empfehlungsgrad B).

- ▶ Bei einem peripheren Lungentumor  $< 2$  cm sollten die TTNA oder die BRSK mit modernen Navigationsverfahren (Ultraschall, elektromagnetische Verfahren) eingesetzt werden (Empfehlungsgrad B).
- ▶ Die zytologische Diagnose eines nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (via Bronchoskopie, Nadelpunktionsverfahren oder Sputum) kann mit hoher Zuverlässigkeit für das therapeutische Management akzeptiert werden (Empfehlungsgrad A). Falls bei der zytologischen Diagnose eines kleinzelligen Lungenkarzinoms das klinische Erscheinungsbild oder der klinische Verlauf eher gegen ein kleinzelliges Lungenkarzinom sprechen, sollte ein bioptisches Verfahren zur histologischen/immunhistochemischen Diagnosesicherung durchgeführt werden (Empfehlungsgrad B).
- ▶ Nur wenn bei einem zentralen Tumor definierte Verfahren zur Diagnosesicherung, wie z.B. die BRSK oder TTNA, nicht durchgeführt werden können, z.B. wegen Komorbidität, soll die Sputum-Zytologie zur Diagnosesicherung eingesetzt werden (Empfehlungsgrad A).
- ▶ Bei einem pleuraständigen Tumor sollte die transthorakale Nadelaspiration (TTNA) Ultraschall- oder CT-gesteuert erfolgen (Empfehlungsgrad B). Bei einem nicht pleuraständigen Tumor soll im Falle eines negativen Bronchoskopie-Ergebnisses die CT-gesteuerte TTNA erfolgen (Empfehlungsgrad A).
- ▶ Aufgrund der unzureichenden Datenlage kann keine Empfehlung abgegeben werden, ob bei einem peripheren Lungentumor  $< 2$  cm Durchmesser eine BRSK, z.B. zum Ausschluss eines endobronchialen Tumorwachstums oder vor einer geplanten chirurgischen Resektion zur Beurteilung des endobronchialen Befundes, durchgeführt werden soll (Empfehlungsgrad D).
- ▶ Bei Verdacht auf ein Lungenkarzinom sollte eine chirurgische Biopsie nur dann durchgeführt werden, falls weniger invasive Methoden der Probenentnahme keine definitive Klärung ergeben haben oder nicht durchgeführt werden konnten (Empfehlungsgrad B).
- ▶ Zur Beurteilung eines Pleuraergusses soll eine transthorakale Ultraschalluntersuchung (TTUS, transthoracic ultra sound) wegen der im Vergleich zur Röntgen-Thoraxuntersuchung höheren Sensitivität durchgeführt werden (Empfehlungsgrad A). Bei Vorliegen eines Pleuraergusses soll eine Thorakozentese (Pleurapunktion) zur ätiologischen Abklärung durchgeführt werden (Empfehlungsgrad A).
- ▶ Im Falle einer höchstens zweimaligen negativen zytologischen Untersuchung des Pleurapunktats sollte eine Thorakoskopie durchgeführt werden, sofern die ätiologische Abklärung von klinischer Bedeutung ist (Empfehlungsgrad B).

### Staging-Untersuchungen

#### Primärtumor (T-Status)

- ▶ Bei Patienten mit vermutetem oder nachgewiesenem Primärtumor, bei denen eine Behandlungsoption besteht, soll eine kontrastmittelverstärkte CT-Untersuchung von Thorax und Oberbauch (inkl. Leber und Nebennieren) als wichtigste Untersuchung zur Beurteilung der Ausdehnung des Primärtumors durchgeführt werden (Empfehlungsgrad A). Damit ist auch die Differenzierung zwischen einer T1- und T2-Ausdehnung möglich.

(Fortsetzung s. folgende Seite)

- ▶ Da zur Beurteilung der Infiltration des Mediastinums bzw. mediastinaler Organe wie auch der Brustwand die CT-Untersuchung ggf. allein nicht aussagekräftig ist, sollten andere Methoden wie die Thorax-Sonografie oder die MRT eingesetzt werden (Empfehlungsgrad B). Eine chirurgische Exploration wie z.B. mittels VATS kann ebenfalls eingesetzt werden, sofern keine Kontraindikation für eine Resektion besteht (Empfehlungsgrad C).
- ▶ Bei einer in der CT nachweisbaren extensiven Infiltration des Mediastinums (= T4-Tumor) sollte auf eine zusätzliche invasive Bestätigung verzichtet werden (Empfehlungsgrad B).
- ▶ Im Falle eines Tumors der oberen Thoraxapertur (Sulcus-superior-Tumor) oder der Lungenspitze soll die MRT zur Beurteilung der Tumorausbreitung, z.B. einer Plexusinfiltration, eingesetzt werden (Empfehlungsgrad A).

#### *Lymphknoten (N-Status)*

- ▶ Im Falle einer mediastinalen Lymphknotenvergrößerung (> 1 cm im Querdurchmesser) in der CT und bei fehlendem Hinweis auf eine Metastasierung soll der mediastinale Lymphknotenstatus vor der Behandlung des Primärtumors evaluiert werden (Empfehlungsgrad A).
- ▶ Im klinischen Stadium IA mit kurativer Behandlungsindikation kann die FDG-PET-/CT-Untersuchung für das mediastinale und extrathorakale Staging eingesetzt werden (Empfehlungsgrad C).
- ▶ Im klinischen Stadium IB–IIIB mit kurativer Behandlungsintention soll die FDG-PET/CT-Untersuchung eingesetzt werden (Empfehlungsgrad A).
- ▶ Im Falle einer im bildgebenden Verfahren (CT, PET oder PET/CT) nachgewiesenen mediastinalen Lymphknoten-Veränderung bzw. -Vergrößerung und bei fehlendem Hinweis auf eine Fernmetastasierung (M0-Status) soll eine definitive Evaluation des Lymphknotenstatus vor der kurativ intendierten Therapie erfolgen (Empfehlungsgrad A).
- ▶ In Abhängigkeit von der Erfahrung des Untersuchers sind der endobronchiale Ultraschall mit Nadelbiopsie/-aspiration (EBUS-TBNA), der ösophageale Ultraschall mit Nadelbiopsie/-aspiration (EUS-FNA), die bronchoskopische Nadelbiopsie/-aspiration (TBNA), die transthorakale Nadelbiopsie/-aspiration (TTNA) und chirurgische Verfahren wie z.B. die Mediastinoskopie oder die VATS geeignete Untersuchungsmethoden. Die transbronchialen/-thorakalen und endosonografischen Nadelbiopsieverfahren sollten zur Bestätigung, aber nicht zum Ausschluss einer mediastinalen Lymphknotenmetastasierung eingesetzt werden (Empfehlungsgrad B).

- ▶ Im Falle einer im bildgebenden Verfahren (CT, PET oder PET/CT) nachgewiesenen mediastinalen Lymphknoten-Veränderung bzw. -Vergrößerung und eines negativen pathologischen Befundes des Nadelaspirationsverfahrens (EBUS, EUS, TBNA, TTNA) soll eine Mediastinoskopie, eine VATS oder ein geeignetes chirurgisches Verfahren durchgeführt werden (Empfehlungsgrad A).

#### *Fernmetastasierung (M-Staging)*

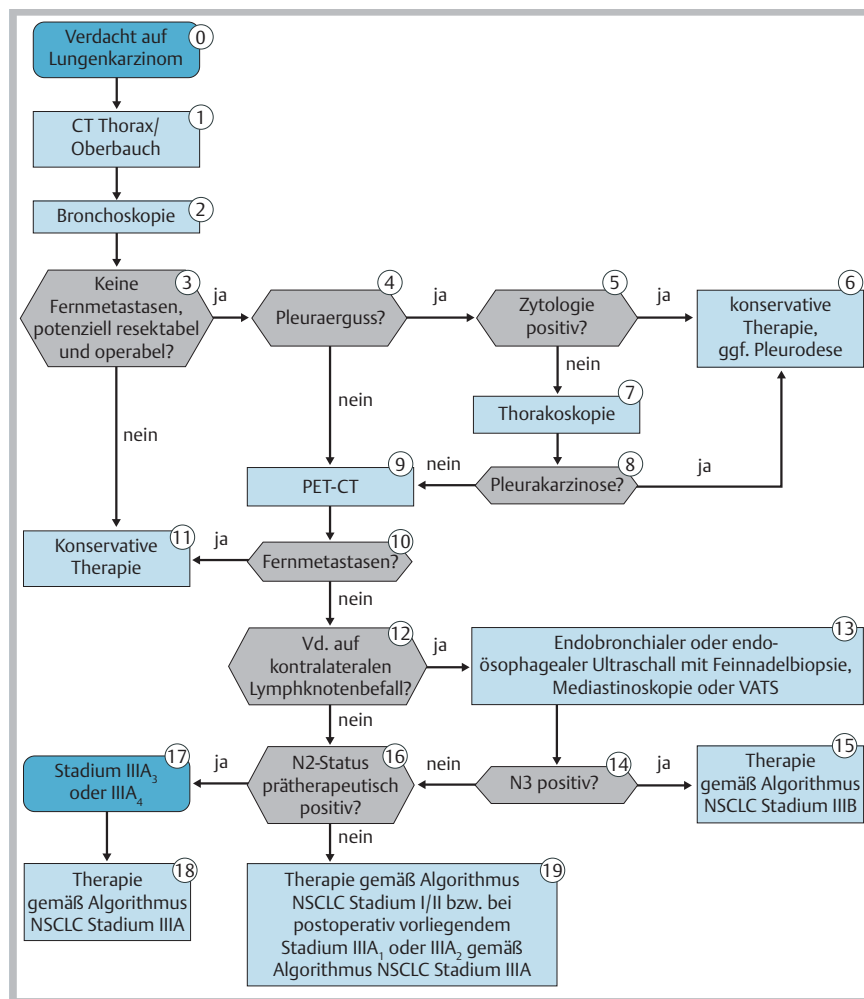
- ▶ Im Falle eines auffälligen klinischen Untersuchungsbefundes soll eine Untersuchung auf extrathorakale Metastasen erfolgen (Empfehlungsgrad A).
- ▶ Im klinischen Stadium IB–IIIB und bei kurativer Behandlungsintention soll auch bei negativem klinischem Untersuchungsbefund eine Untersuchung auf extrathorakale Metastasen mittels MRT Schädel und Ganzkörper-FDG-PET/CT erfolgen (Empfehlungsgrad A). Falls aus medizinischen Gründen (z.B. diabetischer Stoffwechsellage) eine FDG-PET-Untersuchung nicht durchgeführt werden kann, ist eine Untersuchung auf extrathorakale Metastasen entweder mittels Knochenszintigrafie plus CT Abdomen oder Knochenszintigrafie plus Sonografie Abdomen oder Ganzkörper-MRT indiziert.
- ▶ Zum Ausschluss einer zerebralen Metastasierung soll eine MRT-Untersuchung durchgeführt werden (Empfehlungsgrad A). Eine kraniale CT-Untersuchung ist nur dann akzeptabel, falls Kontraindikationen für eine MRT-Untersuchung (z.B. Herzschrittmacher) oder eine Klaustrophobie bestehen (Empfehlungsgrad A).
- ▶ Im Falle eines metastasenverdächtigen Befundes in einem bildgebenden Verfahren soll ein Patient nur im Falle der pathologischen Bestätigung der Metastasierung oder im Ausnahmefall einer eindeutigen klinischen oder radiologischen Evidenz der Metastasierung von einer potenziell kurativen Behandlung ausgeschlossen werden (Empfehlungsgrad A).

#### **Kleinzelliges Lungenkarzinom**

- ▶ Eine FDG-PET-Diagnostik sollte zur Bestimmung des Tumorstadiums einschließlich der Detektion von Fernmetastasen eingesetzt werden, falls nicht bereits zuvor ein M1-Stadium („extensive disease“) gesichert wurde (Empfehlungsgrad B).

#### **Neuroendokrines Lungenkarzinom**

- ▶ Bei gut differenzierten, neuroendokrinen Tumoren kann ein Ausschluss Somatostatin-Rezeptor-positiver Tumormanifestationen mittels Somatostatin-Rezeptor-Diagnostik erfolgen (Empfehlungsgrad C).



**Abb. 5** Diagnostischer Algorithmus für das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom. Im klinischen Stadium IB – IIIB und bei kurativer Behandlungsintention soll auch bei negativem klinischen Untersuchungsbefund eine Untersuchung auf Hirnmetastasen mittels MRT Schädel erfolgen. \* IIIA<sub>1-4</sub> entsprechend Robinson-Klassifikation.

## 5.4 Isolierter Lungenrundherd

**Definition:** Beim isolierten Lungenrundherd handelt es sich um einen einzelnen, umschriebenen Prozess in der Lunge, der im Durchmesser 3 cm nicht überschreitet und komplett von Lungengewebe umgeben ist. Des Weiteren darf keine Atelektase verursacht sein oder ein verplumpter Hilus oder ein Pleuraerguss vorliegen [324]. In älteren Studien war bei 1 von 500 Röntgenübersichtsaufnahmen ein solitärer Lungenrundherd gesehen worden, auch in einem neueren Studienansatz wurden bei 1000 gesunden Probanden in 7% Rundherde gesehen, wobei die Mehrzahl der Rundherde (76%) einen Durchmesser unter 1 cm aufwiesen ([325] Evidenzgrad 1b).

Risikofaktoren für maligne Rundherde sind Alter, Raucherstatus, Anamnese eines extrapulmonalen Tumors, Rundherdgröße, Aussehen und Lokalisation. Anhand dieser unabhängigen Risikofaktoren kann eine Vortest-Wahrscheinlichkeit für die Malignität in Abhängigkeit dieser Parameter errechnet werden ([324] Evidenzgrad 2b, [326] Evidenzgrad 2b, [327] Evidenzgrad 1a).

Anamnestisch wichtigste Parameter sind ältere Röntgenbilder. Basierend auf einer Tumorverdoppelungszeit zwischen 20 bis maximal 500 Tagen kann anhand vorliegender Voraufnahmen folgende Empfehlung gegeben werden [328] (Evidenzgrad 2a), [329] (Evidenzgrad 2), [330] (Evidenzgrad 2): Weist der Patient einen an Größe zunehmenden Rundherd auf, sollte eine Gewebeuntersuchung erfolgen (Empfehlungsgrad A).

In Abhängigkeit der Rundherdgröße werden unterschiedliche Vorgehensweisen beschrieben. Bei Rundherden unter 8 mm werden in der Regel radiologische Kontrollen empfohlen [329, 162] (Evidenzgrad 2a). Im Falle von Herden > 8 mm sollte die klinische Malignomwahrscheinlichkeit abgeschätzt werden ([331] Evidenzgrad 2a, [332] Evidenzgrad 1b). Besteht ein Malignomverdacht, sollte eine chirurgische Abklärung angestrebt werden ([333] Evidenzgrad 2b). Bei funktioneller Operabilität sollte auf transthorakale Punktionen verzichtet werden ([333] Evidenzgrad 2b). Besteht eingeschränkte funktionelle Operabilität oder lehnt der Patient eine diagnostische Operation ab, sollte als nächster diagnostischer Schritt eine PET-Untersuchung empfohlen werden ([327] Evidenzgrad 2a, [170] Evidenzgrad 1b).

Bei Patienten mit Rundherden zwischen 8 und 10 mm, die Kandidaten für eine kurative Therapie wären, sollte eine CT-Kontrolle durchgeführt werden, wenn bei den Patienten eine geringe Malignomwahrscheinlichkeit besteht [162, 163, 166] (Evidenzgrad 2a).

Trifft man die Entscheidung zur Verlaufskontrolle, sollte diese im Abstand von 3, 6, 12 und 24 Monaten stattfinden [163, 170].

Kommt es im Beobachtungsintervall zum Größenwachstum, sollte eine histologische Abklärung herbeigeführt werden ([333] Evidenzgrad 1b, [162, 166], Evidenzgrad 2a, [163] Evidenzgrad 2a).

### Empfehlungen: Isolierter Lungenrundherd

- ▶ Bei jedem Patienten mit einem neu aufgetretenen, isolierten Lungenrundherd ( $\leq 3$  cm Durchmesser) soll in Abhängigkeit vom Alter, vom Durchmesser, von der Morphologie (z.B. Spiculae), von der Lokalisation, vom Raucherstatus und von einer extrathorakalen Malignomkrankung die Wahrscheinlichkeit für Malignität abgeschätzt werden (Empfehlungsgrad A).
- ▶ Bei jedem Patienten mit einem neu aufgetretenen, isolierten Lungenrundherd soll ein Vergleich mit früher durchgeführten Röntgen- und CT-Untersuchungen durchgeführt werden (Empfehlungsgrad A).
- ▶ Im Falle einer Größenkonstanz des Lungenrundherdes in der CT über einen Zeitraum von mindestens 2 Jahren sollte keine weiterführende Abklärung durchgeführt werden (Empfehlungsgrad B).
- ▶ Bei einem **malignomverdächtigen**, isolierten Lungenrundherd  $> 8$ – $10$  mm Durchmesser soll in der Regel eine chirurgische Abklärung durchgeführt werden (Empfehlungsgrad A).

- ▶ Bei einem **malignomverdächtigen**, isolierten Lungenrundherd  $> 8$ – $10$  mm Durchmesser und der prinzipiellen Möglichkeit der chirurgischen Resektion sollten eine transthorakale Nadelaspiration (TTNA, transthoracic needle aspiration) oder eine Bronchoskopie zur pathologischen Diagnosesicherung in der Regel nicht durchgeführt werden (Empfehlungsgrad B).
- ▶ Bei einem **malignomverdächtigen** isolierten Lungenrundherd von  $> 8$ – $10$  mm soll eine FDG-PET/CT-Untersuchung bei Patienten mit erhöhtem Operationsrisiko durchgeführt werden, wenn eine Diagnosestellung mittels einer invasiven Diagnostik nicht möglich ist (Empfehlungsgrad A).
- ▶ Bei einem isolierten Lungenrundherd  $> 8$ – $10$  mm Durchmesser und einer geringen Wahrscheinlichkeit für Malignität **oder** bei einem isolierten Lungenrundherd  $< 8$ – $10$  mm Durchmesser sollen radiologische Verlaufskontrollen durchgeführt werden (Empfehlungsgrad A). CT- oder Low-dose-CT-Untersuchungen sollten nach 3, 6, 12 und 24 Monaten durchgeführt werden (Empfehlungsgrad B).
- ▶ Im Falle einer radiologisch dokumentierten Größenprogredienz eines isolierten Lungenrundherdes soll eine definitive pathologische Klärung angestrebt werden (Empfehlungsgrad A).

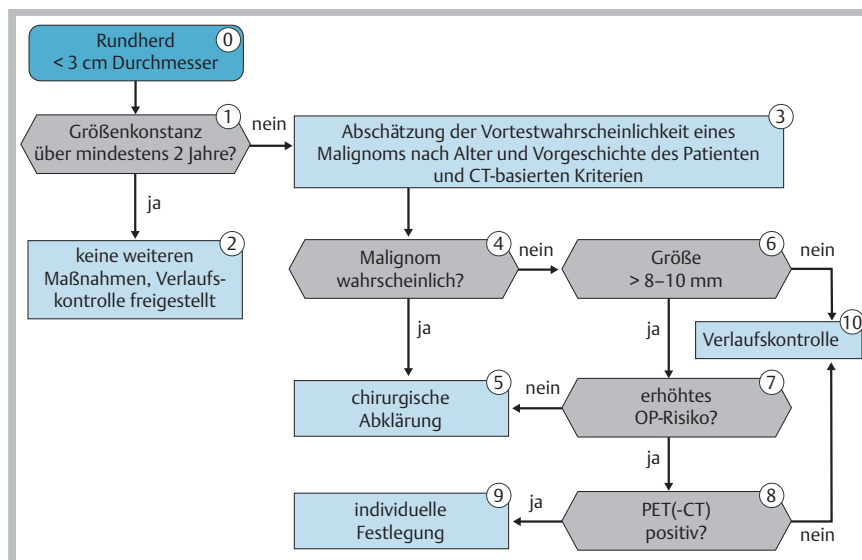


Abb. 6 Algorithmus zur Diagnostik des isolierten Lungenrundherdes.

### 5.5 Stadieneinteilung (Staging)

Die Stadieneinteilung des Lungenkarzinoms erfolgte bis 2009 nach dem TNM-System und der UICC-Stadieneinteilung in der 6. Auflage [334] in der unverändert übernommenen 5. Fassung von 1997 (► Tab. 11 – 13). Ab 2010 gilt die 7. Auflage der TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung der UICC [335, 336] (► Tab. 15, Tab. 16).

Eine Stadieneinteilung soll zur prognostischen Abschätzung, zur Therapieplanung und aus Gründen der Qualitätssicherung bei allen Patienten erfolgen. Lediglich bei den Patienten, bei denen wegen eines z.B. schlechten Allgemeinzustandes keine tumorspezifische Therapie durchgeführt werden kann und die somit nur supportiv-palliativ behandelt werden können, kann wegen fehlender therapeutischer Konsequenzen auf systematische Staginguntersuchungen verzichtet werden. Hier erfolgt die Diagnos-

tik ausschließlich symptomorientiert zur Durchführung palliativer Maßnahmen.

Nach Robinson et al. (2003, 2007) [337, 338] ist eine weitere Unterteilung des Stadiums IIIA(N2) in Untergruppen entsprechend ► Tab. 14 für das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom therapeutisch relevant.

Die 7. Auflage der TNM-Klassifikation maligner Tumoren ist im Jahre 2009 publiziert worden [335]. Sie basiert auf der von der International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) vorgenommenen Auswertung von mehr als 67 000 Patienten mit nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen, die zu Modifikationen der TNM-Deskriptoren geführt hat [217–219]. Diese Modifikationen sind von UICC und American Joint Committee on Cancer (AJCC) anerkannt worden und gelten ab dem 1. 1. 2010.

<b>T Primärtumor</b>	
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden oder Nachweis von malignen Zellen im Sputum oder bei Bronchialspülungen, jedoch Tumor weder radiologisch noch bronchoskopisch sichtbar
T0	kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor 3 cm oder weniger in größter Ausdehnung, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, kein bronchoskopischer Nachweis einer Infiltration proximal eines Lappenbronchus (Hauptbronchus frei)*
T2	Tumor mit einem der folgenden Kennzeichen hinsichtlich Größe oder Ausdehnung: Tumor mehr als 3 cm in größter Ausdehnung Tumor mit Befall des Hauptbronchus, 2 cm oder weiter distal der Carina Tumor infiltriert viszerale Pleura assoziierte Atelektase oder obstruktive Entzündung bis zum Hilus, aber nicht der ganzen Lunge
T3	Tumor jeder Größe mit direkter Infiltration einer der folgenden Strukturen: Brustwand (einschließlich Tumoren des Sulcus superior), Zwerchfell, mediastinale Pleura, parietales Perikard oder Tumor im Hauptbronchus weniger als 2 cm distal der Carina, aber Carina selbst nicht befallen, oder Tumor mit Atelektase oder obstruktiver Entzündung der ganzen Lunge
T4	Tumor jeder Größe mit Infiltration einer der folgenden Strukturen: Mediastinum, Herz, große Gefäße, Trachea, Ösophagus, Wirbelkörper oder getrennte Herde im gleichen Lungenlappen oder Tumor mit malignem Pleuraerguss#
<b>N Regionale Lymphknoten</b>	
Nx	regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in ipsilateralen peribronchialen Lymphknoten und/oder in ipsilateralen Hilus-Lymphknoten (einschließlich einer direkten Ausbreitung des Primärtumors)
N2	Metastasen in ipsilateralen, mediastinalen und/oder subkarinalen Lymphknoten
N3	Metastasen in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen Hilus-, ipsi- oder kontralateralen Skalenus- oder supraklavikulären Lymphknoten
<b>M Metastasen</b>	
Mx	Das Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden.
M0	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

\* Seltener, sich oberflächlich ausbreitender Tumor jeder Größe mit einer nur auf die Bronchialwand begrenzten Infiltration wird auch dann, wenn er sich weiter proximal ausdehnt, als T1 klassifiziert.

# Die meisten Pleuraergüsse bei einem Lungenkarzinom sind durch den Tumor verursacht. Soweit die maligne Genese durch mehrfache zytologische Untersuchungen oder (zuverlässiger) thorakoskopisch ausgeschlossen wurde, kann der Tumor als T1, T2 oder T3 eingestuft werden.

**Tab. 11** Klinische TNM-Klassifikation (UICC 5. und 6. Auflage).

**Tab. 12** Spezifizierung der Kategorie M1 (UICC 5. und 6. Auflage).

Lunge	PUL	Knochenmark	MAR
Knochen	OSS	Pleura	PLE
Leber	HEP	Peritoneum	PER
Hirn	BRA	Nebenniere	ADR
Lymphknoten	LYM	Haut	SKI
andere Organe	OTH		

**Tab. 13** Stadieneinteilung des Lungenkarzinoms unter Berücksichtigung von T, N, M (UICC 5. und 6. Auflage).

<b>okkultes Karzinom</b>	Tx	N0	M0
<b>Stadium 0</b>	Tis	N0	M0
<b>Stadium IA</b>	T1	N0	M0
<b>Stadium IB</b>	T2	N0	M0
<b>Stadium IIA</b>	T1	N1	M0
<b>Stadium IIB</b>	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
<b>Stadium IIIA</b>	T3	N1	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N2	M0
<b>Stadium IIIB</b>	jedes T	N3	M0
	T4	jedes N	M0
<b>Stadium IV</b>	jedes T	jedes N	M1

**Tab. 14** Klassifikation von Untergruppen des Stadiums IIIA(N2) (nach Robinson et al. [337, 338]).

Untergruppe	Beschreibung
III A <sub>1</sub>	inzidenteller Nachweis von mediastinalen Lymphknotenmetastasen in einer Lymphknotenstation bei der postoperativen histologischen Untersuchung des Resekats
III A <sub>2</sub>	intraoperativer Nachweis von Lymphknotenmetastasen in einer Lymphknotenstation
III A <sub>3</sub>	präoperativer Nachweis von Lymphknotenmetastasen in einer oder mehreren Lymphknotenstationen durch Staging mittels Mediastinoskopie, Feinnadelbiopsie oder PET
III A <sub>4</sub>	„bulky“ (ausgedehnte) oder fixierte N2-Metastasen oder Metastasen in mehreren Lymphknotenstationen (mediastinale Lymphknoten > 2–3 cm mit extrakapsulärer Infiltration; Befall mehrerer N2-Lymphknotenpositionen; Gruppen multipler befallener kleinerer (1–2 cm) Lymphknoten

**Tab. 15** Vergleich der TNM-Klassifikation 5. und 6. Auflage mit der von der IASLC vorgeschlagenen Klassifikation (UICC 7. Auflage).

UICC TNM 5.+ 6. Auflage		IASLC, UICC TNM 7. Auflage	
T1	Tumor bis 3 cm, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, Hauptbronchus bronchoskopisch frei	T1	Tumor bis 3 cm, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, Hauptbronchus bronchoskopisch frei
		T1a	Läsion bis 2 cm
		T1b	Läsion größer 2 cm bis 3 cm.
T2	Tumor > 3 cm oder Befall von Hauptbronchus $\geq 2$ cm entfernt von Carina oder viszerale Pleura infiltriert oder Atelektase oder obstruktive Entzündung bis zum Hilus, aber nicht der ganzen Lunge	T2	Tumor > 3 cm $\leq 7$ cm mit Befall von – Hauptbronchus $\geq 2$ cm entfernt von Carina oder – viszerale Pleura infiltriert oder – Atelektase oder obstruktive Entzündung bis zum Hilus, aber nicht der ganzen Lunge
		T2a	Läsion bis 5 cm
		T2b	Läsion bis 7 cm
T3	Tumor jeder Größe mit Infiltration von – Brustwand oder – Zwerchfell oder – mediastinaler Pleura oder – parietalem Perikard Hauptbronchus $\leq 2$ cm entfernt von Carina, Carina selbst frei Atelektase oder obstruktive Entzündung der ganzen Lunge	T3	T2-Tumor größer als 7 cm Tumor jeder Größe mit Infiltration von – Brustwand oder – Zwerchfell oder – mediastinaler Pleura oder – parietalem Perikard Hauptbronchus $\leq 2$ cm entfernt von Carina, Carina selbst frei Atelektase oder obstruktive Entzündung der ganzen Lunge getrennte Herde im gleichen Lungenlappen (ehem. T4)
T4	Tumor jeder Größe mit Infiltration von – Mediastinum oder – Herz oder – großen Gefäßen – Trachea oder – Ösophagus oder – Wirbelkörper oder – Carina getrennte Herde im gleichen Lungenlappen (neu $\rightarrow$ T3) Tumor mit malignem Pleuraerguss (neu $\rightarrow$ M1a)	T4	Tumor jeder Größe mit Infiltration von – Mediastinum oder – Herz oder – großen Gefäßen – Trachea oder – Ösophagus oder – Wirbelkörper oder – Carina Tumorherde in anderen Lungenlappen ipsilateral (ehem. M1)
M1	Tumorherde in einem anderen Lungenlappen ipsilateral (neu $\rightarrow$ T4) Tumorherde in einem anderen Lungenlappen kontralateral Fernmetastasen	M1a	Tumor mit malignem Pleura- oder Perikarderguss Tumorherde in der kontralateralen Lunge
		M1b	Fernmetastasen

<b>okkultes Karzinom</b>	Tx	N0	M0
<b>Stadium 0</b>	Tis	N0	M0
<b>Stadium IA</b>	T1a	N0	M0
	T1b	N0	M0
<b>Stadium IB</b>	T2a	N0	M0
<b>Stadium IIA</b>	T1a	N1	M0
	T1b	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N0	M0
<b>Stadium IIB</b>	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
	T3 gleicher Lappen	N0	M0
<b>Stadium IIIA</b>	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
	T3 gleicher Lappen*	N1	M0
	T3 gleicher Lappen*	N2	M0
	T4 Ausdehnung	N0	M0
	T4 Ausdehnung	N1	M0
<b>Stadium IIIB</b>	T4 Ausdehnung	N2	M0
	T4 Herd ipsilateral#	N2	M0
	jedes T	N3	M0
<b>Stadium IV</b>	jedes T	jedes N	M1a (Mal. Pleura- oder Perikarderguss oder kontralat. Metastase)
	jedes T	jedes N	M1b (Fernmetastase)

\*Herd/e im gleichen Lappen, #Tumorherd/e im anderen Lungenlappen ipsilateral.

**Tab. 16** Neue Stadieneinteilung nach Vorschlag der IASLC (UICC 7. Auflage).



Mit der 7. Auflage der TNM-Klassifikation ergeben sich folgende Änderungen der T- und M-Deskriptoren:

- T1a Tumor  $\leq 2$  cm in größter Ausdehnung  
 T1b Tumor  $> 2$  cm, aber  $\leq 3$  cm in größter Ausdehnung  
 T2 Tumor  $> 3$  cm, aber  $\leq 7$  cm oder Tumor (falls  $\leq 5$  cm = T2a) mit Invasion des Hauptbronchus,  $> 2$  cm distal der Hauptcarina, Invasion der viszeralen Pleura, oder Atelektase/obstruktive Pneumonitis von weniger als einer ganzen Lunge  
 T2a Tumor  $> 3$  cm, aber  $\leq 5$  cm in größter Ausdehnung  
 T2b Tumor  $> 5$  cm, aber  $\leq 7$  cm in größter Ausdehnung  
 T3 Tumor  $> 7$  cm oder direkte Invasion von Brustwand (incl. Sulcus superior-Tumor), Diaphragma, N. phrenicus, mediastinaler Pleura, parietalem Perikard, oder Tumor im Hauptbronchus  $< 2$  cm von der Hauptcarina entfernt (ohne Befall der Hauptcarina) oder Atelektase/obstruktive Pneumonitis einer ganzen Lunge oder separate/r Tumorknoten im gleichen Lungenlappen  
 T4 Tumor jeder Größe mit Invasion von Mediastinum, Herz, großen Gefäßen, Trachea, N. laryngeus linksseitig, Ösophagus, Wirbelkörper, Hauptcarina oder separate/r Tumorknoten in einem ipsilateralen separaten Lungenlappen  
 M Fernmetastasen  
 M1a separate/r Tumorknoten in einem kontralateralen Lungenlappen; Tumor mit Pleuraknoten oder maligner Pleura- oder Perikarderguss  
 M1b Fernmetastasen

● **Tab. 16** zeigt die neue Stadieneinteilung nach UICC (7. Auflage).

## 5.6 Pathologie

### 5.6.1 Pathologisch-anatomische Diagnostik

Pathologisch-anatomische Befunde bilden bei Lungentumoren die entscheidenden Grundlagen für Primärdiagnosen, gruppenweise Zuordnung nach den führenden histomorphologischen Befunden und Festlegung des postoperativen pTNM-Stadiums an Operationspräparaten. Die Basis für die histopathologische Diagnostik bildet die WHO-Klassifikation 1999, ergänzt von der IARC Lyon 2004 [339]. Die Kriterien für die Aufarbeitung pathologisch-anatomischer Präparate sind in den Empfehlungen zur pathologisch-anatomischen Diagnostik von Lungentumoren des Berufsverbandes Deutscher Pathologen und der Deutschen Gesellschaft für Pathologie im April 2005 dargestellt.

Die pathologisch-anatomische Beurteilung wird durchgeführt zur

- ▶ Klassifikation des Lungentumors (Typing),
- ▶ Bestimmung der Tumorausdehnung am Resektat (pathologisch-anatomisches Staging),
- ▶ Beurteilung der Resektionsränder,
- ▶ Bestimmung des Differenzierungsgrades (Grading),
- ▶ Bestimmung des Regressionsgrading,
- ▶ Bestimmung von Prognose-assoziierten Markern,
- ▶ Bestimmung von Therapiemarkern.

### 5.6.2 Histopathologische Tumor-Typisierung

Die Typisierung wird nach den Kriterien der WHO/IARC [339] vorgenommen. Es werden folgende histopathologischen Tumortypen voneinander unterschieden:

#### Plattenepithelkarzinom

- ▶ Varianten: papillär, klarzellig, kleinzellig, basaloid

#### Adenokarzinom

- ▶ Adenokarzinom mit gemischten Subtypen
- ▶ azinär
- ▶ papillär
- ▶ bronchioloalveolär
  - nicht-muzinös
  - muzinös
  - gemischt muzinös und nicht-muzinös oder unbestimmt
- ▶ solides Adenokarzinom mit Schleimbildung
  - Varianten: fetales Adenokarzinom, muzinöses Karzinom, muzinöses Zystadenokarzinom, Siegelringzellkarzinom, klarzelliges Karzinom

#### Großzelliges Karzinom

- ▶ Varianten: großzelliges neuroendokrines Karzinom, kombiniertes großzelliges neuroendokrines Karzinom, basaloïdes Karzinom, lymphoepitheliom-ähnliches Karzinom, klarzelliges Karzinom, großzelliges Karzinom mit rhabdoidem Phänotyp

#### Kleinzelliges Karzinom

- ▶ kombiniertes kleinzelliges Karzinom

#### Adenosquamöses Karzinom

#### Sarkomatoides Karzinom

- ▶ Varianten: pleomorph, spindelzellig, riesenzellig, Karzinosarkom, pulmonales Blastom

#### Karzinoidtumor

- ▶ Varianten: typisches Karzinoid, atypisches Karzinoid

#### Speicheldrüsentumoren

- ▶ Varianten: mukoepidermoides Karzinom, adenoid-zystisches Karzinom, epithelial-myoepitheliales Karzinom

Aus Sicht der Pathologie ist es nicht zufriedenstellend, dass trotz der histomorphologisch bestimmbaren, erheblichen Unterschiede in den phänotypischen Wachstumsmustern weiterhin nach klinischen Gesichtspunkten „nur“ zwischen kleinzelligen (SCLC, small cell lung cancer) und nicht-kleinzelligen (NSCLC, non-small cell lung cancer) Tumoren unterschieden wird. Eine Revision der Subtypisierung des Adenokarzinoms befindet sich unter Mitarbeit der IASLC und ERS in Vorbereitung. Die Publikation wird 2010 erwartet.

### 5.6.3 Immunphänotyp

Nicht selten ergibt sich die Notwendigkeit, primäre Lungenkarzinome von Metastasen zu unterscheiden oder neuroendokrine Tumoren mittels immunhistochemischer Zusatzuntersuchungen abzugrenzen. Dies gelingt in der Regel mit folgenden Markern [339, 340]:

**Typisierung neuroendokriner Tumoren:** Chromogranin+, Synaptophysin+

**Typisierung kleinzelliger Karzinome:** Keratin+, EMA+, TTF-1+, Ki67  $> 50\%$ , ggf. Chromogranin+, NCAM+

**Typisierung der Plattenepithelkarzinome:** Verhornung+ und/oder Interzellularbrücken+, falls beides nicht sicher nachweisbar ist: CK5/6+ und/oder p63+ und/oder hochmolekulare Zytokeratine+, TTF-1-

#### Adenokarzinom der Lunge vs. malignes Mesotheliom

Adenokarzinom der Lunge positiv für: TTF-1, CEA, B72.3, Ber-EP4, MOC-31

Malignes Mesotheliom positiv für: Calretinin, WT-1, CK5/6, D2-40, BMA 120

**Adenokarzinom der Lunge vs. Adenokarzinom-Metastase:**

Adenokarzinom der Lunge: TTF-1+, CK7+, CK20-, CDX2-, Thyreoglobulin-  
 Adenokarzinom-Metastase: z. B. TTF-1-, CK7-, CK20+, Thyreoglobulin+, CDX2+

**5.6.4 Tumorausdehnung am Resektat (pathologisch-anatomisches Staging)**

Das pathologisch-anatomische Staging sowie die Stadiengruppierung werden nach den Definitionen des TNM-Systems, 6. Aufl, 2002, [339], bzw. ab 2010 7. Aufl. (s. Kap. 5.5), vorgenommen. In der pN-Kategorie soll jeweils die Zahl der untersuchten Lymphknoten und die Zahl der Lymphknotenmetastasen angegeben werden.

Eine Lymphgefäß- und Veneninvasion kann durch die L- und V-Zusatzklassifikation angegeben werden, deren therapeutische Bedeutung allerdings für das Lungenkarzinom bisher nicht geklärt ist:

Lymphgefäßinvasion:

L0 = keine Lymphgefäßinvasion

L1 = Lymphgefäßinvasion

LX = nicht beurteilbar

Veneninvasion:

V0 = keine Veneninvasion

V1 = mikroskopische Veneninvasion

V2 = makroskopische Veneninvasion

VX = nicht beurteilbar

**5.6.5 Resektionsränder**

Gemäß den „Empfehlungen zur pathologisch-anatomischen Diagnostik von Lungentumoren“ sind die Abstände und Entfernungen des invasiven Tumors von den Resektionsrändern, insbesondere des Bronchialsystems und ggf. auch zu anderen chirurgischen Resektionslinien (z. B. Brustwand, Weichgewebe, hiläre Abtragungsränder, hiläre Gefäße) anzugeben. Mikroskopisch werden die Bronchus- und Gefäßabsetzungsränder, ggf. auch weitere Resektionslinien untersucht.

**5.6.6 Differenzierungsgrad (Grading)**

Der histologische Differenzierungsgrad wird für Plattenepithelkarzinome, Adenokarzinome und adenosquamöse Karzinome in einem dreistufigen System, wie in der WHO-Klassifikation definiert, angegeben [339].

Entsprechend den „Empfehlungen zur pathologisch-anatomischen Diagnostik von Lungentumoren“ werden kleinzellige Karzinome und großzellige Karzinome als G4, undifferenziert, eingestuft.

Für die übrigen Tumoren/Varianten wird folgender Differenzierungsgrad angegeben:

- ▶ G1: gut differenziertes fetales Adenokarzinom, typisches Karzinoid, adenoid-zystisches Karzinom
- ▶ G2: atypisches Karzinoid
- ▶ G3: kleinzelliges Plattenepithelkarzinom, solides Adenokarzinom mit Schleim, Siegelringzellkarzinom, riesenzelliges Karzinom, spindelzelliges Karzinom, Karzinosarkom, pulmonales Blastom

**5.6.7 Regressionsgrading**

Nach vorausgegangener Radio- und/oder Chemotherapie wird das Ausmaß der Tumorregression anhand der mikroskopischen Untersuchung des Tumors ermittelt. Hierbei werden die Ausdehnung des vitalen Tumorgewebes, der Tumornekrosen sowie reaktive

Veränderungen wie Fibrose, Vernarbung, Schaumzellreaktion etc. in Relation gesetzt [341].

Folgende Regressionsgrade werden unterschieden:

Grad I: keine oder nur spontane Tumorregression im Primärtumor und mediastinalen Lymphknoten

Grad II a: mindestens 10% vitaler Resttumor im Bereich des Primärtumors und/oder mehr als kleinherdiger Befall mediastinaler Lymphknoten

Grad II b: weniger als 10% vitaler Resttumor im Bereich des Primärtumors und/oder kleinherdiger Befall mediastinaler Lymphknoten

Grad III: vollständige, therapieinduzierte Tumorregression ohne Nachweis vitalen Tumorgewebes im Bereich des Primärtumors und mediastinaler Lymphknoten

**5.6.8 Prognose-assoziierte Marker und Therapie-Marker**

Bislang wurden zahlreiche Untersuchungen einzelner molekularer Prognose-Marker der Lungenkarzinome zum Nachweis wiederkehrender genetischer Defekte – sog. Kandidatengene – basierend auf der Auswertung des pathologisch-anatomischen Untersuchungsgutes in Korrelation zu den führenden phänotypisch-histomorphologisch bestimmaren Wachstumsmustern vorgenommen. Dabei lässt sich ein einheitliches für bestimmte Tumorentitäten charakteristisches „Defektmuster“ noch nicht ableiten. Einzelne Metaanalysen konnten zunächst vermutete „spezifische“ Defektmuster für „Tumorentitäten“ nach dem groben Parameter der histopathologischen Klassifikation nicht bestätigen. Die sehr komplexen Befunde haben derzeit für die Leitlinienempfehlungen keine Bedeutung [201, 342].

Als therapierelevante Marker sind beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom, speziell beim bronchioloalveolären Lungenkarzinom, Mutationen, Amplifikationen und Überexpressionen des EGFR bekannt geworden (s. Kap. 7.5.2.9 und 7.5.3.3). Welche der EGFR-Untersuchungen (DNA, FISH, mRNA oder Protein mittels IHC) hinsichtlich des Therapieerfolges am aussagekräftigsten sind, ist noch offen. Der KRAS-Mutationsstatus hat bei NSCLC eine prädiktive Bedeutung. Patienten mit NSCLC können bei fehlendem immunhistologischen Nachweis des ERCC1 einen Benefit von einer adjuvanten cisplatinbasierten Chemotherapie haben. Neuroendokrine Tumoren können Somatostatin-Rezeptoren aufweisen und auf Octreotide-Therapie ansprechen.

**Empfehlung: Pathologie**

Eine pathologisch-anatomische Beurteilung soll durchgeführt werden zur Klassifikation des Lungentumors (Typing), zur Bestimmung der Tumorausdehnung am Resektat (p-Staging), zur Beurteilung der Resektionsränder, zur Bestimmung des Differenzierungsgrades (Grading), zur Bestimmung des Regressionsgrades, zur Bestimmung von Prognose-assoziierten Markern und zur Bestimmung von Therapiemarkern (Empfehlungsgrad A).

**5.7 Abschätzung der klinischen und funktionellen Operabilität**

In dieser Leitlinie werden Menschen mit 70 oder mehr Jahren als älter definiert und sehr alte Menschen als 80 Jahre oder älter.

**5.7.1 Alter über 70 Jahre**

Die perioperative Morbidität erhöht sich mit zunehmendem Alter. Bei älteren Patienten, die einer Lungenresektion unterzogen werden, besteht eine höhere Wahrscheinlichkeit, dass sie eine in-

tensive perioperative Betreuung benötigen [343–346] (Evidenzgrad 3b). Präoperativ muss eine sorgfältige Bewertung von Komorbiditäten durchgeführt werden, da die Assoziation von zunehmendem Alter und operativer Letalität auf das breitere Spektrum von Komorbiditäten und nicht auf das Alter alleine zurückzuführen ist [346–349]. Wie bei jüngeren Patienten zeigt sich auch bei den Älteren, dass die Letalität bei Pneumonektomie gegenüber einer Lobektomie erhöht ist; insbesondere gilt dies bei rechtsseitiger Pneumonektomie [344, 345] (Evidenzgrad 3b). Die perioperative Letalität steigt bei sehr hohem Alter (> 80 Jahre) in Abhängigkeit vom biologischen Gesamtzustand, dem Tumorstadium, dem Schweregrad, der Anzahl der Komorbiditäten und der Ausdehnung der Lungenresektion an. Besonders hoch ist das Letalitätsrisiko nach Pneumonektomie. Bei Verdacht auf das Vorliegen eines Alterssyndroms (Intelligenzabbau, Immobilität, Instabilität, Inkontinenz und Impairment) ist ein geriatrisches Basis-Assessment indiziert [343, 350] (Evidenzgrad 2b).

## 5.7.2 Lungenfunktion

### 5.7.2.1 Prinzipien

Bei einer Lungenresektion bei Patienten mit eingeschränkter Lungenfunktion muss mit erhöhter perioperativer Morbidität und Letalität sowie auch langfristig mit einer Einschränkung der Lebensqualität infolge der reduzierten Lungenkapazität oder einer respiratorischen Insuffizienz gerechnet werden. Diese Risiken sind hauptsächlich von der kardiopulmonalen Funktion präoperativ und dem Ausmaß der geplanten Lungenresektion abhängig. Handelt es sich um ein heterogenes Lungenemphysem und ist der zu entfernende Tumor in einem emphysematös umgebenen Lungenlappen lokalisiert, der im Rahmen einer Lungen volumenreduktion entfernt werden kann, fällt die postoperative Funktionseinschränkung geringer aus als rechnerisch prognostiziert [351]. Die Entscheidung zu diesem operativen Kombinationsingriff sollte in einer interdisziplinären Konferenz getroffen werden.

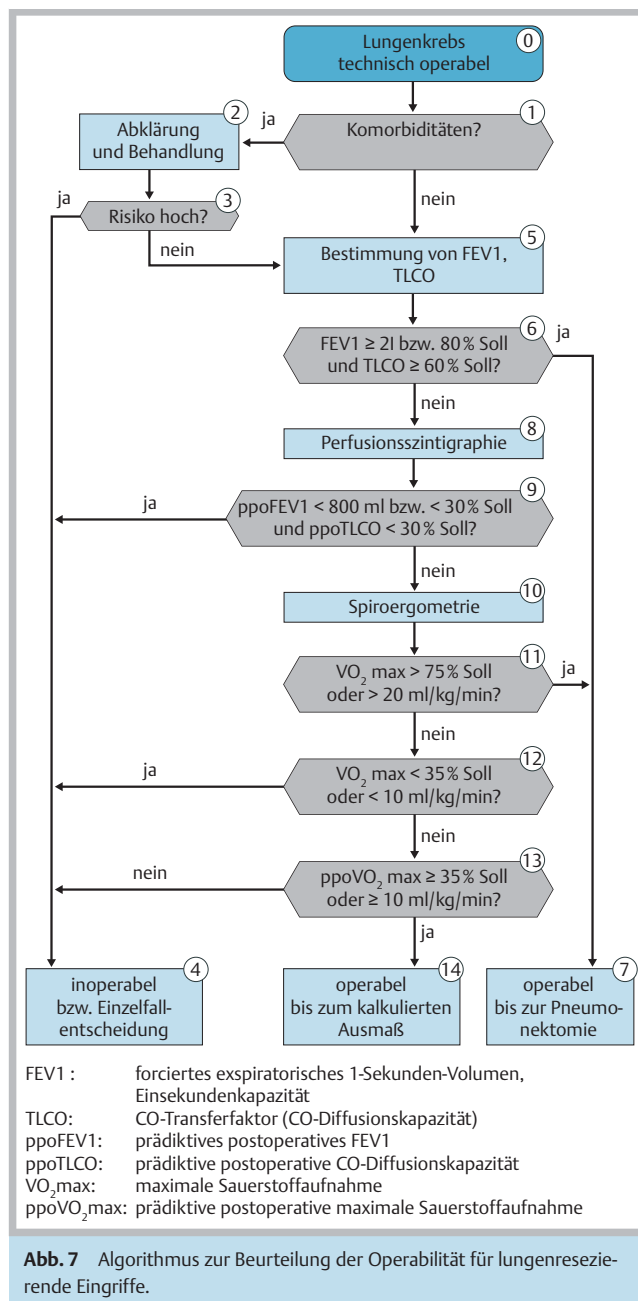
Die präoperative Lungenfunktionsdiagnostik sollte erst durchgeführt werden, wenn sich der Patient unter maximaler, optimierter Therapie einschließlich Raucherberatung in einem klinisch stabilen Zustand befindet [352, 353].

Einen evidenzbasierten Algorithmus für die Abschätzung der klinischen und funktionellen Operabilität vor Lungenkarzinomresektion stellt **Abb. 7** dar.

### 5.7.2.2 Spirometrie

Lungenfunktionsdaten von mehr als 2000 Patienten mit Lungenkarzinom in drei großen Serien haben gezeigt, dass eine Letalitätsrate unter 5% erwartet werden sollte, wenn das präoperative  $FEV_1 > 1,5$  l für eine Lobektomie und  $> 2,0$  l für eine Pneumonektomie beträgt [354] (Evidenzgrad 2b). Von diesen Daten kann jedoch nicht auf die prädiktive Bedeutung der präoperativen Werte in %-Soll geschlossen werden. Daher werden die Werte des  $FEV_1$  als Absolutwerte angegeben. Doch ist das perioperative Risiko eines thoraxchirurgischen Eingriffs bei COPD-Patienten schon bei einem  $FEV_1 < 60\%$  des Sollwertes relevant erhöht, wobei die Komplikationsrate vom Ausmaß der Resektion und der Resektionstechnik abhängt [355–357] (Evidenzgrad 2b).

Wegen der häufigen Koinzidenz von Lungenkarzinom mit Lungenemphysem und interstitiellen Lungenerkrankungen soll eine präoperative Lungenfunktionsprüfung primär die Bestimmung der  $T_{LCO}$  beinhalten, zumal die Spirometrie bei diesen Patienten noch normal sein kann, die  $T_{LCO}$  also ein unabhängiger prognostischer Faktor ist [357–365]. Eine  $T_{LCO} < 60\%$  Soll identifiziert Pa-



tienten mit hohem Risiko für eine Pneumonektomie [358] (Evidenzgrad 2b).

Für eine Lobektomie sind keine weiteren Lungenfunktionstests erforderlich, wenn die postbronchodilatatorisch gemessenen  $FEV_1$ -Werte über 1,5 l und die  $T_{LCO}$  über 60% des Soll betragen. Für eine Pneumonektomie werden keine weiteren Lungenfunktionstests benötigt, wenn die entsprechenden  $FEV_1$ -Werte  $> 2,0$  l bzw.  $> 80\%$  vom Soll und die  $T_{LCO}$  über 60% liegen [344, 366] (Evidenzgrad 2b).

Bei allen Patienten mit einem erhöhten funktionellen Risiko sollten folgende Untersuchungen durchgeführt werden:

- eine komplette Lungenfunktionsprüfung mit Spirometrie – besser noch Ganzkörperplethysmografie – und CO-Transferfaktor [354, 366] (Evidenzgrad 2b)
- die Bestimmung der arteriellen Blutgase in Ruhe [367–369] (Evidenzgrad 3b)

- c) eine Lungenperfusionsszintigrafie mit Quantifizierung der regionalen Radionuklidbelegung [364, 370–374] (Evidenzgrad 2b) und eine
- d) Spiroergometrie [360, 366, 368, 375–382] (Evidenzgrad 1b)
- Die quantitativen Daten der regionalen Lungenperfu-sionsverteilung werden verwendet, um ein voraussichtliches postoperatives FEV<sub>1</sub> und eine voraussichtliche postoperative T<sub>lco</sub> (in %Soll) zu berechnen [364, 370–373]. Auch bei geplanter Lobektomie sollte die Berechnung der voraussichtlichen postoperativen Funktionsdaten mithilfe der quantitativen Lungenperfusionsszintigrafie erfolgen. Dabei ist zu berücksichtigen, ob die potenziell zu entfernenden Segmente ventiliert oder atelektatisch sind [344, 374].

### 5.7.2.3 Berechnung der postoperativen Lungenfunktion

Die Berechnung der postoperativ zu erwartenden Kenngrößen der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>, CO-Transferfaktor) zur Abschätzung des Risikos für eine Pneumonektomie und Lobektomie ist in **Tab. 17** dargestellt.

**Tab. 17** Berechnung der postoperativen Lungenfunktion.

<b>Postoperatives FEV<sub>1</sub></b>
<b>Messungen:</b> präoperatives postbronchodilatatorisches FEV <sub>1</sub> (1) (sog. präop. FEV <sub>1</sub> ) quantitative Lungenperfusionsszintigrafie
<b>Berechnung des postoperativen FEV<sub>1</sub> (ppo FEV<sub>1</sub>):</b> postop. FEV <sub>1</sub> = präop. FEV <sub>1</sub> × (100 – prozentualer Anteil der Lungenperfusion des zu resezierenden Bereichs an der Gesamtpfusion) Das kalkulierte postoperative FEV <sub>1</sub> wird in Litern angegeben.
<b>Transferfaktor:</b> Der postoperative Transferfaktor (ppoT <sub>lco</sub> ) wird analog der Berechnung des postoperativen FEV <sub>1</sub> kalkuliert.
PBD = postbronchodilatatorische Messung des FEV <sub>1</sub> nach Inhalation von Bronchodilatoren (400 µg Salbutamol ± 80 µg Ipratropiumbromid)

Die perioperativen Resektionsrisiken stehen in Relation zum absoluten prädiktiven postoperativen FEV<sub>1</sub> [364, 371, 373, 383–386]. Dies gilt analog für die entsprechenden Werte des CO-Transferfaktors [358, 359, 384, 387].

Ein prädiktives postoperatives FEV<sub>1</sub> (ppoFEV<sub>1</sub>) von 800 ml scheint für eine Resektionsbehandlung ausreichend zu sein [371]. Bei Pneumonektomie findet sich eine gute Korrelation des postoperativ gemessenen FEV<sub>1</sub> (%Soll) mit den präoperativ mittels Lungenfunktion und Perfusionszintigramm (Split-Lungenfunktion) berechneten Werten [354, 372, 373, 388]. Nach Lobektomie findet sich zwar eine schlechtere, für klinische Zwecke aber ausreichend gute Korrelation dieser Werte [372, 389]. Eine alternative Methode beruht auf der Berücksichtigung der Zahl der zu resezierenden Segmente [343, 374, 390, 391]. Diese mathematische Methode bedarf weiterer Evaluation, insbesondere hinsichtlich des Einflusses belüfteter und dystelektatischer Segmente im zu resezierenden Lungenabschnitt und der prognostischen Relevanz der auf diese Weise errechneten, postoperativen Funktionsdaten. Aktuelle klinische Studien lassen vermuten, dass die Berechnung der postoperativen Lungenfunktion mithilfe der quantitativen Analyse von zu resezierendem und verbleibendem Lungenvolumen aus standardisierten Datensätzen der CT und MRT des Thorax anstelle der quantifizierten Perfusionszintigrafie mit ebenso guten Resultaten möglich ist [374, 391, 392].

### 5.7.2.4 Schwellenwerte für postoperative prädiktive Werte

Für das postoperative FEV<sub>1</sub> wird ein Wert von größer 800 ml bzw. über 30% Soll als untere Grenze empfohlen [343, 360, 371, 382, 393, 394].

Für die T<sub>lco</sub> wird gleichfalls ein Grenzwert von über 30% Soll empfohlen [358, 364, 394].

Die aktuelle Literatur belegt, dass FEV<sub>1</sub> und T<sub>lco</sub> unabhängige Prognosefaktoren der perioperativen Morbidität und Letalität sind [344, 361, 362, 364].

### 5.7.3 Blutgase und Sauerstoffsättigung in Ruhe

Der Stellenwert des Sauerstoffpartialdruckes (PaO<sub>2</sub>) als Risikoindikator der funktionellen Operabilität ist unklar [367]. Werte zwischen 45 und 60 mmHg wurden mit erhöhtem Risiko in Verbindung gebracht [343, 368]. Eine Hypoxämie identifiziert zwar Risikopatienten, darf aber nicht als Ausschlusskriterium gewertet werden, da eine Verteilungsstörung oder ein pulmonaler Shunt vorliegen könnten, sodass die Resektion den Gasaustausch verbessern könnte. Aktuelle Studien zeigen, dass eine Hyperkapnie nicht unbedingt prädikativ für Komplikationen nach Resektion ist [369]. Dies trifft in besonderem Maße für Patienten mit erhaltener Atemmuskelfunktion und Belastungskapazität zu [343]. Ein höheres Risiko für postoperative Komplikationen liegt bei Patienten vor, die bereits eine Sauerstoffsättigung (SaO<sub>2</sub>) unter 90% in Ruhe (entspricht einem PaO<sub>2</sub> von zirka 60 mmHg) aufweisen oder unter Belastung um mehr als 4% entsättigten [395, 396]. Allein der Abfall der Sauerstoffsättigung unter Belastung rechtfertigt nicht den Ausschluss von einer Thorakotomie [397].

### 5.7.4 Risikoabschätzung mittels Spiroergometrie

Präoperative Werte des FEV<sub>1</sub> von > 2 Liter und 80% Soll und der T<sub>lco</sub> von > 60% entsprechen einem normalen Risiko bis Pneumektomie. Postoperative FEV<sub>1</sub>-Werte ≥ 800 ml bzw. ≥ 30% Soll in Kombination mit T<sub>lco</sub> Werte ≥ 30% Soll entsprechen bis zum kalkulierten Ausmaß der Resektion einem mittleren Risiko [343, 371] (Evidenzgrad 2b).

Postoperative FEV<sub>1</sub>-Werte < 800 ml bzw. < 30% Soll und postoperative T<sub>lco</sub> < 30% Soll entsprechen einem sehr hohen Risiko [344, 358, 360–362, 364, 382, 393] (Evidenzgrad 2b).

Bei allen Patienten mit mittlerem oder noch höherem Risiko ist eine Spiroergometrie zur Risikoabschätzung durchzuführen [360, 366, 368, 375–377, 381, 382] (Evidenzgrad 1b).

Im deutschsprachigen Raum werden präoperative Belastungsuntersuchungen vorwiegend als Spiroergometrie durchgeführt [205, 398]. International sind wegen mangelnder Verfügbarkeit dieses Goldstandards alternativ sowohl der 6-Minuten-Gehtest wie auch Treppensteigen in standardisierter Form gebräuchlich [382, 390, 399].

Zahlreiche Studien haben den Stellenwert der Spiroergometrie zur Risikostratifizierung vor Lungenresektion analysiert [360, 368, 375–377, 382]. Als Risikoindikator dient die maximale Sauerstoffaufnahme (VO<sub>2</sub>max). Zwei Studien ergaben ein erhöhtes perioperatives Morbiditäts- und Letalitätsrisiko für VO<sub>2</sub>max-Werte < 15 ml/kg/min [378, 379, 381]. Andere Untersucher berichteten übereinstimmend von einem geringen perioperativen Risiko selbst für eine Pneumonektomie bei VO<sub>2</sub>max-Werten > 20 ml/kg/min oder > 75% Soll und ≥ 35% postoperativ vorhergesagt [366, 378, 380, 381]. Ein hohes perioperatives Risiko selbst für eine Lobektomie findet sich bei VO<sub>2</sub>max-Werten < 10 ml/kg/min [344, 360, 366, 382, 400].

Spiroergometrische Untersuchungen zeigen, dass eine präoperative maximale Sauerstoffaufnahme (VO<sub>2</sub>max) > 20 ml/kg/min mit

einem niedrigen perioperativen Risiko für alle Ausmaße von Lungenresektionen verbunden ist [360, 366, 378, 380–382] (Evidenzgrad 2b).

Eine  $VO_2\text{max} > 15 \text{ ml/kg/min}$  geht mit einem mittleren Risiko für die perioperative Letalität und für Komplikationen einher.

Eine  $VO_2\text{max}$  unter  $15 \text{ ml/kg/min}$  weist auf ein hohes operatives/perioperatives Risiko hin [378, 379, 381] (Evidenzgrad 3b).

Bei einer Sauerstoffaufnahme von  $< 10 \text{ ml/kg/min}$  besteht aufgrund der hohen Letalitätsrate grundsätzlich auch für eine Lobektomie Inoperabilität [366, 380, 382] (Evidenzgrad 2b).

Das Management von Patienten mit mittlerem und hohem Risiko sollte in der interdisziplinären Konferenz zwischen Pneumologen, Thoraxchirurgen, Onkologen und Strahlentherapeuten besprochen werden (Evidenzgrad 5).

### 5.7.5 Zerebro- und kardiovaskuläres Risiko

Koronare Herzkrankheit, zerebrovaskuläre Erkrankungen sowie periphere Durchblutungsstörungen stellen ein erhöhtes perioperatives Risiko dar [401, 402].

#### 5.7.5.1 Vorausgegangener Myokardinfarkt

Es gibt keine klinischen Untersuchungen zur Dauer des mindestens einzuhaltenden Intervalls zwischen einem akuten Myokardinfarkt und der geplanten Lungenresektion. Nach Expertenmeinung reicht eine Zeitspanne von mindestens 6 Wochen aus [343, 347]. Bei Lungenresektion in den ersten 6 Monaten nach Myokardinfarkt wird präoperativ grundsätzlich eine kardiologische Untersuchung (Basisprogramm: EKG, Echokardiografie) mit Risikoeinschätzung angeraten [205, 343].

#### 5.7.5.2 Vorausgegangene aortokoronare Bypassoperation

Bei Lungenresektionen weisen Patienten mit Zustand nach erfolgreicher aortokoronarer Bypassoperation über mindestens 5 Jahre kein erhöhtes perioperatives Risiko auf, sofern nicht wieder Symptome einer koronaren Herzerkrankung oder Herzinsuffizienz auftreten [343].

#### 5.7.5.3 Präoperative Bewertung der kardiovaskulären Risiken

Das American College of Cardiology und die American Heart Association haben umfassende Empfehlungen für die klinische Vorhersage von perioperativen Risiken veröffentlicht [403]. Diese basieren auf klinischen Prädiktoren (s. **Tab. 18**), der Belastungstoleranz des Patienten und dem geplanten operativen Eingriff. Kürzlich veröffentlichte Studien haben die Bedeutung von multiplen Risikofaktoren hervorgehoben (s. **Tab. 19**) [404, 405].

#### 5.7.5.4 Präoperative Bewertung zerebrovaskulärer Erkrankungen

Bei Patienten mit Schlaganfall oder TIA in der Anamnese existieren keine Daten über eine Häufung zerebrovaskulärer Komplikationen im Zusammenhang mit einer Lungenresektion, die wegen Lungenkrebs durchgeführt wurde. Das perioperative Risiko der Patienten könnte aber bei höhergradiger Karotis-Stenose erhöht sein [343]. Vor geplanter Lungenresektion sollte deshalb bei allen Patienten mit Schlaganfall oder TIA in der Anamnese oder mit Strömungsgeräuschen über den Karotiden ein Karotis-Doppler- und eine Duplex-Sonografie durchgeführt werden. Bei symptomatischer oder hochgradiger, aber asymptomatischer Stenose ( $> 70\%$ ) der extrakraniellen hirnzuführenden Arterien sollte vor Lungenresektion eine interventionelle oder operative Behandlung der Stenose diskutiert werden ([401, 406]) (Evidenzgrad 1b) (Empfehlungsgrad B).

**Tab. 18** Klinische Prädiktoren eines erhöhten, perioperativen, kardiovaskulären Risikos. Modifiziert nach Eagle et al. [403].

<b>Risiko hoch</b>	instabile oder schwere Angina pectoris: – kürzlicher Myokardinfarkt mit Hinweis auf ein bedeutendes ischämisches Risiko, basierend auf klinischen Symptomen – instabile oder schwere Angina dekompensierte Herzinsuffizienz signifikante Arrhythmien: – AV-Block II und III Grades – symptomatische ventrikuläre Arrhythmien bei Vorliegen einer Herzinsuffizienz – supraventikuläre Arrhythmien mit nicht kontrollierter Herzfrequenz schwerer Herzklappenfehler
<b>mittleres Risiko</b>	leichte Angina pectoris vorhergehender Myokardinfarkt, basierend auf pathologischen Q-Zacken kompensierte Herzinsuffizienz Diabetes mellitus mit Gefäßkomplikationen
<b>geringes Risiko</b>	fortgeschrittenes Alter ( $> 70$ Jahre) abnormes EKG (linksventrikuläre Hypertrophie, Linksschenkelblock, Kammerendteilveränderungen) fehlender Sinusrhythmus bei normfrequenter Kammeraktion (z. B. Vorhofflimmern) geringe Belastbarkeit Schlaganfall mit Residuen schlecht eingestellte arterielle Hypertonie

**Tab. 19** Bedeutung von multiplen Risikofaktoren (modifiziert nach [343]).

<b>Risikofaktoren</b>	hohes Operationsrisiko (einschließlich intrathorakal) ischämische Herzerkrankung Herzinsuffizienz Diabetes mellitus mit vorhandenen Komplikationen (Arteriosklerose mit Neuro- und Mikroangiopathie) Kreatinin $> 1,7 \text{ mg\%}$
<b>Anzahl der Risikofaktoren</b>	kardiale Hauptkomplikationen*
<b>1</b>	1,1 %
<b>2</b>	4,6 %
<b>≥ 3</b>	9,7 %

\* Myokardinfarkt, Lungenödem, Vorhofflimmern, erstmalige kardiale Synkope, totaler AV-Block oder AV-Block III.

Die Lungenoperation stellt alleine bereits einen Risikofaktor dar. Das Hinzutreten weiterer oben angeführter Erkrankungen erhöht die Letalität in Abhängigkeit von der Anzahl der Risikofaktoren.

### 5.7.6 Ernährungs- und Leistungsstatus

#### 5.7.6.1 Prognostische Bedeutung

Gewichtsverlust, schlechter Ernährungszustand und geringe körperliche Leistungsfähigkeit (WHO-Skala des Allgemeinbefindens oder ECOG-Skala, s. **Tab. 4**) sind unabhängig mit einem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium und schlechter Prognose assoziiert [343, 363, 407–409]. Solche Patienten sind oftmals aufgrund von Metastasen oder einer lokal weit fortgeschrittenen Erkrankung inoperabel.

#### 5.7.6.2 Gewichtsverlust

Ein Gewichtsverlust von mehr als 10% innerhalb von 6 bis 8 Wochen wird oftmals als klinisch und prognostisch relevant angegeben. Es liegen keine Studien vor, die den Gewichtsverlust als ei-

genständigen prädiktiven perioperativen Risikoindikator evaluiert haben.

### 5.7.6.3 Leistungsstatus

Es ist bekannt, dass die körperliche Leistungsfähigkeit (gemessen nach WHO, Karnofsky oder ECOG-Skala, s. **Tab. 4**) mit der Prognose von Patienten mit Lungenkarzinom korreliert [343]. In einer Operationsserie von 331 Patienten war der Karnofsky-Index kein unabhängiger Prädiktor postoperativer Komplikationen, wobei in dieser Studie allerdings nur wenige Patienten mit geringer körperlicher Leistungsfähigkeit einer Operation unterzogen wurden [384].

### 5.7.7 Präoperative Bewertung sonstiger Risiken

Fortgesetztes Rauchen erhöht das perioperative Risiko von Lungenkarzinompatienten, bei denen im Rahmen der Lungenkarzinombehandlung eine Thorakotomie notwendig wird [352,353]. Raucherberatung und Tabakentwöhnung sind präoperativ anzuraten.

Bei Hinweisen auf das Vorliegen eines Alterssyndroms (Intelligenzabbau, Immobilität, Instabilität, Inkontinenz und Impairment) besteht die Indikation für ein geriatrisches Screening- und Basis-Assessment [350] (Evidenztab. 5.7).

#### Empfehlungen: Abschätzung der klinischen und funktionellen Operabilität

- ▶ Bei Patienten im höheren Lebensalter (> 70 Jahre) sollte eine besonders sorgfältige Diagnostik und klinische Bewertung von Komorbiditäten erfolgen (Empfehlungsgrad B).
- ▶ Bei der Bewertung der Lungenfunktion sollte in Grenzfällen und bei komplexem klinischem Bild eine enge interdisziplinäre Absprache zwischen Pneumologen, Thoraxchirurgen und Strahlentherapeuten erfolgen (Empfehlungsgrad B).
- ▶ Bei einer geplanten Lobektomie sollte bei einem postbronchodilatatorischen  $FEV_1 > 1,5$  l und einer Diffusionskapazität ( $T_{LCO}$ ) > 60% des Sollwertes und bei einer geplanten Pneumonektomie bei einem postbronchodilatatorischen  $FEV_1 > 2,0$  l und einer  $T_{LCO} > 60\%$  des Sollwertes keine weitere Lungenfunktionstestung erfolgen (Empfehlungsgrad B).
- ▶ Bei Patienten, die basierend auf  $FEV_1$ - und  $T_{LCO}$ -Werten nicht eindeutig operabel sind, sollten eine Ganzkörperplethysmografie, eine Blutgasanalyse in Ruhe, eine quantitative Lungenperfusionsszintigrafie und eine Spiroergometrie durchgeführt werden (Empfehlungsgrad B).
- ▶ Zur Beurteilung des Operationsrisikos im Zusammenhang mit einer Lungenresektion sollte die Spiroergometrie als standardisierter Belastungstest eingesetzt werden (Empfehlungsgrad B).
- ▶ Vor einer geplanten Lungenresektion soll ein EKG aufgezeichnet werden (Empfehlungsgrad A). Bei einem auffälligen kardialen Auskultationsbefund oder bei klinischen Zeichen der Herzinsuffizienz sollte eine Echokardiografie durchgeführt werden (Empfehlungsgrad B).
- ▶ In den ersten 6 Wochen nach einem Myokardinfarkt sollte keine Lungenresektion durchgeführt werden (Empfehlungsgrad B). Bei Patienten mit Myokardinfarkt in den zurückliegenden 6 Monaten vor einer geplanten Lungenresektion sollte eine kardiologische Untersuchung erfolgen (Empfehlungsgrad B).

- ▶ Vor geplanter Lungenresektion sollte bei Patienten mit Schlaganfall oder TIA in der Anamnese oder Strömungsgeräuschen über den Karotiden eine Karotis-Doppler- und eine Duplex-Sonografie durchgeführt werden. Bei symptomatischer oder hochgradiger, aber asymptomatischer Stenose (> 70%) der extrakraniellen hirnzuführenden Arterien sollte vor Lungenresektion eine interventionelle oder operative Behandlung der Stenose erwogen werden (Empfehlungsgrad B).

## 6 Patientenaufklärung

Die Patientenaufklärung ist eine der zentralen Aufgaben des Arztes und ein entscheidender Bestandteil der Arzt-Patient-Kommunikation. Sie dient dem Aufbau eines Vertrauensverhältnisses und der aktiven Zusammenarbeit zwischen Arzt und Patient [410]. Der Wunsch nach Aufklärung ist bei Patienten erfahrungsgemäß groß [411]. In der Regel ist die Aufklärung nicht ein einziges Gespräch, sondern ein behandlungsbegleitender Prozess. Eine gelungene Aufklärung wirkt sich positiv z. B. auf die Compliance, die Toleranz von Nebenwirkungen und die Behandlungszufriedenheit aus [412,413].

Spezifische Untersuchungen zu den Informationsbedürfnissen von Lungenkarzinom-Patienten konnten im Rahmen der Literatursuche nicht gefunden werden. Trotzdem sollen im Folgenden auf der Basis guter klinischer Praxis (GCP) Empfehlungen zur Patientenaufklärung gemacht werden. Es existiert eine Reihe von ausführlichen Leitfäden zu diesem Thema, die bei Bedarf zu Rate gezogen werden können (z. B. Wiesing et al. [414,415]).

Es gibt keine gesetzlichen Vorschriften über Form und Inhalt der Patientenaufklärung, sie ist aber nach deutschem Recht zwingend vorgeschrieben, sofern der Patient einsichtsfähig ist. Als Vorbedingung für das informierte Einverständnis des Patienten (informed consent) ermöglicht die Aufklärung erst ärztliches Handeln [416]. Sie dient der Selbstbestimmung des Patienten, der rechtlich ein höheres Gewicht beigemessen wird als der ärztlichen Hilfeleistungspflicht [417,418]. Idealerweise mündet sie in einen gemeinsamen partizipativen Entscheidungsprozess (shared decision making; [419]).

Der Patient ist über seine Diagnose, die Prognose, den Verlauf der ärztlichen Maßnahmen in Bezug auf Zweck, Art, Umfang und Durchführung des Eingriffs sowie über den Nutzen wie auch das mit den ärztlichen Maßnahmen verbundene Risiko aufzuklären. Dies ist in der Krankenakte zu dokumentieren. Die Aufklärung sollte umfassend, verständlich und wahrheitsgemäß sein. Hierbei ist insbesondere auf das Informationsbedürfnis und die Belastbarkeit des Patienten Rücksicht zu nehmen. In jedem Fall sollte der Arzt klären, ob die Informationen beim Patienten wie intendiert angekommen sind. Im Rahmen der Aufklärung sollte auch auf weiterführende Hilfen hingewiesen werden, vor allem auf Unterstützung durch Psychoonkologen, Seelsorge oder Selbsthilfegruppen.

Die Aufklärung von Angehörigen eines einsichtsfähigen Patienten ist in der Regel unzulässig, es sei denn, der Patient hat dem ausdrücklich zugestimmt. Der Patient darf auf die Aufklärung verzichten und sich ganz dem behandelnden Arzt anvertrauen. Davon machen insbesondere Patienten aus anderen Kulturkreisen Gebrauch. Der Patient muss aber die Erforderlichkeit der Therapiemaßnahmen kennen.

Es wurde eine Reihe von Trainingsprogrammen entwickelt, um Ärzten die Möglichkeit zu geben, patientenzentrierte Gesprächsführung und den Umgang mit schwierigen Kommunikationssituationen einzüben [413, 420, 421].

## 6.1 Spezielle Aufklärungssituationen

### 6.1.1 Diagnosemitteilung

Sobald die Diagnose eines Lungenkarzinoms gesichert ist, soll der Patient durch den behandelnden Arzt aufgeklärt werden. Dabei liegt es im Ermessen des Patienten, ob der Partner, Angehörige oder Dritte einbezogen werden sollen. Ein angemessener Rahmen (störungsfreie und angenehme Umgebung, ausreichend Zeit) sollte gewährleistet sein. Das Gespräch sollte verständlich (möglichst unter Verzicht auf medizinische Fachbegriffe) und dem Informationsstand des Patienten angepasst sein. Förderlich für die Gesprächsführung sind aktives Zuhören und das Ausdrücken von Empathie sowie die Ermutigung des Patienten, Gefühle auszudrücken und Fragen zu stellen. Der Arzt soll den Patienten wahrheitsgemäß informieren, ohne Inhalte zu verharmlosen; trotzdem soll der Hoffnung auf Heilung oder Linderung genug Raum gegeben werden. Hierzu ist das Aufzeigen einer therapeutischen Perspektive hilfreich.

### 6.1.2 Aufklärung über Behandlungsmaßnahmen

Der aufklärende Arzt sollte die Empfehlungen für eine spezielle Behandlungsform erläutern, insbesondere wenn eine fallbezogene und konsensusbasierte Behandlungsempfehlung vorliegt. Er sollte die Grundsätze der Behandlung, Nutzen und Risiken darstellen. Alternativen in der Behandlung, z.B. im Rahmen einer Teilnahme an klinischen Studien, sind zu erklären. Auch die Nebenwirkungen oder Spätfolgen einer Behandlung mit ihren Auswirkungen auf die Lebensführung und Lebensqualität des Patienten sind zu erörtern. Auf das Recht, eine zweite Meinung einzuholen, soll hingewiesen werden. Die Möglichkeiten einer onkologischen Nachsorge und der Rehabilitation nach abgeschlossener Behandlung sollen ebenfalls angesprochen werden, wie auch vorhandene Angebote psychoonkologischer und sozialrechtlicher Unterstützung sowie Leistungen durch Selbsthilfegruppen. Bei Bedarf sind entsprechende Kontakte zu vermitteln.

### 6.1.3 Aufklärung über das Fortschreiten der Krankheit und palliativmedizinische Behandlungsoptionen

Auch hier ist wichtig, dass die notwendige wahrheitsgemäße Aufklärung im Einklang mit der Vermittlung von Hoffnung stehen soll: Selbst wenn keine Heilung mehr möglich ist, kann das Aufzeigen einer bestmöglichen Linderung von Beschwerden (z. B. Schmerzen oder Atemnot) Hoffnung vermitteln [422]. Fragen Patienten nach ihrer verbleibenden Lebenszeit, sollte auf fixe Angaben (z. B. sechs Monate) zugunsten eines realistischen Zeitraums (z. B. „manche Patienten leben ein bis zwei Jahre, andere weniger lang“) verzichtet werden. Der Hinweis auf das möglicherweise bevorstehende Sterben kann dem Patienten die Chance geben, seine Angelegenheiten zu regeln und Abschied zu nehmen. Der Patient sollte über Möglichkeiten der Unterstützung informiert werden, wie ambulante Hilfsangebote durch (gegebenfalls palliativmedizinisch spezialisierte) Pflege- und/oder Hospizdienste, wie auch über die Möglichkeit, die letzten Lebenswochen/-monate in einem stationären Hospiz verbringen zu können, wenn die häusliche Betreuung nicht möglich ist bzw. gewünscht wird.

## 7 Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms



### 7.1 Bedeutung von Alter und Komorbidität als Selektionskriterium für Therapiemaßnahmen

In verschiedenen retrospektiven Kohortenanalysen wurde, bezogen auf Registerdaten bzw. auf Daten einer Institution, beim NSCLC analysiert, welchen Einfluss Komorbidität, Aktivität im täglichen Leben und Lebensalter auf

- a) Indikationsstellung für eine intensive Therapie und
- b) Outcome haben (Evidenztab. 7.1).

Zur Erfassung von Komorbidität/Aktivität im täglichen Leben wurden unterschiedliche Scores eingesetzt (Cumulative Illness Rating Score – Geriatric; Charlson Comorbidity Index; Simplified Comorbidity Score). Die Analysen zeigen, dass

- a) im Hinblick auf die chirurgische Tumoresektion ein Komorbiditätsscore ein besserer Prädiktor für postoperative Komplikationen ist als einzelne Komorbiditäten [423] und ältere Patienten (> 75 Jahre) ohne relevante Komorbidität gleichermaßen von einer Resektion profitieren wie jüngere [424];
- b) im Hinblick auf die Radiotherapie bzw. Radiochemotherapie ein ungünstiger Komorbiditätsscore prädiktiv ist für ein ungünstigeres Outcome (nicht aber ein höheres Alter), allerdings die Indikationsstellung für eine Radiochemotherapie nicht nur vom Komorbiditätsscore, sondern auch vom Alter beeinflusst wird [425];
- c) ältere Patienten – unabhängig vom Komorbiditätsprofil – seltener eine Chemotherapie erhalten als jüngere [426];
- d) unter definierter Therapie ein Komorbiditätsscore prädiktiven Charakter für das Outcome hat, nicht aber das Alter [427].

Diese Daten zeigen, dass höheres Lebensalter kein alleiniger Ausschlussgrund zur Behandlung mit einer Therapiemodalität (Chemotherapie, Radiotherapie, Operation) bzw. Durchführung einer intensiven Therapie sein sollte (Evidenzgrad 4). Von größerer Relevanz ist das Spektrum der Komorbidität. Angesichts der Bedeutung von Komorbidität bzw. dem Aktivitätsprofil im täglichen Leben sollten entsprechende Scores in Studien prospektiv geprüft werden (Evidenztab. 7.1).

### 7.1.1 Empfehlungen

#### Empfehlungen

Ein höheres Lebensalter sollte kein alleiniger Ausschlussgrund zur Behandlung mit einer Therapiemodalität (Chemotherapie, Radiotherapie, Operation) sein. Von größerer Relevanz ist das Spektrum der Komorbidität (Empfehlungsgrad C).

### 7.1.2 Empfehlungen für die künftige Entwicklung von Therapiealgorithmen

Geeignete Komorbiditätsscores sollten prospektiv in Studien geprüft werden.

## 7.2 Stadium I/II und T3N1M0 (IIIA)

### 7.2.1 Resektion im Stadium I/II und T3N1M0 (IIIA)

#### 7.2.1.1 Indikation/Patientenselektion

Die Operation in kurativer Absicht ist das Verfahren der Wahl. Voraussetzung ist eine adäquate kardio-pulmonale Reserve.

#### 7.2.1.2 Standardverfahren

Die Lobektomie einschließlich systematischer Dissektion ipsilateraler Lymphknoten ist die empfohlene chirurgische Maßnahme. In seltenen Fällen ist eine Pneumonektomie erforderlich. Bei

bestimmter Tumorlokalisation ist eine Manschettenresektion zulässig, sofern ein ausreichender Sicherheitsabstand gewährleistet werden kann.

#### 7.2.1.2.1 Effektivität

Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt heutzutage für das postoperativ gesicherte Stadium IA 69% bis 89% [428], für das Stadium IB 52% bis 75% [429]. Das Stadium IIA, IIB (N1-Status) beschreibt den Befall intrapulmonaler und/oder hilärer Lymphknoten in Gegenwart eines T1- oder T2-Tumors. Die Operation in Form der Lobektomie, ergänzt durch ipsilaterale Lymphknotendissektion, ist Bestandteil der Behandlung im Stadium IIA und IIB (N1). Das 5-Jahresüberleben beträgt 45% [428] bis 52% [429] für das Stadium IIA, 33% für das Stadium IIB (N1) [428] und 24% [428] bis 44% [429] für das Stadium IIIA (Evidenzgrad 3a).

#### 7.2.1.2.2 Perioperative Letalität und Morbidität

Die Standarddefinition der *Operationsletalität* bezieht sich auf Todesfälle innerhalb von 30 Tagen postoperativ. Sie wird auch als perioperative Letalität bezeichnet. Die *Operationsmorbidität* definiert unerwünschte Folgen der Operation innerhalb von 30 Tagen postoperativ. Sie kann unterteilt werden in geringfügige und schwerwiegende Folgen.

Eine systematische Übersichtsarbeit [430], die 15 Studien [431–445] zusammenfasst, und weitere 4 Artikel [446–449] zeigen für offene Operationen bei Lungenkarzinomen eine durchschnittliche Letalität von 3,5% (Minimum 1%, Maximum 7,6%) (Evidenzgrad 2b). Mit zunehmendem Alter nimmt auch die perioperative Letalität zu. Dies ergab eine weitere Review von 37 Studien [450] (Evidenzgrad 2b) (Evidenztab. 7.2.1.2.2).

Die o.g. systematische Übersichtsarbeit [430] und weitere 3 Artikel [446, 451, 452] zeigen für offene Operationen bei Lungenkarzinomen eine durchschnittliche Morbidität von 30% (Evidenzgrad 3b). Die höchste Morbidität findet sich bei ausgedehnten Resektionen wie Pneumonektomien (Evidenzgrad 3b) (Evidenztab. 7.2.1.2.3) [453].

Die durchschnittliche 30-Tage-Letalität für offene Resektionen bei Lungenkarzinomen beträgt 3,5% und die durchschnittliche 30-Tage-Morbidität 30%.

#### 7.2.1.3 Limitierte Resektion

Limitierte Resektionen schließen sowohl Keilresektionen als auch anatomische Segmentresektionen ein. Sie werden angewendet zur Entfernung kleinerer Tumoren in der Lungenperipherie und erfordern die intralobäre Durchtrennung von Lungenparenchym in gegebenenfalls zu geringem Abstand zum Tumor mit der Gefahr der inkompletten Resektion (R1/R2) und des Lokalrezidivs.

##### 7.2.1.3.1 Effektivität

Die einzige kontrolliert-randomisierte Studie zum Vergleich von Lobektomie und limitierter Resektion im Stadium I beschreibt eine dreifach höhere Rezidivrate nach 5 Jahren [454] (Evidenzgrad 1b). Andere Studien unterstreichen den funktionellen Vorteil gegenüber der Lobektomie [455, 456] oder zeigen die Gleichwertigkeit zur Lobektomie in Bezug auf die Langzeitprognose im Falle von Tumoren mit einem Durchmesser von unter 2 cm, [457, 458] (Evidenzgrad 3b). Patienten, die aufgrund ihrer Komorbidität keine Lobektomie tolerieren, sollten einer limitierten Resektion zugeführt werden (Evidenztab. 7.2.1.3.1).

##### 7.2.1.3.2 Morbidität

Die Hospitalletalität nach limitierter Resektion wird in einem Bereich von 0 bis 6 Prozent berichtet. Die 30-Tage-Hospitalletalität nach Lobektomie wird mit 3 Prozent in einem Bereich von 0 bis 9 Prozent berichtet [444, 459] (Evidenzgrad 3b) (Evidenztab. 7.2.1.3.1).

#### 7.2.1.4 Manschettenresektion versus Pneumonektomie

Bei Tumoren, die aufgrund des zentralen Sitzes eine Pneumonektomie erfordern, stellt die Manschettenresektion eine Alternative zur Pneumonektomie dar. Bronchus-Manschettenresektionen wurden erstmals eingeführt, um bei Patienten mit eingeschränkter Lungenfunktion möglichst viel gesundes Lungenparenchym zu erhalten. Heutzutage stellt sich die Frage, ob Manschettenresektionen auch für Patienten mit normaler Lungenfunktion, bei denen auch eine Pneumonektomie möglich wäre, empfohlen werden sollten [387].

Die Manschettenresektion erlaubt ein parenchymsparendes Vorgehen und bietet sich als Alternative zur Pneumonektomie an, sofern unter Schnellschnittbedingungen ein tumorfreier Rand der Absetzungsebenen erzielt werden kann. Es existieren keine randomisiert-kontrollierten Studien, die die Pneumonektomie mit der Manschettenresektion vergleichen.

Es wurden systematische Reviews in diese Empfehlung eingeschlossen, die Manschettenresektionen mit der Alternative einer Pneumonektomie bei kurativer Resektion von nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen vergleichen.

##### 7.2.1.4.1 Effektivität

Es wurden 2 Übersichtsarbeiten gefunden, die Manschettenresektionen mit der Alternative einer Pneumonektomie bei kurativer Resektion von nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen vergleichen [387, 430]. Die eine Übersichtsarbeit stellt Arbeiten zusammen, die eine Manschettenresektion auch bei eingeschränkter Lungenfunktion einschließen, die andere Übersichtsarbeit schließt nur Studien ein, bei denen Patienten mit Manschettenresektionen lungenfunktionell auch eine Pneumonektomie toleriert hätten.

Die erste Übersichtsarbeit fasst 10 retrospektive Studien zusammen (Evidenzgrad 3a) (n = 1083), wobei nicht immer der pT- oder pN-Status angegeben wurde und somit die Studien hinsichtlich der therapierten Tumorstadien schlecht beurteilt werden können. Die durchschnittliche 5-Jahres-Überlebensrate nach Manschettenresektion im Stadium II betrug 41% (Evidenzgrad 3a). Die Lokalrezidivrate nach Manschettenresektion betrug durchschnittlich 15% (Evidenzgrad 3a) [430].

Bei der zweiten Übersichtsarbeit handelt es sich um eine Metaanalyse, die 860 Manschettenresektionen mit 746 Pneumonektomien aus 12 Studien vergleicht [387]. In dieser Arbeit zeigt sich ein signifikanter Unterschied der therapierten Tumorstadien zwischen den beiden Gruppen (p = 0,001). Die durchschnittlichen 5-Jahres-Überlebensraten waren in den beiden Gruppen vergleichbar (51,4% bei Manschettenresektionen vs. 49,1% bei Pneumonektomien). Die durchschnittliche mediane Überlebenszeit war jedoch bei Patienten mit Pneumonektomien signifikant geringer als bei Patienten mit Manschettenresektionen (70 mo. vs. 50 mo.; p = 0,02) (Evidenzgrad 3a) (Evidenztab. 7.2.1.4.1).



#### 7.2.1.4.2 Letalität

In der zweiten Übersichtsarbeit wird auch die Letalität genauer betrachtet, jedoch nicht auf die Morbidität eingegangen. Die durchschnittliche Letalität betrug 4,1% nach Manschettenresektion und 6% nach Pneumonektomie ( $p=0,3$ ) [387]. Die Letalität nach Manschettenlobektomie ist damit mit der nach Standard-Lobektomie vergleichbar (siehe Risiko der Operation).

#### 7.2.1.4.3 Schlussfolgerung

Der Vorteil von Manschettenresektionen ist der Erhalt von gesundem Lungengewebe, der sich auf die mediane Überlebenszeit auswirkt, aber keinen Einfluss auf die 5-Jahres-Überlebensrate hat. Die Letalität nach Manschettenlobektomie ist mit der nach Standard-Lobektomie vergleichbar und tendenziell geringer als nach Pneumonektomie.

Die Manschettenresektion ist trotz etwas höherer Lokalrezidivrate eine Alternative zur Pneumonektomie, nicht nur bei funktionell eingeschränkten Patienten, da sie durch Parenchymerhalt die spezifischen Komplikationen und Spätfolgen der Pneumonektomie verhindert und mit einer signifikant verlängerten medianen Überlebenszeit assoziiert ist.

#### 7.2.1.5 Lymphknotendissektion

Die wichtigsten Faktoren bei der Bewertung, welche Form der Lymphadenektomie zu favorisieren ist, sind Überleben, Rezidivrate und Morbidität. Die systematische Lymphadenektomie, wie sie erstmals von Naruke 1976 beschrieben wurde, steht dem Lymphknotensampling von tumorverdächtigen Lymphknoten gegenüber.

Es wurden ausschließlich prospektiv randomisierte Studien eingeschlossen, die eine systematische Lymphadenektomie mit einem Lymphknotensampling bei kurativer Resektion von nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen vergleichen.

##### 7.2.1.5.1 Effektivität

Es wurden 3 prospektive Studien gefunden. Eine prospektiv randomisierte Studie verglich die systematische Lymphadenektomie mit einem Lymphknotensampling bei 471 Patienten mit nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen im Stadium I–IIIA [460]. Im a posteriori bestimmten postoperativen Stadium I ( $n=58$  vs. 98) war die 5-Jahres-Überlebensrate mit 82% vs. 58% signifikant durch die systematische Lymphadenektomie [461–463] erhöht worden ( $p=0,01$ ). Eine Intent-to-treat-Analyse wurde nicht vorgelegt (Evidenzgrad 2b). Die anderen 2 prospektiven Studien zeigten keinen signifikanten Überlebensfluss der systematischen Lymphadenektomie. Eine Metaanalyse der o.g. Studien zeigte, dass keine signifikante Heterogenität zwischen den Studien besteht und daher eine gepoolte Analyse durchgeführt werden konnte. Diese ergab, dass das Überleben insgesamt nach systematischer Lymphadenektomie signifikant besser war als nach Lymphknotensampling [464] (Evidenzgrad 1b) (Evidenztab. 7.2.1.5.1). Zur Genauigkeit des Lymphknotenstagings existiert eine prospektive, nicht randomisierte [465] (Evidenzgrad 2b) und eine prospektive, randomisierte Studie [466] (Evidenzgrad 1b). In beiden Arbeiten wurde eine Multilevel-N2-Situation signifikant häufiger nach systemischer Lymphadenektomie als nach Lymphknotensampling aufgedeckt [465,466] (Evidenztab. 7.2.1.5.1).

#### 7.2.1.5.2 Morbidität und Letalität

Der Vergleich der Komplikationen nach systematischer Lymphadenektomie und Lymphknotensampling zeigt keine signifikanten Unterschiede (38% vs. 47%) (Evidenzgrad 1b) [462]. Wenn die spezifischen Komplikationen, die durch eine systematische Lymphadenektomie verursacht werden können (Nachblutung, Chylothorax, Rekurrensparese) im Detail betrachtet werden, so finden sich tendenziell, aber nicht signifikant mehr Komplikationen nach der systematischen Lymphadenektomie [462]. Eine weitere prospektive, randomisierte Studie zeigte jedoch signifikant mehr Komplikationen nach systematischer Lymphadenektomie (27% vs. 3%) [461]. In keiner der drei Studien fanden sich Unterschiede in der Letalität zwischen Lymphadenektomie und Lymphknotensampling [460,462,463,467] (Evidenzgrad 1b) (Evidenztab. 7.2.1.5.1).

#### 7.2.1.5.3 Schlussfolgerung

Da die tendenziell gehäuften Komplikationen nach systematischer Lymphadenektomie gut beherrschbar sind, und durch die systematische Lymphadenektomie im Stadium I evtl. eine Prognoseverbesserung und auf jeden Fall ein akkurateres Staging erreicht werden kann, wird sie als Standardverfahren empfohlen. Die systematische ipsilaterale Lymphknotendissektion ist unveräußerlicher Anteil einer Operation in kurativer Absicht, sei es durch limitierte oder nicht-limitierte Resektion. Unabhängig von T-Faktor und Tumorlokalisierung sollte die Dissektion stets vollständig und nicht selektiv vorgenommen werden. Unterschiedliche Bezeichnungen, Begrifflichkeiten, Inhalte der Lymphknotendissektion sowie unterschiedliche Zuordnung derselben Lymphknotenkompartimente erschweren jedoch die Beurteilung der Literatur zur Lymphknotenevaluation.

#### 7.2.1.6 Resektion bei Brustwandinfiltration (T3)

Lungenkarzinome mit Brustwandinfiltration zählen zu den T3-Tumoren. Eine besondere Untergruppe stellen die Pancoast-Tumoren dar, welche eine andere multimodale Therapie erfordern als die sonstigen Lungenkarzinome mit Brustwandinfiltration. Daher werden in diesem Kapitel die Pancoast-Tumoren nicht mit eingeschlossen und in Kapitel 7.3 separat aufgeführt. Die hier vorliegende systematische Übersicht der Literatur fasst ausschließlich Brustwandinfiltrationen durch Lungenkarzinome zusammen.

Etwa 10% der resektablen, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinome weisen eine Brustwandinfiltration auf [430]. Ca. 60% dieser Patienten weisen einen pN0-Lymphknotenstatus und ca. 40% einen pN1-Lymphknotenstatus auf [430].

##### 7.2.1.6.1 Effektivität

Es liegt eine systematische Übersichtsarbeit vor, welche 12 Studien beinhaltet, die das 5-Jahres-Überleben nach Resektion von Lungenkarzinomen mit Brustwandinfiltration beschreiben. Die durchschnittliche 5-Jahres-Überlebensrate war 40% für alle pT3 Tumore mit Brustwandinfiltrationen, 44% für pN0-Patienten und 26% für pN1-Patienten (Evidenzgrad 3a) [430]. In dieser Übersichtsarbeit zeigte sich ein Trend zu einer besseren Überlebensrate in den Studien, die nur Patienten mit R0-Resektionen analysierten im Vergleich zu anderen Studien, die auch Patienten mit R1-Resektionen einschlossen. In einer kürzlich erschienenen weiteren systematischen Review von 4 Studien betrug die 5-Jahres-Überlebensrate nach inkompletter Resektion 7%, im Vergleich zu 27% bei R0-Resektion (Evidenzgrad 3b) [468]. Das Langzeitüberleben scheint daher von der Radikalität abzuhängen.

Zwei retrospektive Studien [469,470] haben gezeigt, dass bei Patienten mit kompletter Resektion (R0) die Tiefe der Brustwandinfiltrationen ein prognostischer Parameter ist (Evidenzgrad 3b). Zusätzlich scheint auch die Technik der Brustwandresektion eine Rolle zu spielen. Mehrere kleine Fallstudien zeigten, dass ein aggressiveres Vorgehen, im Sinne einer En-bloc-Resektion mit einem besseren Überleben assoziiert war als weniger aggressive Methoden (Evidenzgrad 3b) [471,472]. Eine spätere Studie zeigte jedoch keine Überlebensunterschiede zwischen Patienten mit einer En-bloc-Vollwand-Brustwandresektion oder einem weniger aggressiven Vorgehen, falls eine komplette Resektion erreicht wird [473] (Evidenzgrad 3b) (Evidenztab. 7.2.1.6.1).

#### 7.2.1.6.2 Letalität

Hinsichtlich der Aggressivität des operativen Vorgehens zeigen alle Studien keine signifikanten Unterschied in der Letalität (Evidenzgrad 3b) (Evidenztab. 7.2.1.6.1).

#### 7.2.1.6.3 Schlussfolgerung

Die Radikalität der Brustwandresektion ist ein signifikanter prognostischer Faktor (Evidenzgrad 3). Die Tiefe der Brustwandinfiltration könnte die Prognose beeinflussen, wobei hier eine größere Rolle die chirurgische Technik spielt, die lediglich bei einer Pleurainvasion ohne Rippeninfiltration auch eine extrapleurale Lyse erlaubt und bei tieferer Infiltration eine Vollwandresektion erfordert (Evidenzgrad 3b).

#### 7.2.1.7 VATS-Resektion versus Thorakotomie

Die Entwicklung der minimal-invasiven videoassistierten thorakoskopischen Operationstechnik (VATS) hat die Diagnostik und Behandlung von Patienten mit unklaren Lungenherden stark beeinflusst. So wird die VATS heutzutage als Standardverfahren zur Rundherdabklärung eingesetzt. Zusätzlich jedoch wird die VATS immer häufiger auch für Lungenkarzinomresektionen eingesetzt. Hier wurden insbesondere Artikel berücksichtigt, welche die Rolle der VATS-Lungenresektion hinsichtlich der technischen Durchführbarkeit und Sicherheit untersuchen. Wenige Artikel gingen auf die Kosteneffizienz der VATS-Resektion im Vergleich zur konventionellen offenen Lungenresektion ein. Des Weiteren ist aufgefallen, dass die verschiedenen VATS-Techniken einer klaren Definition bedürfen. So wurden auch videoassistierte Lungenresektionen über eine Minithorakotomie in dieser Übersichtsarbeit als VATS-Resektionen mit eingeschlossen. Nur wenige Publikationen gehen auf die Qualität der geforderten Lymphknotendissektion ein. Mithin sind die Publikationen kaum vergleichbar.

Eingeschlossen wurden komplett videoassistierte VATS-Eingriffe sowie videoassistierte Lungenresektionen über eine Minithorakotomie und als VATS-Resektionen zusammengefasst.

##### 7.2.1.7.1 Effektivität

Zur Effektivität der VATS-Lobektomie wurden 6 retrospektive Studien berücksichtigt [474–479]. Leider gibt es keine publizierte randomisierte Studie zu diesem Thema. Alle Studien haben Patienten im Stadium I untersucht und die VATS-Resektion mit offenen Lungenresektionen hinsichtlich Überlebensrate analysiert. Die 5-Jahres-Überlebensrate nach VATS-Resektion bei nichtkleinzelligen Lungenkarzinomen im Stadium IA betrug zwischen 63% und 93%. Da jedoch die meisten Studien besondere Selektionskriterien zur VATS-Resektion beinhalten sowie z. B. eine Tumorgöße von < 5 cm, ist davon auszugehen, dass hier ein hochselektiertes Kollektiv mittels VATS therapiert wurde. Es existiert eine prospektive, randomisierte Studie für das Stadium IA,

die die 5-Jahres-Überlebensrate in Abhängigkeit von den beiden Verfahren untersucht [480]. Sie zeigt keinen signifikanten Überlebensunterschied (85% vs. 90% nach VATS-Lobektomie,  $p = 0,46$ ) (Evidenzgrad 1b). Ein Kritikpunkt ist, dass nicht in alle Studien systematische Lymphadenektomien, sondern lediglich Lymphknotenbiopsien zur Anwendung kamen (Evidenztab. 7.2.1.7.1).

##### 7.2.1.7.2 Morbidität

Der intra- und postoperative Verlauf, einschließlich Komplikationen allein durch die VATS-Technik, wurde in allen der o. g. Studien untersucht. Zusätzlich gibt es eine prospektive, randomisierte Studie, welche die VATS-Lobektomie mit der muskelsparenden Thorakotomie mit Lobektomie vergleicht. Hierbei fanden sich keine Unterschiede bezüglich Operationszeit, intraoperativer Komplikationen oder Blutverlust zwischen den beiden Techniken (Evidenzgrad 1b) [481]. Eine weitere randomisierte Studie zeigte ebenfalls keine signifikanten Unterschiede bezüglich Komplikationen und postoperativer Lungenfunktion zwischen VATS-Lobektomie und Thorakotomie mit Lobektomie, jedoch fanden sich signifikante Unterschiede im postoperativen Schmerz innerhalb der ersten 8 Tage, gemessen an einer visuellen Analogskala [482] (Evidenztab. 7.2.1.7.1.).

##### 7.2.1.7.3 Schlussfolgerung

Die VATS-Lobektomie scheint im Vergleich zur konventionellen offenen Lobektomie eine genauso sichere Operationstechnik mit gleicher Morbidität und Letalität zu sein. Hinsichtlich der erwarteten Vorteile der VATS-Lobektomie gibt es wenig Beweise. So liegt z. B. keine bessere Lungenfunktion nach VATS vor, und der Krankenhausaufenthalt ist auch nicht kürzer [482,483]. Ein Vorteil ist der frühe postoperative Schmerz, welcher nach VATS-Resektion signifikant geringer ist als nach Thorakotomie. Hierbei ist jedoch zu bedenken, dass bei dieser Evidenzgrad-1-Studie [482] bei den Thorakotomien keine Periduralanästhesie verwendet wurde. Es ist wichtig, dass auch bei VATS-Techniken die systematische Lymphadenektomie durchgeführt wird, und zwar genauso sorgfältig wie bei offenen Operationen (vergleiche 2.1.5. Lymphknotendissektion). Die Überlebensanalysen basieren lediglich auf retrospektiven Studien, zeigen aber eine Überlebensrate vergleichbar mit der von offenen Lungenresektionen (Evidenzgrad 3b), wobei die Patienten mit VATS-Resektion hier sicherlich eine hochselektierte Gruppe darstellen. Zur weiteren Evaluation sind hier prospektive, randomisierte Studien erforderlich.

##### 7.2.1.8 Inkomplette (R1/R2-) Resektion

Im Fall einer inkompletten Resektion (R1/R2-Situation) sollte – wenn möglich – eine Nachresektion mit dem Ziel der R0-Resektion erfolgen. Ist diese nicht möglich, wird trotz fehlender vergleichender Daten eine Strahlentherapie in konventioneller Fraktionierung (60 Gy in 6 Wochen) empfohlen. Aufgrund der generellen Wirksamkeit der Bestrahlung für die Reduktion lokaler Rezidive kann diese bei Brustwandinfiltration, trotz histologisch dokumentierter R0-Resektion, im Einzelfall infrage kommen (Tumorlokalisierung bzw. Nähe zum Resektionsrand [484]).

##### 7.2.1.9 Zusammenfassung

Die Vollständigkeit der Resektion scheint für Stadium IA bis IIB der wichtigste Prognosefaktor zu sein. Die vollständige ipsilaterale Lymphknotendissektion (systematische Lymphadenektomie) ist im Rahmen aller Eingriffe mit kurativer Zielsetzung fester Bestandteil der Operation, da für das Staging unverzichtbar.

Limitierte Resektionen sollten Patienten mit eingeschränkter kardio-pulmonaler Reserve vorbehalten bleiben. Die videoassistierte thorakoskopische Lungenresektion ist in technischer Hinsicht als sicher einzustufen, der Patientenkomfort ist höher als nach offenen Eingriffen. Eine Überlegenheit in Bezug auf die Überlebensraten ist bisher nicht bekannt. Die Manschettenresektion sollte nicht nur bei funktionell eingeschränkten Patienten falls möglich der Pneumonektomie vorgezogen werden, da sie durch Parenchymerhalt die spezifischen Komplikationen und Spätfolgen der Pneumonektomie verhindert. Bei einer Brustwandinfiltration stellt die Radikalität der Brustwandresektion einen signifikanten prognostischen Faktor dar. Bei einer Pleurainvasion ohne Rippeninfiltration ist eine extrapleurale Lyse erlaubt und bei tieferer Infiltration eine Vollwandresektion erforderlich.

### Empfehlungen

- ▶ Bei adäquater Lungenfunktion und fehlenden Kontraindikationen wird im Stadium I/II eine radikale Resektion empfohlen (Empfehlungsgrad A).
- ▶ Im Stadium I/II ist bei ausreichender kardiopulmonaler Funktion die Lappenresektion der empfohlene Resektionstyp (Empfehlungsgrad A).
- ▶ Sollte eine Lappenresektion aufgrund von Komorbiditäten oder Lungenfunktionseinschränkung nicht möglich sein, wird eine parenchymsparende Resektion oder eine definitive Strahlentherapie empfohlen. Die Festlegung der Therapie bedarf der interdisziplinären Entscheidung unter Beteiligung von Entscheidungsträgern mit hinreichender Erfahrung (Empfehlungsgrad D).
- ▶ Primäres Therapieziel sollte die radikale Resektion mit einem ausreichend freien Resektionsrand sein (Empfehlungsgrad A).
- ▶ Bei allen operierten Patienten ist eine systematische Lymphknotendisektion erforderlich, um ein genaues Staging zu ermöglichen und um möglicherweise die Prognose zu verbessern (Empfehlungsgrad C).
- ▶ Manschettenresektionen werden für Patienten empfohlen, bei denen angesichts der Tumorausdehnung eine parenchymsparende Resektion möglich ist (Empfehlungsgrad D).
- ▶ Bei Lungenkarzinomen mit Brustwandinfiltration ist eine R0-Situation entscheidend. Bei einer Pleurainvasion ohne Rippeninfiltration ist eine extrapleurale Lyse erlaubt und bei tieferer Infiltration eine Vollwandresektion obligat (Empfehlungsgrad D).
- ▶ Bei Brustwandinfiltration kann trotz histologisch dokumentierter R0-Resektion, aufgrund der Tumorlokalisation bzw. Nähe zum Resektionsrand, eine postoperative Bestrahlung im Einzelfall erwogen werden (Empfehlungsgrad D).
- ▶ Bei R1-Resektion sollte, wenn möglich, die Nachresektion erfolgen. Ist eine Nachresektion nicht möglich wird die voll-dosierte Nachbestrahlung des OP-Bettes (etwa 60 Gy in 6 Wochen) empfohlen: Die Entscheidung zum bestmöglichen Vorgehen sollte interdisziplinär unter Beteiligung von Entscheidungsträgern mit hinreichender Erfahrung erfolgen (Empfehlungsgrad D).
- ▶ Im Stadium I zeigt die VATS-Lobektomie im Vergleich zur konventionellen offenen Lobektomie im Hinblick auf Morbidität und Letalität keinen Unterschied. Da weitere Vorteile der VATS-Lobektomie bisher nicht gesichert sind, wird derzeit nicht empfohlen, diese der konventionellen Lobektomie vorzuziehen (Empfehlungsgrad B).

## 7.2.2 Präoperative Chemotherapie

Die neoadjuvante Chemotherapie zur präoperativen Tumorreduktion als Bestandteil der „multimodalen“ Therapie ist bislang überwiegend im Stadium III untersucht worden. In einer randomisierten Studie zeigte sich in der Multivarianzanalyse ein signifikanter Überlebensvorteil zugunsten einer neoadjuvanten Chemotherapie für Patienten im Stadium N0 oder N1 ( $p = 0,027$ , RR: 0,68) jedoch nicht für Patienten im Stadium N2 ( $p = 0,85$ , RR: 1,04) [485]. In zwei weiteren randomisierten Phase-III-Studien wurde die Effektivität einer neoadjuvanten Chemotherapie bei Patienten mit einem NSCLC im Stadium I–IIIA geprüft, wobei die meisten Patienten sich im Stadium I und II befanden. Während in der einen Studie weder für die progressionsfreie Überlebenszeit (HR 0,98; 95% CI 0,77, 1,23) noch für die Gesamtüberlebenszeit (HR 1,04, 75% CI 0,81, 1,35) ein Vorteil zugunsten einer präoperativen Chemotherapie gezeigt werden konnte [486], wurde in der anderen Studie ein Trend zu einer Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit im Chemotherapiearm beobachtet (Med. PFS: 33 M versus 21 M, präop. Chemotherapie + Operation versus Operation, HR 0,79, 75% CI 0,60, 1,04), wobei die Gesamtüberlebenszeit vergleichbar war (HR 0,83; 75% CI 0,61, 1,14) [487] (Evidenztab. 7.2.2).

### Empfehlungen

- ▶ Im Stadium I führte eine präoperative Chemotherapie in randomisierten Studien bislang weder zu einer Verlängerung der rezidivfreien noch der Gesamtüberlebenszeit und wird deshalb außerhalb von Studien nicht empfohlen (Empfehlungsgrad B).
- ▶ Gleichermaßen war in randomisierten Studien für das Stadium II – allerdings bei nicht ausreichender Patientenzahl in diesem Stadium, um einen signifikanten Effekt nachzuweisen – weder eine Verlängerung der rezidivfreien noch der Gesamtüberlebenszeit für eine präoperative Chemotherapie nachzuweisen. Daher wird außerhalb von Studien keine Empfehlung ausgesprochen (Empfehlungsgrad B).

### 7.2.2.1 Empfehlungen für die künftige Therapieentwicklung

Im Rahmen der Untersuchung von neuen, zielgerichteten Medikamenten erscheint die präoperative Untersuchung vielversprechend, da hier anhand von prä- und posttherapeutischen Gewebeprofilen und möglicherweise spezifische Gewebemarker detektiert werden könnten.

## 7.2.3 Postoperative Chemotherapie

### 7.2.3.1 Indikation/Patientenselektion

Die Ergänzung der Operation durch eine postoperative zytotoxische Chemotherapie oder durch orales Tegafur-Uracil (UFT) ist ein breit untersuchter Ansatz zur systemischen Behandlung von Mikrometastasen und zur Senkung der Rezidivrate. Ein älteres Verfahren ist die Stimulation des Immunsystems durch Instillation von modifizierten BCG-Keimen, wobei die Toxizität dieser Behandlung beträchtlich war und keine signifikante Verlängerung des Überlebens erzielt werden konnte [488, 489].

Die Wirksamkeit einer adjuvanten Chemotherapie wurde in einer Reihe von randomisierten Studien untersucht. Darüber hinaus liegt eine zusammenfassende Auswertung der Daten in Form von 2 Metaanalysen vor, von denen eine bisher jedoch nur als Abstract publiziert wurde [490, 491].

In 2 Studien wurde eine kombinierte adjuvante Chemoradiotherapie gegen eine alleinige adjuvante Strahlentherapie untersucht [465,492].

In mehreren Studien wurden die Ergebnisse möglicherweise durch die Verwendung von alten Chemotherapiekombinationen beeinflusst [492–497].

### 7.2.3.2 Effektivität

In drei randomisierten Phase-III-Studien wurde eine signifikante Verlängerung des Überlebens durch eine adjuvante Chemotherapie beobachtet mit einem Anstieg der 5-Jahres-Überlebensrate von 4,1 % bis 15 % (HR 0,69–0,86). Weiterhin zeigte sich in diesen Studien eine signifikante Verlängerung der tumorfreien Überlebenszeit mit einem Anstieg der 5-Jahres-Rate an tumorfreiem Überleben von 5,1 % bis 12 % (HR 0,6–0,8) [498–500]. In 2 Metaanalysen wurde eine signifikante Steigerung der 5-Jahres-Überlebensrate um 4 %–4,2 % (HR 0,87–0,89) durch eine cisplatinhaltige Chemotherapie bestätigt [490,501] (Evidenzgrad 1a).

Mehrere Studien, in denen keine Verlängerung der Überlebenszeit durch eine adjuvante Chemotherapie beobachtet worden war, zeigten dennoch eine signifikante Verlängerung der tumorfreien Überlebenszeit zugunsten der adjuvanten Chemotherapie [492,493,502] (Evidenztab. 7.2.3.2).

### 7.2.3.3 Effektivität und Stadium

Der positive Effekt der adjuvanten Chemotherapie wurde beobachtet bei Kollektiven mit Patienten im Stadium IB, II und IIIA inzidentell (d.h. operativ diagnostizierter mediastinaler Lymphknotenbefall bei unauffälliger zytologisch/histologisch oder bildgebender präoperativer mediastinaler Diagnostik). Nicht geklärt ist die Wirksamkeit der adjuvanten Chemotherapie im Stadium IB [499,500]. Subgruppenanalysen aus Phase-III-Studien zeigten keine signifikante Verlängerung der Überlebenszeit im Stadium IB. Darüber hinaus konnte in einer Langzeitanalyse einer randomisierten Studie, die ausschließlich bei Patienten im Stadium IB durchgeführt worden war, kein signifikanter Einfluss der Chemotherapie auf die Überlebenszeit bestätigt werden, im Gegensatz zu den früher publizierten 4-Jahres-Überlebensraten [503]. Allerdings zeigte sich weiterhin eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens von 78 auf 89 Monate ( $p=0,03$ ). Bestätigt wurden diese Daten durch die Metaanalyse von Pignon mit einer signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit im Stadium II (HR 0,83) und komplett reseziertem IIIA (HR 0,83), nicht jedoch im Stadium IA (HR 1,41) oder IB (HR 0,92) [501]. Demgegenüber stehen die Ergebnisse einer randomisierten Phase-II-Studie mit signifikanter Verlängerung sowohl von tumorfreier ( $p=0,02$ ) und Gesamtüberlebenszeit (5-Jahres-Überlebensrate: 45 % versus 63 %,  $p=0,04$ ) [504] und einer monozentrischen randomisierten Phase-III-Studie ebenfalls mit signifikanter Verlängerung der tumorfreien ( $p=0,0001$ ) und Gesamtüberlebenszeit (5-Jahres-Überlebensrate: 42 % versus 62 %,  $p=0,02$ ) [497].

Zusammenfassend sollte die Indikation zur adjuvanten Chemotherapie im Stadium IB individuell unter Berücksichtigung von Alter, Komorbidität und Komplikationen der vorangegangenen Operation erfolgen (Evidenztab. 7.2.3.2).

### 7.2.3.4 Auswahl der Medikamente und Komorbidität

In den drei positiven Studien zur adjuvanten Chemotherapie wurden cisplatinhaltige Chemotherapien durchgeführt. 65 % der Patienten haben Vinorelbin als Kombinationspartner erhalten. Aufgrund von unterschiedlichen Toxizitäten lag die mediane Dosisintensität für Cisplatin bei 80 % der geplanten 100 mg/m<sup>2</sup>

und bei 50 %–60 % der geplanten 25–30 mg/m<sup>2</sup> für Vinorelbin [498–500].

Unverträglichkeiten, die zu einer signifikanten Dosisreduktion der Chemotherapie in der NCIC-JBR.10-Studie führten, wurden bei älteren Patienten, Patienten mit Z.n. Pneumektomie und Frauen verzeichnet [505].

In einer weiteren Studie wurde die Kombination von Carboplatin (AUC 5) und Paclitaxel (200 mg/m<sup>2</sup>) im Stadium IB verwendet. Allerdings zeigte diese Studie keinen signifikanten Überlebensvorteil zugunsten einer adjuvanten Chemotherapie [503].

Aufgrund der aktuellen Datenlage ist eine cisplatinbasierte Chemotherapie zu empfehlen, wobei die größte Evidenz für die Kombination mit Vinorelbin vorliegt. Die Startdosis für Cisplatin sollte bei 75–80 mg/m<sup>2</sup> liegen. Die mit der Chemotherapie assoziierte Letalität liegt in der Größenordnung von 1–1,5 %.

Der Therapiebeginn sollte nach abgeschlossener Wundheilung und entsprechender postoperativer Erholung des Patienten (ECOG 0–1 vor Therapiebeginn, s. **Tab. 4**) in den ersten 60 Tagen nach der Operation erfolgen.

Eine sorgfältige Risikoabwägung ist bei Patienten mit Z.n. Pneumektomie durchzuführen, da bei diesen Patienten das Komplikationsrisiko besonders hoch war [499,505]. Unter Berücksichtigung der kardialen Belastung durch die obligaten Prä- und Posthydratationen sind ggf. modifizierte Schemata der Cisplatin-gabe – wie die in der JBR.10-Studie gewählte gesplittete Cisplatinapplikation an Tag 1 und 8 (40–50 mg/m<sup>2</sup>) – zu favorisieren [506] (Evidenztab. 7.2.3.2).

### 7.2.3.5 UFT

Der orale Antimetabolit Tegafur/Uracil (UFT) wurde in Japan aufgrund seiner guten Verträglichkeit in der adjuvanten Therapie von Patienten mit frühen Tumorstadien breit untersucht. Mehrere randomisierte Phase-III-Studien zeigten unterschiedliche und teilweise widersprüchliche Ergebnisse bezüglich der Effektivität von UFT [507–511]. Eine Metaanalyse von 2082 Patienten erbrachte einen signifikanten Überlebensvorteil zugunsten einer adjuvanten Therapie mit UFT mit einem Anstieg der 5-Jahres-Überlebensrate von 72,2 % auf 81,8 % (HR 0,74,  $p=0,001$ ). Dieser Überlebensvorteil zeigte sich durchgängig in allen untersuchten Subgruppen unabhängig vom Stadium (T1 und T2), Alter, Geschlecht und Histologie [512] (Evidenzgrad 1a).

Weitere randomisierte Studien mit eingeschränkter Aussagekraft aufgrund begrenzter Patientenzahlen untersuchten die Wirksamkeit einer Kombination von platinbasierter Chemotherapie und UFT versus UFT oder alleiniger Beobachtung. In einer Studie wurde eine signifikante Verlängerung von Überlebenszeit ( $p=0,045$ ) und tumorfreier Überlebenszeit ( $p=0,042$ ) zugunsten einer Kombination von UFT mit Chemotherapie versus Beobachtung verzeichnet [508]. In allen anderen Studien zeigten sich keine signifikanten Unterschiede [507,513] (Evidenztab. 7.2.3.2.). Da UFT für die Behandlung des NSCLC in Europa nicht zugelassen ist und keine Effektivitätsdaten für europäische Kollektive vorliegen, kommt ein Einsatz von UFT außerhalb von Studien nicht in Betracht.

### 7.2.3.6 Zusammenfassung

Eine adjuvante Chemotherapie mit einem cisplatinhaltigen Regime führte in 3 randomisierten Studien bei Patienten im Stadium IB–IIIA (inzidentell) zu einer signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit mit einem Anstieg der 5-Jahres-Überlebensrate von 4,1 %–15 %. Dieser Effekt wurde bestätigt durch zwei Metaanalysen, wobei die Datenlage im Stadium IB nicht konsistent ist.

Bei älteren Patienten, Patienten mit Z.n. Pneumonektomie und Patienten im reduzierten Allgemeinzustand war die Verträglichkeit schlechter und die Dosis der applizierten Chemotherapie erniedrigt, sodass auf diese Faktoren genauso wie auf ein postoperatives Zeitintervall von maximal 60 Tagen zu achten ist.

### Empfehlungen

- ▶ Nach R0-Resektion und systematischer Lymphknotendissektion sollten Patienten im Stadium II bzw. IIIA<sub>1</sub>/IIIA<sub>2</sub> (vgl. 7.4.1) in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0/1) eine adjuvante Chemotherapie erhalten (Empfehlungsgrad A).
- ▶ Im Stadium IB wird eine individuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der Komorbidität, des Alters und der kardiopulmonalen Funktion empfohlen (Empfehlungsgrad D).
- ▶ Die adjuvante Chemotherapie sollte nach Abschluss der Wundheilung innerhalb von 60 Tagen nach der Resektion beginnen (Empfehlungsgrad D).
- ▶ In der adjuvanten Chemotherapie wird die Gabe einer cisplatinhaltigen Kombination über 4 Zyklen empfohlen (Empfehlungsgrad A). In der Mehrzahl der positiven Studien wurde eine Kombination mit Vinorelbin verwendet.
- ▶ Bei Patienten mit bedeutsamer Komorbidität aufgrund der vorangegangenen Resektion oder vorbestehender Erkrankungen wird empfohlen, die adjuvante Chemotherapie in einer interdisziplinären Behandlungsgruppe mit entsprechender Erfahrung in der Durchführung von multimodalen Therapien durchführen zu lassen (Empfehlungsgrad D).

#### 7.2.3.7 Empfehlungen für die künftige Therapieentwicklung

Für die zukünftige Therapieentwicklung sollte die Effektivität der adjuvanten Chemotherapie bei potenziellen Risikogruppen (ältere Patienten, Patienten im reduzierten Allgemeinzustand, Patienten mit Zustand nach Pneumonektomie) unter Berücksichtigung von Komorbidität und kardiopulmonaler Funktionalität prospektiv evaluiert werden wie auch die Effektivität von neuen, zielgerichteten Therapieansätzen.

### 7.2.4 Postoperative Radiotherapie und Radio-/Chemotherapie

#### 7.2.4.1 Indikation/Patientenselektion

Die postoperative Strahlentherapie ist eine der ältesten supplementären Therapien nach Resektion des NSCLC. In einer Cochrane-Analyse wurde die Effektivität und Toxizität der adjuvanten Radiotherapie anhand der Daten von 2232 Patienten aus 10 randomisierten Studien bzw. anhand der publizierten Studien untersucht [514]. Der Stellenwert einer simultanen postoperativen Chemoradiotherapie wurde in einer randomisierten und in einer nicht randomisierten Studie sowie in einer retrospektiven Analyse untersucht [515–517] (Evidenztab. 7.2.4.1).

#### 7.2.4.2 Effektivität

Die randomisierten Studien zur Radiotherapie, die in der initialen PORT-Metaanalyse aus dem Jahre 1998 zusammengefasst wurden und den Hauptteil der verfügbaren Evidenz ausmachen, rekrutierten Patienten zwischen 1965 und 1995 mit dem Hauptteil der Patienten in den 70er- und 80er-Jahren und verwendeten eine heute veraltete Strahlentherapietechnik. In der adjuvanten Situation wurden Strahlendosen von 30–60 Gy in 10–30 Fraktionen verwendet. Ein Überlebensvorteil wurde in diesen Studi-

en für die postoperative Strahlentherapie nicht gefunden. Wohl durch die therapieassoziierte Morbidität wurden die Überlebensraten durch die postoperative Strahlentherapie in der Gesamtanalyse der Patienten im Stadium I–III tendenziell und in der letzten Analyse von 2006 nicht signifikant vermindert (HR 1,1 (1,00–1,22, p=0,058)). In einer Subgruppenanalyse war dieser Effekt am deutlichsten im Stadium I (HR 1,42 (1,16–1,75)) und im Stadium II (HR 1,26 (1,04–1,52)), nicht aber im Stadium III (HR 0,97 (0,57–1,47)) ausgeprägt. Es gab signifikante Inkonsistenzen zwischen den Resultaten der verschiedenen Studien im Stadium I und II. Die letzte in der initialen PORT-Metaanalyse von 1998 noch nicht eingeschlossene italienische Studie [518] zeigte mit moderner Strahlentherapietechnik einen signifikanten Vorteil bezüglich des rezidivfreien Überlebens bei Patienten im Stadium I (Evidenzgrad 2b).

Im Stadium III und bei Nachweis von N2-Lymphknotenmetastasen wurde das Überleben nicht negativ beeinflusst (Stadium III: HR 0,97, N2: HR: 0,96) (Evidenzgrad 1a). In der initialen PORT-Metaanalyse wurde gefunden, dass das lokale Rezidivrisiko durch die postoperative Strahlentherapie gesenkt werden kann. Während keine signifikante Verlängerung der Überlebenszeit oder der progressionsfreien Überlebenszeit durch eine simultane Chemoradiotherapie im Vergleich mit einer alleinigen Strahlentherapie im Gesamtkollektiv gezeigt werden konnte, gab es Hinweise, dass möglicherweise Patienten im Stadium III von diesem multimodalen Therapiekonzept profitierten [516]. Dies folgt auch aus einer Subgruppenanalyse der IALT Studie [498]. Eine Auswertung der Eastern Cooperative Oncology Group Study E3590 und der italienischen Studie von Trodella et al. zeigte, dass die postoperative Strahlentherapie mit modernerer Technik und eng begrenzten Zielvolumina nicht zu einem erhöhten Risiko von späten, nicht tumorbedingten Todesfällen führt. Nach Daten von retrospektiven und prospektiven, randomisierten Studien über die lokoregionale Effektivität der postoperativen Strahlentherapie wird diese im Stadium IIIA, einem individuell als hoch eingestuftes Lokalrezidivrisiko oder nach R1/R2-Resektion im Einzelfall – bei Verwendung strahlentherapeutischer Methoden mit möglichst geringer Lungenbelastung – empfohlen [519,520] (Evidenztab. 7.2.4.1).

#### 7.2.4.3 Zusammenfassung

Weder eine postoperative Radiotherapie noch eine postoperative Chemoradiotherapie führen nach der vorliegenden Evidenz im Stadium I oder II zu einer Verlängerung der Überlebens- bzw. der rezidivfreien Überlebenszeit.

### Empfehlungen

- ▶ Im Stadium I, II wird nach R0-Resektion eine adjuvante Strahlentherapie nicht empfohlen (Empfehlungsgrad B).
- ▶ Im Stadium I, II wird nach R0-Resektion eine simultane adjuvante Chemoradiotherapie nicht empfohlen (Empfehlungsgrad B).

### 7.2.5 Definitive Radiotherapie im Stadium I/II und T3N1M0 (IIIA)

#### 7.2.5.1 Standardverfahren

##### 7.2.5.1.1 Indikation/Patientenselektion

Chirurgie und Strahlentherapie sind bisher im Stadium I/II nur durch nicht aussagekräftige Phase-II-Studien verglichen worden [464]. Die Strahlentherapie ist die effektivste Therapie des NSCLC im Stadium I/II bei „funktionell“ inoperablen Patienten. Die Be-

zeichnung „funktionell“ inoperable Patienten umfasst sowohl Patienten, die aufgrund ihrer Lungenfunktionseinschränkung wie auch aufgrund von bestehender Komorbidität oder Alter einem radikalen thoraxchirurgischen Eingriff nicht zugänglich sind.

In einer systematischen Review und einer Cochrane-Analyse wurde der Einfluss einer definitiven Strahlentherapie auf Tumoransprechen, rezidivfreie Überlebenszeit und Gesamtüberlebenszeit evaluiert. Darüber hinaus wurde in verschiedenen nicht randomisierten Phase-II-Studien die Durchführbarkeit und Effektivität einer konformalen stereotaktisch oder bildgeführten hypofraktionierten Strahlentherapie bei inoperablen Patienten im Stadium I geprüft [521] (Evidenztab. 7.2.5.1.1).

#### 7.2.5.1.2 Effektivität

Eine strukturierte Literaturrecherche ermittelte 21 Publikationen mit insgesamt über 1800 Patienten, die bei medizinischer Inoperabilität im Stadium I/(II) primär bestrahlt wurden. Das mediane Überleben betrug > 30 Monate und das 5-Jahres-Überleben bis 30%. Dosen über 65 Gy zeigten eine bessere lokale Effektivität, wobei Lokalrezidive weiterhin im Vordergrund standen [522]. Mit der konventionell fraktionierten Strahlentherapie bis 60–70 Gy werden lokale Tumorkontrollraten um 50% im Stadium I erzielt (Evidenzgrad 3a). Hingegen werden mit der stereotaktischen oder bildgeführten, hypofraktionierten Strahlentherapie im Stadium I bei deutlich höherer biologisch effektiver Dosis lokale Tumorkontrollraten von 70–100% erzielt. Mit diesen letzteren Verfahren der Präzisionsstrahlentherapie werden sehr hohe biologisch wirksame Dosen auf den Tumor und einen kleinen, den Tumor umgebenden Sicherheitssaum appliziert. Die Einzeldosen betragen typischerweise > 10 Gy bei fraktionierter Bestrahlung oder mindestens 25 Gy bei Einzeitbestrahlung. Damit sind die erzielbaren lokalen Tumorkontrollraten sehr gut.

Auch das Ergebnis der CHART-Studie zeigt, dass mit einer Intensivierung der Strahlentherapie im Stadium I/II, dort mit einer hyperfraktionierten akzelerierten Bestrahlung bis 54 Gy in 36 Fraktionen über 12 Tage, im Vergleich zu einer konventionellen Bestrahlung mit 60 Gy in 30 Fraktionen über 42 Tage beobachtet eine Verbesserung der Überlebenszeit erzielt werden kann [521] (Evidenztab. 7.2.5.1.1).

#### 7.2.5.1.3 Morbidität

Komorbidität als prognosebestimmender Faktor wurde in den durchgeführten Studien bislang kaum erfasst. Allerdings zeigte sich eine deutliche Korrelation zwischen Allgemeinzustand und Überlebenszeit mit einer medianen Überlebenszeit von 23–24 Monaten bei Patienten mit ECOG 0,1 oder Karnofsky über 90% (s. **Tab. 4**) versus 6–13 Monaten bei Patienten mit ECOG  $\geq$  2 oder Karnofsky  $\leq$  80% [521] (Evidenztab. 7.2.5.1.1).

#### 7.2.5.1.4 Dosis und Fraktionierung

Obwohl sowohl Dosis wie auch Fraktionierung einen Einfluss auf die Prognose zu haben scheinen, liegen wenig randomisierte Daten zur Prüfung der Dosis vor. Nachdem die hyperfraktionierte, akzelerierte Strahlentherapie sich einer konventionell fraktionierten Strahlentherapie in Bezug auf Verlängerung der Überlebenszeit als überlegen gezeigt hat, ist diese Form der Strahlentherapie zu präferieren. Ansonsten wurden die besten Ergebnisse bei konventioneller Dosierung mit Dosen von 60 Gy oder mehr beobachtet [521] (Evidenzgrad 3a).

#### 7.2.5.1.5 Strahlentherapie des Mediastinums

Im Stadium I und II gibt es keine Evidenz, dass durch eine elektive Mediastinalbestrahlung die Prognose verbessert werden kann [521]. Wird auf die Mediastinalbestrahlung, wie auch in der CHART-Studie durchgeführt, verzichtet, sollte ein Mediastinalbefall mit sehr sensitiven Methoden (FDG-PET oder Mediastinoskopie oder EBUS; vgl. Kapitel 5. Diagnostik) ausgeschlossen werden.

#### 7.2.5.2 Stereotaktische Radiotherapie

In mehreren kleineren, prospektiven, nicht randomisierten Studien wurde eine hochkonformale Strahlentherapie unter Verwendung multipler Einstrahlrichtungen bei Patienten im Stadium I untersucht. Dabei wurde die Präzision durch eine stereotaktische oder bildbasierte Patientennavigation, teilweise mit Atemtriggerung sichergestellt. Aufgrund des auf den Primärtumor beschränkten Zielvolumens ist ein bildgebender (PET) und ggf. mediastinoskopischer Ausschluss eines Lymphknotenbefalls zu erwägen.

Untersuchte Fraktionierungsschemata sind:  $3 \times 20$  Gy verschrieben auf die das Zielvolumen umschließende 80% Isodosenfläche [523],  $3 \times 12,5$  Gy auf die das Zielvolumen umschließende 60–65% Isodose [524, 525] oder  $1 \times 26$  Gy dosiert auf das Isozentrum [526]. Die Toxizitätsrate dieses Verfahrens war gering [526–529]. Die erreichten Tumorkontrollraten liegen zuverlässig oberhalb von 80%. Die Überlebensraten werden im Wesentlichen durch die Komorbidität bestimmt. In der bisher größten Serie mit ausreichender Nachbeobachtung (retrospektive Review von 257 multizentrisch behandelten Patienten im Stadium I) betrug die Rate an lokaler Progression 8,4%, wenn eine biologisch effektive Dosis größer 100 Gy gegeben wurde. Das 5-Jahres-Überleben medizinisch operabler Patienten lag bei 70% [530] (Evidenztab. 7.2.5.1.1) (Evidenzgrad 3b).

#### 7.2.5.3 Zusammenfassung

Die perkutane Strahlentherapie des NSCLC ist die Therapie der Wahl bei Patienten im Stadium I und II, die aufgrund von pulmonaler Funktionseinschränkung oder anderen Begleiterkrankungen nicht für eine Operation in Betracht kommen. Dabei sollte die biologisch effektive Dosis höher als 60 Gy in konventioneller Fraktionierung sein. Die konventionelle Fraktionierung, die hyperfraktionierte Akzelerierung (CHART) und die Hypofraktionierung bei der stereotaktischen Strahlentherapie sind etablierte Fraktionierungsschemata. Die publizierten Daten zeigen eine hohe lokale Kontrolle (> 80%) speziell nach stereotaktischer Bestrahlung.

#### Empfehlungen

- ▶ Für Patienten im Stadium I/II, die aufgrund ihrer eingeschränkten Lungenfunktion oder Komorbidität nicht operabel sind, wird eine definitive, lungenparenchym sparende Strahlentherapie empfohlen (Empfehlungsgrad C).
- ▶ Inoperable Patienten im Stadium I/II sollten mit konventioneller Fraktionierung eine Gesamtdosis von > 60 Gy erhalten oder nach dem CHART Regime (hyperfraktionierte, akzelerierte Radiotherapie) behandelt werden (Empfehlungsgrad B).
- ▶ Eine zusätzliche Bestrahlung des Mediastinums im klinischen Stadium I/II ist nicht notwendig (Empfehlungsgrad D).
- ▶ Bei inoperablen Patienten im Stadium T1–3N0 sollte die Indikation für eine adäquat dosierte stereotaktische Strahlentherapie geprüft werden (Empfehlungsgrad C).

## 7.2.6 Zusammenfassende Empfehlungen zur Therapie im Stadium I/II und T3N1M0 (IIIA)

### Empfehlungen

- ▶ Bei adäquater Lungenfunktion und fehlenden Kontraindikationen wird im Stadium I/II eine radikale Resektion empfohlen (Empfehlungsgrad A).
- ▶ Im Stadium I/II ist bei ausreichender kardiopulmonaler Funktion die Lappenresektion der empfohlene Resektionstyp (Empfehlungsgrad A).
- ▶ Sollte eine Lappenresektion aufgrund von Komorbiditäten oder Lungenfunktionseinschränkung nicht möglich sein, wird eine parenchymsparende Resektion oder eine definitive Strahlentherapie empfohlen. Die Festlegung der Therapie bedarf der interdisziplinären Entscheidung unter Beteiligung von Entscheidungsträgern mit hinreichender Erfahrung (Empfehlungsgrad D).
- ▶ Primäres Therapieziel sollte die radikale Resektion mit einem ausreichend tumorfreien Resektionsrand sein (Empfehlungsgrad A).
- ▶ Bei allen operierten Patienten ist eine systematische Lymphknotendissektion erforderlich, um ein genaues Staging zu ermöglichen und um möglicherweise die Prognose zu verbessern (Empfehlungsgrad C).
- ▶ Manschettenresektionen werden für Patienten empfohlen, bei denen angesichts der Tumorausdehnung eine parenchymsparende Resektion möglich ist (Empfehlungsgrad D)
- ▶ Bei Lungenkarzinomen mit Brustwandinfiltration ist eine R0-Situation entscheidend. Bei einer Pleurainvasion ohne Rippeninfiltration ist eine extrapleurale Lyse erlaubt und bei tieferer Infiltration eine Vollwandresektion obligat (Empfehlungsgrad D).
- ▶ Bei Brustwandinfiltration kann trotz histologisch dokumentierter R0-Resektion aufgrund der Tumorlokalisation bzw. Nähe zum Resektionsrand eine postoperative Bestrahlung im Einzelfall erwogen werden (Empfehlungsgrad D).
- ▶ Bei R1-Resektion sollte, wenn möglich, die Nachresektion erfolgen. Ist eine Nachresektion nicht möglich, wird die voll-dosierte Nachbestrahlung des OP-Bettes (etwa 60 Gy in 6 Wochen) empfohlen; Die Entscheidung zum bestmöglichen Vorgehen sollte interdisziplinär unter Beteiligung von Entscheidungsträgern mit hinreichender Erfahrung erfolgen (Empfehlungsgrad D).
- ▶ Im Stadium I zeigt die VATS-Lobektomie im Vergleich zur konventionellen offenen Lobektomie im Hinblick auf Morbidität und Letalität keinen Unterschied. Da weitere Vorteile der VATS-Lobektomie bisher nicht gesichert sind, wird derzeit nicht empfohlen, diese der konventionellen Lobektomie vorzuziehen (Empfehlungsgrad B).
- ▶ Im Stadium I führte eine präoperative Chemotherapie in randomisierten Studien bislang weder zu einer Verlängerung der rezidivfreien noch der Gesamtüberlebenszeit und wird deshalb außerhalb von Studien nicht empfohlen (Empfehlungsgrad B).
- ▶ Gleichermaßen war in randomisierten Studien für das Stadium II – allerdings bei nicht ausreichender Patientenzahl in diesem Stadium, um einen signifikanten Effekt nachzuweisen – weder eine Verlängerung der rezidivfreien noch der Gesamtüberlebenszeit für eine präoperative Chemotherapie nachzuweisen. Daher wird außerhalb von Studien keine Empfehlung ausgesprochen (Empfehlungsgrad B).
- ▶ Nach R0-Resektion und systematischer Lymphknotendissektion sollten Patienten im Stadium II bzw. IIIA<sub>1</sub>/IIIA<sub>2</sub> (vgl. 7.4.1) in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0/1) eine adjuvante Chemotherapie erhalten (Empfehlungsgrad A).
- ▶ Im Stadium IB wird eine individuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der Komorbidität, des Alters und der kardiopulmonalen Funktion empfohlen (Empfehlungsgrad D).
- ▶ Die adjuvante Chemotherapie sollte nach Abschluss der Wundheilung innerhalb von 60 Tagen nach der Resektion beginnen (Empfehlungsgrad D).
- ▶ In der adjuvanten Chemotherapie wird die Gabe einer cisplatinhaltigen Kombination über 4 Zyklen empfohlen (Empfehlungsgrad A). In der Mehrzahl der positiven Studien wurde eine Kombination mit Vinorelbin verwendet.
- ▶ Bei Patienten mit bedeutsamer Komorbidität aufgrund der vorangegangenen Resektion oder vorbestehender Erkrankungen wird empfohlen, die adjuvante Chemotherapie in einer interdisziplinären Behandlungsgruppe mit entsprechender Erfahrung in der Durchführung von multimodalen Therapien durchführen zu lassen (Empfehlungsgrad D).
- ▶ Im Stadium I/II wird nach R0-Resektion eine adjuvante Strahlentherapie nicht empfohlen (Empfehlungsgrad B).
- ▶ Im Stadium I/II wird nach R0-Resektion eine simultane adjuvante Chemoradiotherapie nicht empfohlen (Empfehlungsgrad B).
- ▶ Für Patienten im Stadium I/II, die aufgrund ihrer eingeschränkten Lungenfunktion oder Komorbidität nicht operabel sind, wird eine definitive, lungenparenchymsparende Strahlentherapie empfohlen (Empfehlungsgrad C).
- ▶ Inoperable Patienten im Stadium I/II sollten mit konventioneller Fraktionierung eine Gesamtdosis von > 60 Gy erhalten oder nach dem CHART-Regime (hyperfraktionierte akzelerierte Radiotherapie) behandelt werden (Empfehlungsgrad B).
- ▶ Eine zusätzliche Bestrahlung des Mediastinums im klinischen Stadium I/II ist nicht notwendig (Empfehlungsgrad D).
- ▶ Bei inoperablen Patienten im Stadium T1 – 3N0 sollte die Indikation für eine adäquat dosierte stereotaktische Strahlentherapie geprüft werden (Empfehlungsgrad C).

## 7.2.7 Algorithmus Stadium I/II und T3N1M0

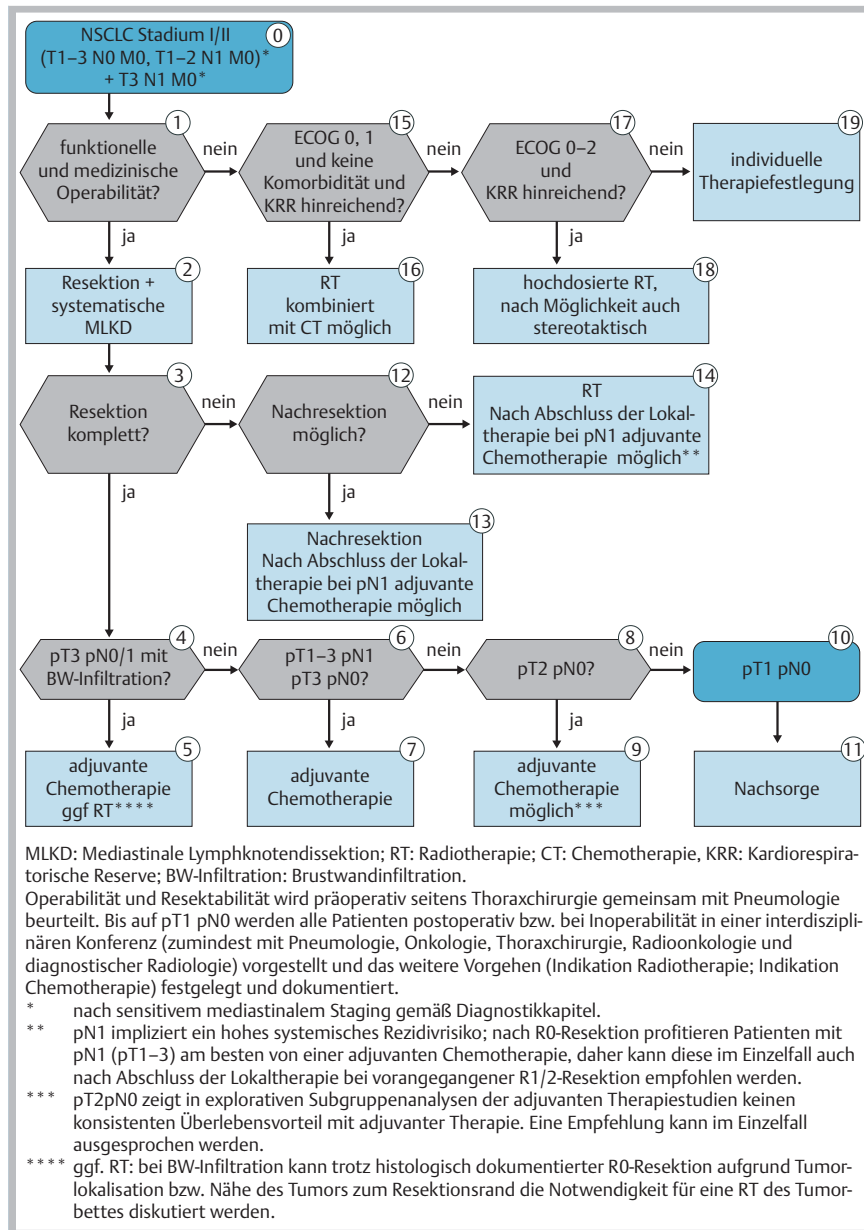


Abb. 8 Algorithmus zur Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms im Stadium I/II und T3N1M0.

## 7.3. Pancoast-Tumor

## 7.3.1 Therapiekonzept

## 7.3.1.1 Einleitung

Als Pancoast-Tumoren werden apikale Lungenkarzinome (T3 bzw. T4) mit Pancoast-Syndrom (z. B. Infiltration von Plexus brachialis, Ganglion stellatum, Rippen, Wirbelkörper) bezeichnet, die im Lungenapex entstehen. Sie infiltrieren häufig die obere Thoraxwand mit Rippen und Wirbelkörpern. Ein Wachstum in den Plexus brachialis, das Ganglion stellatum und die subklavikulären Gefäße ist ebenfalls häufig. Je nach den infiltrierten Strukturen können Armschmerzen, Armparese, Horner-Syndrom (23% der Patienten) oder Armvenenthrombosen das klinische Leitbild sein. Pancoast-Tumoren stellen eine prognostisch eigenständige klinische Entität dar, die aber dennoch in sich eine große klinische Heterogenität aufweist. Die entscheidenden Faktoren dafür sind hierbei die unterschiedlichen Tumorstadien (IIB, IIIA, IIIB), wobei dem mediastinalen Lymphknotenbefall eine dominante prognostische Bedeutung zukommt. Aufgrund der Seltenheit

dieses Krankheitsbildes gibt es bislang keine prospektiv-randomisierten, klinischen Untersuchungen. Vor diesem Hintergrund kommt den einerseits monozentrischen Daten aus großen interdisziplinären Arbeitsgruppen bzw. den ersten multizentrischen Phase-II-Untersuchungen aus Nordamerika (Southwest Oncology Group Trial 9416) [531] die entscheidende therapeutische Relevanz zu (Evidenzgrad 2b).

Trotz der ungünstigen Krankheitslokalisation im Sulcus superior (Infiltration von: Plexus cervicalis und/oder brachialis, Brustwand, Wirbelkörper, Rückenmark) ist die komplette Resektion des Tumors (R0: mikroskopisch freie Resektatränder) von entscheidender Bedeutung für die langfristige Prognose bei fehlendem Lymphknotenbefall. Eine präoperative Radiotherapie kann als Induktionsbehandlung die lokale Kontrolle durch Optimierung der kompletten Resektabilität weiter verbessern. Aktuell hat die simultane Radiochemotherapie als Induktionsbehandlung nach den Daten der multizentrischen Nordamerikanischen Intergroup-Phase-II-Studie 9416 [531] (Evidenzgrad 2b) zu einer



deutlichen Verbesserung der lokalen Kontrollrate und des Langzeitüberlebens geführt. Die R0/R1-Resektionsrate betrug 92% mit 28% pCR. Das mediane Überleben war nach 2 Jahren nicht erreicht mit Ausbildung eines stabilen Plateaus. Diese günstigen Daten sind mittlerweile in kleineren Kollektiven in Europa [532] und Japan [533] bestätigt worden (Evidenzgrad 3a). Das histopathologische Ansprechen (pathologische CR) nach bimodaler Behandlung ist bei dieser Entität typischerweise deutlich günstiger als bildgebend im CT vermutet.

Typischerweise werden präoperative Strahlentherapiedosierungen zwischen 30 und 50 Gy eingesetzt. Die bisher publizierten Daten umfassen einerseits konventionelle Fraktionierungsschemata mit 1,8 bzw. 2 Gy pro die bis präferenziell 40 bis 50 Gy. Andererseits sind dosisdichte Radiotherapieschemata mit hyperfraktioniert akzelerierter Therapie (zweimal-tägliche Dosierung von 1,5 Gy) mit durchaus günstiger Toxizität/Effektivität berichtet worden [532].

Die eingesetzten Chemotherapieprotokolle umfassen die typische Chemotherapiekombination aus Cisplatin und Etoposid. Mitomycinhaltige Protokolle sind aufgrund berichteter perioperativer Toxizitätsdaten nicht präferentiell einzusetzen [534]. Erste Daten zu neuen Chemotherapiekombinationen (z.B. Cisplatin und Taxol-Induktion/Cisplatin und Vinorelbin simultan) sind publiziert. Ein optimales Behandlungsschema kann aus diesen Daten nicht definiert werden. Präferenziell sollte aber Cisplatin der Kombinationspartner durch die günstigeren simultanen Daten mit der Strahlentherapie sein. Carboplatinbasierte Daten sind darüber hinaus für Pancoast-Tumoren bisher nicht publiziert worden.

Nach den Daten des Southwest Oncology Group Trials 9416 stellt die simultane Radiochemotherapie präoperativ den neuen Goldstandard in der multimodalen Behandlung der Pancoast-Tumoren dar [531]. Dies gilt gleichermaßen für bid- (zwei Fraktionen pro Tag im Abstand von >6 Stunden) wie qd- (eine Fraktion pro Tag) Schemata. Gewisser Vorteil einer bid gegebenen Radiotherapie in diesem Zusammenhang sind die rasche Durchführbarkeit der Behandlung innerhalb von ca. drei Wochen und damit kurze Zeitintervalle bis zur definitiven Operation [532]. In einigen Studien wurden auch sequenzielle Ansätze (Chemotherapie gefolgt von simultaner Radio-/Chemotherapie) verfolgt.

### 7.3.1.2 Effektivität

In diese Empfehlungen wurden zwei retrospektive sowie die o.g. prospektive Studie eingeschlossen. Eine Übersichtsarbeit stellt die neoadjuvante Radiochemotherapie plus anschließender Resektion der dem früheren Standard entsprechenden neoadjuvanten Radiatio plus anschließender Resektion gegenüber [531]. Eine andere Übersichtsarbeit beleuchtet lediglich den früheren Standard, die neoadjuvante Radiatio mit anschließender Resektion [535]. Die erste Übersichtsarbeit fasst 8 retrospektive Studien zusammen (n = 778) [536]. Die durchschnittliche 5-Jahres-Überlebensrate nach neoadjuvanter Radiochemotherapie plus anschließender Resektion betrug 33% im Vergleich zu 27% nach neoadjuvanter Radiotherapie plus anschließender Resektion ohne Chemotherapie (Evidenzgrad 3b). In diese Übersichtsarbeit gehen lediglich zwei Arbeiten mit neoadjuvanter Radiochemotherapie plus anschließender Resektion ein (Evidenztab. 7.3.1). Die eingeschlossenen Studien sind aufgrund unterschiedlicher Anteile an R1- und R2-Resektionen nicht gut miteinander vergleichbar.

Die zweite Übersichtsarbeit schließt 17 retrospektive Studien zur Therapie des Pancoast-Tumors ein (Evidenzgrad 3b) (n = 712) [535]. Sie vergleicht die Verläufe nach neoadjuvanter Strahlentherapie plus anschließender Resektion mit den Verläufen nach Strahlentherapie alleine ohne Resektion. Die durchschnittliche 5-Jahres-Überlebensrate ist nach neoadjuvanter Strahlentherapie plus Resektion wesentlich höher als nach Strahlentherapie alleine (30% vs. 5%) (Evidenzgrad 3b).

Die dritte Arbeit ist eine prospektive Studie der Southwest Oncology Group [531]. In ihr wurden 88 Patienten mit neoadjuvanter Radiochemotherapie plus Resektion und postoperativer Chemotherapie behandelt. Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug insgesamt 44% und bei R0-Resektionen sogar 54%. Dies sind im Vergleich zu den Ergebnissen der anderen o.g. Arbeiten die besten Überlebensdaten (Evidenzgrad 2b). Der häufigste Metastasierungsart war zerebral, sodass in dieser Arbeit diskutiert wird, zusätzlich nach Resektion eine Ganzhirnbestrahlung vorzunehmen. Fernmetastasen waren mit 52% die häufigste Ursache für einen Krankheitsrückfall.

### 7.3.1.3 Morbidität/Letalität

In den beiden oben genannten Übersichtsarbeiten wird nicht auf die Morbidität und die perioperative Letalität eingegangen. In der prospektiven Studie der Southwest Oncology Group [531] bestand eine perioperative Morbidität von 52,9% nach der neoadjuvanten Radiochemotherapie und anschließender Tumorresektion. Diese erhöhte Morbidität wird auf die aggressive Vorbehandlung und auch auf die baldige postoperative Chemotherapie zurückgeführt [531]. Die perioperative Letalität betrug 2,3% und ist damit mit der Letalität nach Standard-Lungenresektion vergleichbar (siehe Kap. 7.2.1.2.2) (Evidenzgrad 2b).

### 7.3.1.4 Zusammenfassung

Der Vergleich von neoadjuvanter Radiochemotherapie plus Resektion mit der früheren Standardtherapie der neoadjuvanten Strahlentherapie plus Resektion ohne Chemotherapie zeigt eindeutig bessere Überlebensverläufe bei zusätzlicher Chemotherapie. Eine Weiterführung dieses Therapieschemas wurde in der Studie der Southwest Oncology Group vorgenommen und zusätzlich eine postoperative Chemotherapie verabreicht. Damit wurden die bisher besten 5-Jahres-Überlebensraten in der Geschichte der Pancoast-Tumor-Therapie erzielt. In dieser letzteren

## Empfehlungen

- ▶ Bei Pancoast-Tumoren im Stadium II – IIIB wird eine neoadjuvante Radiochemotherapie mit anschließender Resektion empfohlen. Bei Kontraindikationen zur Chemotherapie sollte eine neoadjuvante Strahlentherapie mit anschließender Resektion erfolgen. Bei einer R0-Resektion ist nach aktueller Datenlage keine postoperative Chemotherapie oder Ganzhirnbestrahlung erforderlich, kann aber im individuellen Fall zur Anwendung kommen. Die Entscheidung zum bestmöglichen Vorgehen sollte interdisziplinär unter Beteiligung von Entscheidungsträgern mit hinreichender Erfahrung erfolgen (Empfehlungsgrad C).
- ▶ Patienten mit technischer oder funktioneller Inoperabilität sollten eine definitive Radio-/Chemotherapie erhalten. Die Entscheidung zum bestmöglichen Vorgehen sollte interdisziplinär unter Beteiligung von Entscheidungsträgern (Thoraxchirurgie, Radioonkologie, Pneumologie) mit hinreichender Erfahrung erfolgen (Empfehlungsgrad D).

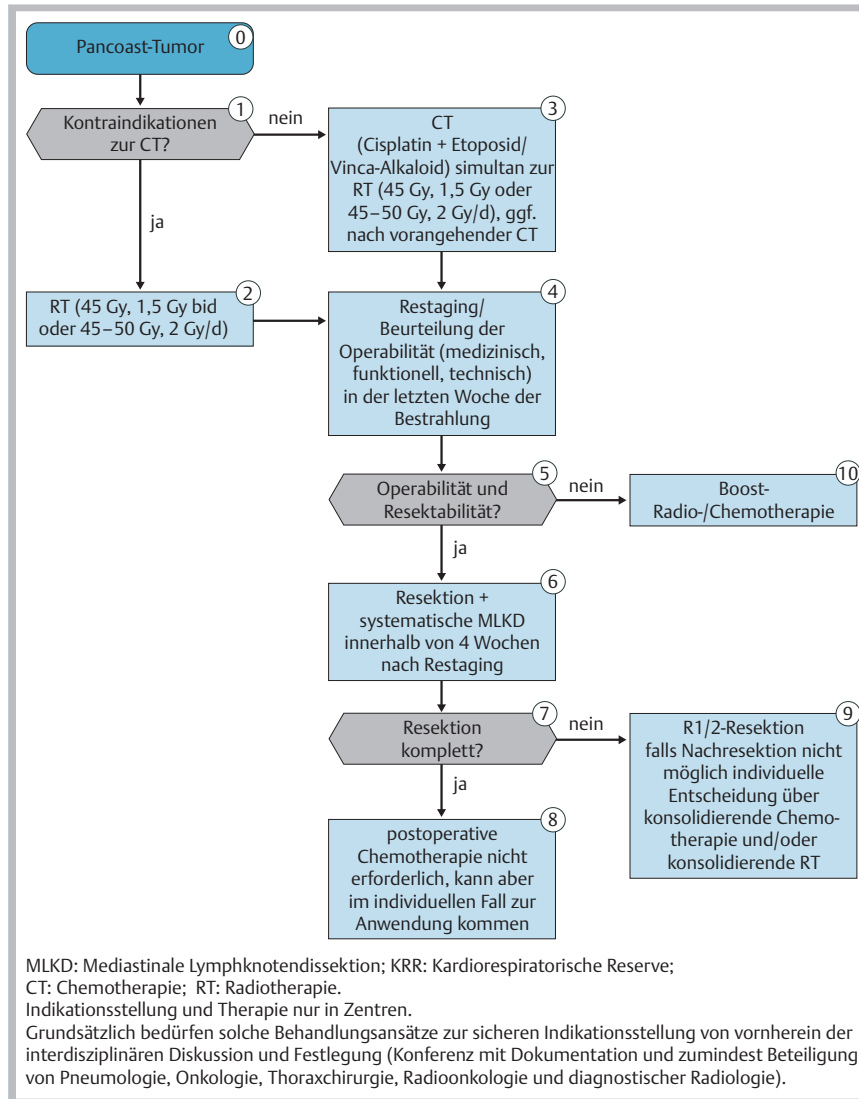
Studie wurden gehäuft zerebrale Metastasen im Verlauf beobachtet, sodass diskutiert wird, eine adjuvante Ganzhirnbestrahlung nach Resektion des Lungentumors vorzunehmen. Hierzu existieren jedoch keine prospektiven Studien. Auch zu der postoperativen Chemotherapie, welche in der Studie der Southwest Oncology Group vorgenommen wurde, gibt es noch keine randomisierten Studien, die auch angesichts der Seltenheit des Krankheitsbildes nur schwierig zu realisieren wären (Evidenztab. 7.3.1).

### 7.3.1.5 Empfehlungen für die künftige Therapieentwicklung

Bisher ist noch nicht evident, ob bei einer R0-Resektion eine zusätzliche postoperative Chemotherapie oder Ganzhirnbestrahlung empfohlen werden soll. Daher sollte die Effektivität dieser beiden Therapieelemente in künftigen Studien untersucht werden.

### 7.3.2 Algorithmus Pancoast-Tumor

#### ● Abb. 9



**Abb. 9** Algorithmus zur Therapie des Pancoast-Tumors.

## 7.4 Stadium III (T1 – 3N2/T1 – 3N3/T4N0 – 3)

### 7.4.1 Heterogenität der Subgruppen im Stadium III – Implikationen für die Patientenselektion

Die ursprünglich von Mountain beschriebene und von der UICC übernommene Stadienunterteilung in IIIA und IIIB unterscheidet technisch resektable – jedoch prognostisch ungünstige – Tumorausbreitungen im Stadium IIIA von in der Regel technisch inoperablen Erkrankungsausdehnungen (Stadium IIIB). Die Weiterentwicklungen in Staging, Operationstechnik und multimodalen Ansätzen haben diese Unterscheidung bezüglich der Therapiewahl zunehmend unscharf werden lassen.

Andre hat anhand eines großen, multizentrischen, französischen Behandlungskollektivs vier prognostische Untergruppen im Stadium IIIA (N2) nach kompletter Operation mit mediastinaler Lymphadenektomie identifiziert [537]: mikroskopischer Befall eines einzigen Lymphknotenlevels (mL1), mikroskopischer Befall mehrerer Lymphknotenstationen (mL2), der präoperativ bereits nachgewiesene Befall einer einzigen Lymphknotenstation (cL1) und der bereits präoperativ bekannte Befall von mehreren Lymphknotenstationen (cL2). Die Prognose verschlechtert sich in der Reihenfolge der angegebenen Subgruppen sukzessive mit 5-Jahres-Überlebenszeit von 34% (mL1) bis zu nur 3% (cL2) (Evidenzgrad 2b). Innerhalb großer chirurgischer Serien befinden sich initial nur etwa zwischen 20 und 30% aller Patienten mit N2-Befall in der prognostisch günstigsten Subgruppe mL1. Dies macht bereits deutlich, welchen erheblichen Einfluss die Patientenselektion auf die Ergebnisse von Studien hat, selbst wenn nur Patienten mit einem N2-Status eingeschlossen werden. Die ungünstigen Langzeitergebnisse der resektablen Patienten mit manifstem mediastinalem Lymphknotenbefall nach alleiniger Operation haben zu einem verstärkten Einsatz multimodaler Therapieansätze für diese Patientensubgruppen geführt. Eine klinisch orientierende Klassifikation zur besseren Deskription der Heterogenität des N2-Status im Stadium IIIA ist von Robinson vorgeschlagen worden [337, 338]. Hier wird unterschieden zwischen IIIA<sub>1</sub> (mediastinale Lymphknotenmetastasen bei der postoperativen histologischen Aufarbeitung in einem Lymphknotenlevel), IIIA<sub>2</sub> (intraoperative Feststellung des Befalles eines Lymphknotenlevels), IIIA<sub>3</sub> (Befall einer oder mehrere Positionen, präoperativ festgestellt durch Mediastinoskopie, Feinnadelbiopsie oder PET) und IIIA<sub>4</sub> („bulky“ oder fixierte Lymphknoten). Robinson und Koautoren verstehen unter „bulky disease“ (IIIA<sub>4</sub>): mediastinale Lymphknoten > 2–3 cm mit extrakapsulärer Infiltration; Befall mehrerer N2-Lymphknotenpositionen; Gruppen multipler, positiver kleinerer (1 bis 2 cm) Lymphknoten [337, 338] (Evidenzgrad 2a). Während im Stadium IIIA<sub>1</sub>/IIIA<sub>2</sub> – wenn technisch durchführbar – die primäre Resektion und nachgehend adjuvante Behandlung erfolgen kann, ist das Stadium IIIA<sub>3</sub> Gegenstand der klinischen Forschung (adjuvante versus neoadjuvante Systemtherapie unter Einbindung der Operation; Radiotherapie versus Operation zur lokalen Kontrolle; Trimodalitätenbehandlung). Patienten im Stadium IIIA<sub>4</sub> werden in der Regel einem radioonkologischen Therapiekonzept zugeführt. Im Stadium IIIB kommt der Subgruppe T4N0/1 eine gesonderte Bedeutung zu [538–540]. Für diese Patientengruppe existieren günstige Langzeitdaten bei Einschluss operativer Therapieverfahren (Evidenztab. 7.4.1).

Daten zu weiteren prognostischen Faktoren sind bisher nur wenig berichtet worden. Es gibt Hinweise, dass im Stadium III sowohl der prätherapeutische Allgemeinzustand (0,1 vs 2), ein prätherapeutischer Gewichtsverlust, ein erhöhter präoperativer Lactatdehydrogenasewert, sowie die Größe des Primärtumors (> 5 cm) ungünstige Prognosefaktoren für eine multimodale Be-

handlung (mit oder ohne Einschluss von Operation) darstellen [539, 540]. Zu wenig berücksichtigt worden sind in den bisher publizierten Therapiestudien die in diesen Patientenkollektiven vorhandenen multiplen Komorbiditäten. Eine prospektive Aufarbeitung solcher Faktoren ist angesichts der zum Teil relativ toxischen Behandlungsprotokolle (z. B. mit Integration des Charlson-Scores) daher wünschenswert [541].

### Empfehlungen

- ▶ Die TNM-Stadienzusammenfassung in IIIA und IIIB unterscheidet technisch resektable – jedoch prognostisch ungünstige – Tumorausbreitungen im Stadium IIIA von in der Regel technisch inoperablen Erkrankungsausdehnungen (Stadium IIIB). Weiterentwicklungen in Staging, Operationstechnik und multimodalen Ansätzen haben die Grenzen dieser Einteilung für therapeutische Entscheidungen gezeigt. Eine optimale Behandlungswahl für den einzelnen Patienten erfordert vor Therapiebeginn die interdisziplinäre Diskussion und Festlegung (zumindest Beteiligung von Pneumologie, Onkologie, Thoraxchirurgie, Radioonkologie und diagnostischer Radiologie) (Empfehlungsgrad D).
- ▶ Die Unterscheidung von Subgruppen speziell im Stadium IIIA (N2) ist für Therapiewahl und Prognose von großer Bedeutung (Empfehlungsgrad B).

### 7.4.2 Multimodale Therapie unter Einschluss der Operation im Stadium IIIA [N2] und selektionierten Patienten im Stadium IIIB (T4N0/1)

Für den Einsatz der Operation im Stadium IIIA(N2) und bei selektionierten Patienten im Stadium IIIB ist die klare Abgrenzung von prognostischen Subgruppen gemäß des initial vorliegenden mediastinalen Lymphknotenbefalls von Bedeutung (vgl. 7.4.1).

#### 7.4.2.1 Primäre Operation und adjuvante Therapie im Stadium IIIA<sub>1</sub>/IIIA<sub>2</sub> und bei selektionierten Patienten im Stadium IIIB (T4N0/1)

Bei fehlenden Hinweisen auf einen mediastinalen Lymphknotenbefall (negatives CT, negative Mediastinoskopie, negatives PET) erfolgt primär die Operation. Wird dann intraoperativ makroskopisch oder mikroskopisch ein Befall mediastinaler Lymphknoten nachgewiesen (IIIA<sub>2</sub> oder IIIA<sub>1</sub> nach Robinson) erfolgt eine adjuvante Chemotherapie [498] (Evidenzgrad 1b).

Darüber hinaus sollte die Indikation für eine adjuvante mediastinale Radiotherapie im Nachgang zur Chemotherapie geprüft werden. In der retrospektiven Analyse einer Phase-III-Studie, in der die adjuvante Chemotherapie geprüft wurde, hatten Patienten im Stadium IIIA (N2), die zusätzlich eine mediastinale Radiotherapie erhalten hatten, eine höhere 5-Jahres-Überlebensrate (Evidenzgrad 3b). Aus den bisher publizierten Daten geht nicht hervor, wie eindeutig die Indikation für eine adjuvante mediastinale Radiotherapie beim minimalen mediastinalen Lymphknotenbefall (z. B. IIIA<sub>1</sub>/IIIA<sub>2</sub> mit Befall eines Lymphknotens) – unter der Voraussetzung einer umfassenden und systematischen mediastinalen Lymphknotendissektion – belegt ist.

Im Stadium IIIB (T4N0/1) ist die primäre Operation bzw. die Integration operativer Therapieverfahren bei medizinischer und funktioneller Operabilität in folgenden Fällen möglich: Karinabefall, minimaler Trachealbefall, minimaler Befall des rechten Atrium, Infiltration der V. cava oder der Pulmonalarterie, ipsilobäre Metastase im tumortragenden Lungenlappen [542–547]. Eine

adjuvante Chemotherapie ist aufgrund des individuell hohen systemischen Rezidivrisikos möglich; aufgrund der fehlenden Daten ist hierfür kein Evidenz- bzw. Empfehlungsgrad anzugeben. Es sei auch darauf hingewiesen, dass bei dieser Subgruppe von Patienten häufig komplexe Eingriffe notwendig werden (eg. Pneumonektomien oder erweiterte Pneumonektomien), sodass postoperative Chemotherapien prinzipiell nicht unproblematisch sind. In Zukunft wird die Testung von Induktionsprotokollen gerade auch bei diesen Patientensubgruppen bedeutsam sein.

#### 7.4.2.1.1 Adjuvante Chemotherapie

Nach den Daten der aktuell vorliegenden Studien und nach der Metaanalyse, die auf individuellen Patientendaten beruht, wird nach kompletter Resektion im Stadium IIIA(N2) eine Kombinationschemotherapie auf der Basis von Cisplatin mit präferenziell vier Chemotherapiezyklen – und einer kumulativen Gesamtdosis von mindestens 250 mg/m<sup>2</sup> Cisplatin – empfohlen [498] (Evidenzgrad 1b). Die am besten gesicherte Datenlage in der adjuvanten Behandlung ist für die Kombination mit Vinorelbin gegeben, da in den adjuvanten Therapiestudien Vinorelbin neben Etoposid als Kombinationspartner von Cisplatin am häufigsten eingesetzt wurde. Es gibt bisher keine randomisierten Studien bzw. Evidenz für den Einsatz von carboplatinbasierten Chemotherapieprotokollen. Bei fehlender Möglichkeit der Gabe von Cisplatin aufgrund von signifikanten Komorbiditäten oder Toxizitäten war allerdings in allen Studien der primäre Einsatz bzw. Wechsel auf carboplatinbasierte Protokolle in diesen Situationen durchaus erlaubt [498]. Voraussetzung für den Einsatz einer adjuvanten Chemotherapie sind neben der ausreichenden Patientencompliance ein guter Allgemeinzustand, fehlende internistische Kontraindikationen und fehlende relevante Komorbiditäten [498] (Evidenztab. 7.2.3.2). Für Patienten, bei denen ein Stadium IIIB (T4N0/1) komplett reseziert worden ist, gibt es keine klare Evidenzlage zur Indikation einer adjuvanten Chemotherapie. Aufgrund des hohen systemischen Rezidivrisikos erscheint aber die (perioperative) Gabe einer systemisch wirksamen Therapie im onkologischen Gesamtbehandlungskonzept durchaus als eine mögliche, sinnvolle Therapieoption.

#### 7.4.2.1.2 Adjuvante Radiotherapie

##### 7.4.2.1.2.1 Indikation/Patientenselektion

Eine postoperative Bestrahlung im Stadium IIIA(N2) führt zu einer signifikanten Reduktion lokoregionärer Rezidive.

##### 7.4.2.1.2.2 Effektivität und Morbidität

Eine Metaanalyse – allerdings unter Einschluss von Studien mit aus heutiger Sicht inadäquater Technik und Dosierung der Radiotherapie – hatte in der Gesamtheit der Stadien I–III einen Überlebensnachteil aufgrund nicht tumorbedingter, speziell kardialer Mortalität gezeigt [548]. Dieser Nachteil war in der Untergruppe IIIA nicht vorhanden. Eine aktuelle Analyse der SEER-Initiative, also eine sogenannte „Outcome Research“ mit 7465 zwischen 1988–2002 behandelten Patienten, ergab einen signifikanten Vorteil für die postoperative Bestrahlung im Stadium N2 bei nicht erhöhter Begleitmortalität [549] (Evidenzgrad 2a). Eine deskriptive Analyse der randomisierten ANITA-Studie, in der eine zentrumsbezogene Entscheidung für oder gegen eine postoperative Bestrahlung bei N2-Befall bestand, ergibt ebenfalls einen Überlebensvorteil für die postoperativ bestrahlten Patienten (Evidenzgrad 3b). Eine nordamerikanische randomisierte Studie im operierten Stadium IIIA(N2), die eine alleinige postoperative Bestrahlung mit einer simultanen, platinbasierten Radiochemo-

therapie verglich, ergab keinen Unterschied zwischen den Studienarmen, jedoch ein 5-Jahres-Überleben von 35%. In dieser Studie wurde postoperativ die Radiotherapie simultan zur Chemotherapie eingesetzt [465]. Dieses Vorgehen wird nicht empfohlen (Evidenztab. 7.4.2.1.2.2).

#### 7.4.2.1.3 Zusammenfassung

Eine adjuvante Chemotherapie wird im Stadium IIIA mit inzidentellem N2-Status (III<sub>A1</sub> bzw. III<sub>A2</sub>) empfohlen. Für Patienten mit mediastinalem Lymphknotenbefall im Stadium III<sub>A1</sub> bzw. III<sub>A2</sub> sollte zusätzlich zur adjuvanten Chemotherapie die Indikation für eine postoperative Mediastinalbestrahlung geprüft werden. Die Bestrahlung sollte etwa 4 Wochen nach Abschluss der adjuvanten Chemotherapie beginnen und eine Dosis von 50–60 Gy nach CT-gestützter 3-dimensionaler Bestrahlungsplanung umfassen. Komorbiditäten müssen bei diesem Vorschlag ausreichend berücksichtigt werden.

Im Stadium IIIB (T4N0/1) ist die primäre Operation bei medizinischer und funktioneller Operabilität in folgenden Fällen möglich: Karinabefall, minimaler Trachealbefall, minimaler Befall des rechten Atrium, Infiltration der V. cava oder der Pulmonalarterie, ipsilobäre Metastase im tumortragenden Lungenlappen.

#### 7.4.2.2 Multimodale Therapie unter Integration der Operation im Stadium IIIA<sub>3</sub>

Bei Patienten mit prätherapeutisch (histologisch/zytologisch) nachgewiesenem N2-Status wurde in mehreren randomisierten Studien der Stellenwert der Lokaltherapie in Form der Operation gegenüber der Radiotherapie – entweder als alleinige Therapieform oder nach induktiver Chemotherapie bzw. Radio-/Chemotherapie – verglichen [464, 550]. In 3 der 7 randomisierten Studien wurden Strahlentherapie bzw. Operation nach einer neoadjuvanten Chemotherapie eingesetzt [519, 551, 552], in zwei Studien wurde die alleinige Strahlentherapie mit der Operation nach neoadjuvanter Chemotherapie verglichen [553, 554], in einer Studie wurde eine definitive Radiochemotherapie mit einer neoadjuvanten Radiochemotherapie und Operation [554], und in zwei Studien wurde die Strahlentherapie mit der Operation alleine oder der Operation + Strahlentherapie verglichen [555, 556]. Eine abschließende Bewertung im Hinblick auf die Überlegenheit eines lokaltherapeutischen Verfahrens im Stadium IIIA<sub>3</sub> kann derzeit nicht getroffen werden. Die Limitation der Ergebnisse wird an zwei randomisierten Studien deutlich.

In der Intergroup-Studie (INT 0139) wurden Patienten mit prätherapeutisch nachgewiesenem N2-Status (T1–3 N2 M0) randomisiert auf eine Behandlung mit einer definitiven simultanen Chemo-/Radiotherapie (def. CT/RT) versus simultane Chemo-/Radiotherapie gefolgt von Operation (RT/CT-OP). Die bisherige Analyse der Studie zeigt keinen Unterschied im Gesamtüberleben, jedoch eine signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens für den Arm mit Operation. Zudem wird deutlich, dass in dieser Studie nach einer Pneumonektomie (26% der operierten Patienten) die Letalität bei 22% lag, im Vergleich zu 1% nach einer Lobektomie. Eine komplette Resektion wurde bei 71% der Operierten erreicht [554, 557].

In der EORTC-Studie 08941 wurden Patienten mit prätherapeutisch nachgewiesenem N2-Status (T1–3 N2 M0) sowie primär inoperabler Tumorausdehnung und fehlender Erkrankungsprogression nach stattgehabter Chemotherapie randomisiert auf eine nachgehende Operation oder Radiotherapie. Einschlusskriterium in die Studie war eine primär nicht resektable N2-Erkrankung. Inoperabilität als Kriterium zum Studieneinschluss sollte

von einem erfahrenen Thoraxchirurgen konstatiert werden. Erst gegen Ende der Studie, im Jahre 2000, wurden im Protokoll zusätzliche Kriterien der Inoperabilität implementiert (N2-Befall bei Nicht-Plattenepithelkarzinom; im Falle eines Plattenepithelkarzinoms N2-Befall oberhalb Level 4 rechts bzw. oberhalb Level 5/6 links). Insgesamt wurden 582 Patienten in 41 Zentren im Zeitraum von 1994 bis 2002 in die Studie aufgenommen und 332 (57%) dann randomisiert. Im operativen Therapiearm erfolgte bei 72/154 (47%) eine Pneumonektomie, und die Rate der explorativen Thorakotomie lag bei 14%; eine komplette Resektion war bei 50% der Operierten möglich. Die perioperative Letalität lag bei 4% (nach Pneumonektomie 7%). Weder für das progressionsfreie Überleben noch das Gesamtüberleben zeigte sich ein Unterschied zwischen den Therapiearmen [519].

Die EORTC-Studie lässt offen, wie das Einschlusskriterium „primäre Inoperabilität“ definiert wurde. Angesichts von 41 beteiligten Zentren zur Rekrutierung von 582 Patienten in einem Zeitraum von 8 Jahren ist nicht erkennbar, wie ein einheitlicher Standard („Entscheidung durch erfahrenen Thoraxchirurgen“) gegeben war. Nur 50% der Operierten erhielten eine komplette Resektion und 47% wurden pneumonektomiert; knapp ein Sechstel der Patienten wurde explorativ thorakotomiert. Allein diese Tatsache gibt Anlass zum Zweifel an dem Maß der in der Studie vorhandenen thoraxchirurgischen Expertise. Möglicherweise war aber auch eine große Zahl von Patienten mit ausgehnter N2-Erkrankung (IIIA<sub>4</sub>) eingeschlossen. Demgegenüber wurde in der Intergroup-Studie eine komplette Resektion bei 71% der Operierten erreicht, und eine Pneumonektomie war lediglich bei 26% erforderlich. Diese Zahlen lassen vermuten, dass über die Selektionskriterien der Intergroup-Studie ein „anderes Patientenkollektiv“ rekrutiert wurde als in der EORTC-Studie; zumindest wurde mit einer deutlich niedrigeren Rate an Pneumonektomien eine deutlich höhere Rate an kompletten Resektionen erreicht. Auch zeigte sich in der Intergroup-Studie für den Arm mit Operation ein signifikanter Vorteil im progressionsfreien Überleben; möglicherweise wäre dieser deutlicher, wenn die hohe Letalität nach Pneumonektomie hätte vermieden werden können. Diese (nach rechtsseitiger komplexer Pneumonektomie sogar 50%) macht wiederum deutlich, dass die Indikationsstellung und Durchführung solcher Therapieansätze an Zentren mit Expertise und hinreichendem Behandlungsvolumen gebunden sein sollten, die zugleich auch die Patienten postoperativ kontrollieren. Die Daten beider Studien legen nahe, dass Patienten im Stadium IIIA<sub>4</sub> (N2-multiple Stationen; bulky disease) nicht von einem multimodalen Therapieansatz unter Integration der Operation profitieren. Für Patienten im Stadium IIIA<sub>3</sub> ist der Stellenwert der Operation im multimodalen Therapiekontext offen.

#### 7.4.2.2.1 Präoperative Chemotherapie

Drei prospektiv randomisierte Studien und eine Vielzahl von prospektiven Phase-II-Studien haben die Effektivität einer Platinhaltigen Kombinationschemotherapie (zwischen zwei und vier Therapiezyklen) als Induktionsbehandlung vor einer definitiven Operation geprüft [558–560]. Die initial günstigen Befunde aus zwei kleinen, allerdings frühzeitig abgebrochenen prospektiv randomisierten klinischen Studien haben zu einem häufigen bzw. durchaus typischen Einsatz dieses Therapievorgehens bei Patienten auch außerhalb von klinischen Studien geführt [558,559]. Beide Studien sind vorzeitig abgebrochen worden und können aufgrund der strittigen Ergebnisse der alleinigen OP-Arme alleine noch nicht ein allgemein gültiges Standardvorgehen begründen. Die bisher größte klinische Studie unter Ein-

schluss von Patienten im Stadium I bis IIIA(N2) ergab keinen Vorteil für die Subgruppe im Stadium IIIA(N2) (etwa 50% aller Patienten) [485] (Evidenzgrad 1b). Auch für das Gesamtkollektiv ergab sich keine statistisch signifikante Verbesserung der Überlebenszeit durch eine präoperative – allerdings Mitomycinbasierte – Kombinationschemotherapie (Evidenztab. 7.4.2.2.1).

##### 7.4.2.2.1.1 Indikation/Patientenselektion

Berücksichtigt werden sollten bei einer möglichen Indikation zur präoperativen Chemotherapie die vorgeschlagenen Einteilungen unter 7.4.1. Demgemäß können Patienten im Stadium IIIA<sub>3</sub> – und nur im begründeten Ausnahmefall im Stadium IIIA<sub>4</sub> – behandelt werden. Die Patientenselektion sollte die individuell vorliegenden Komorbiditäten der Patienten mit einbeziehen (siehe individuelle Einschlusskriterien der publizierten Phase-II- bzw. Phase-III-Studien).

##### 7.4.2.2.1.2 Effektivität

Eine präoperative Chemotherapie im Stadium IIIA(N2) führt zu objektiven klinischen Remissionsraten zwischen 30% und 65% je nach Patientenselektion und eingesetztem Chemotherapieprotokoll. Ein mediastinales Downstaging findet sich nach alleiniger Chemotherapie nur zwischen 30 und 60%, wobei hier die initiale Patientenselektion und das Ausmaß des vor Therapiebeginn vorliegenden Lymphknotenbefalls ausschlaggebend sind. Die histopathologischen Komplettremissionen (pCR) liegen zwischen 4 und 13% [534,561,562].

Sowohl Patienten nach klinischem Ansprechen, speziell aber auch solche nach histopathologischem Ansprechen, haben eine signifikant verbesserte Langzeitprognose mit 5-Jahres-Überlebensraten im Bereich von 35 bis 50%. R0-Resektabilitätsraten zwischen 40% und 70% sind je nach behandeltem Patientenkollektiv zu erwarten.

Langzeitdaten einer einarmigen Phase-II-Studie zeigten eine unerwartet hohe Rate an loko-regionären Spätrezidiven (>60%) in einem Patientenkollektiv mit makroskopischem N2-Befall und nicht konsequenter Durchführung der im Protokoll initial vorgesehenen Nachbestrahlung [563]. In der großen EORTC-Studie zeigt bei primär nicht operablen Patienten mit pN2-Status ein Algorithmus aus Induktionschemotherapie mit nachgehender Randomisierung der nicht progredienten Patienten auf Operation versus Radiotherapie keinen Vorteil für den Operationsarm [519] (Evidenzgrad 1b). Die Limitationen dieser Studie wurden unter 7.4.2.2 aufgeführt.

Bisher sind nur wenige Daten mit alleiniger präoperativer Chemotherapie in selektionierten Stadien IIIB (T4 N0/1, TXN3) berichtet worden. Die Datenlage hierzu lässt momentan keine abschließende Beurteilung dieses therapeutischen Vorgehens zu. Ein Vergleich zum Standardvorgehen mit definitiver Chemotherapie kann deshalb nicht durchgeführt werden.

##### 7.4.2.2.1.3 Morbidität

Die behandlungsbedingte Mortalität liegt in den publizierten Serien in der Größenordnung von 5% (schwankt in Abhängigkeit von der Wahl des gewählten operativen Resektionsverfahrens: Lobektomie 2–4%, Pneumonektomie 5 bis 8%).

##### 7.4.2.2.1.4 Zusammenfassung

Eine alleinige präoperative Chemotherapie ist durchführbar und ergibt günstige klinische und histopathologische Ansprechraten. Ein signifikanter Überlebensvorteil ist momentan aufgrund der widersprüchlichen Daten der bisherigen randomisierten klini-

schen Studien für primär resektable/operable Patienten jedoch nicht abschließend gesichert.

Die Untergruppe der Patienten mit N2-Befall in einer solitären Lymphknotenposition stellt eine Sondergruppe dar, bei der auch die primäre Operation begründet ist [531].

Patienten im Stadium IIIA<sub>3</sub> sollten vorzugsweise im Rahmen von Studien zur weiteren Definition des Therapiealgorithmus behandelt werden. Außerhalb von Studien können Patienten im Stadium IIIA<sub>3</sub> mit technisch resektabler Tumorausdehnung mit einer Induktionschemotherapie behandelt werden. Nach stattgehabter R0-Resektion sollte dann eine mediastinale Radiotherapie erfolgen. Solche Behandlungsansätze bedürfen von vornherein der interdisziplinären Diskussion und Festlegung (Beteiligung von Pneumologie, Thoraxonkologie, Thoraxchirurgie und Radioonkologie). Letztlich sollte die Durchführung an Zentren mit entsprechender Erfahrung und hinreichendem Behandlungsvolumen gebunden sein.

#### 7.4.2.2.2 Präoperative Chemo-/Radiotherapie

Hierunter versteht man die Kombination von Chemotherapie und Radiotherapie präoperativ (im Sinne einer Induktionschemo-Strahlentherapie). Prinzipiell möglich sind hier sowohl frühe, initial simultane Applikationsformen als auch sequenzielle bzw. sequentielle gefolgt von simultaner Verabreichung. Vorwiegend wurden platinhaltige Chemotherapieprotokolle eingesetzt. Die Strahlentherapie wurde sowohl einmal täglich (qd), aber auch zweimal täglich (bid) durchgeführt, um das Intervall zur Operation möglichst kurz zu halten (Evidenztabelle 7.4.2.2.2).

##### 7.4.2.2.2.1 Indikation/Patientenselektion

Eine Vielzahl von Phase-II-Studien, eine randomisierte Phase-II-Studie und mittlerweile zwei randomisierte Phase-III-Studien haben dieses intensivere Konzept in unterschiedlichen Patientenkollektiven (Stadium IIIA/IIIB) getestet [554, 564–569].

##### 7.4.2.2.2.2 Effektivität

Eine präoperative Chemoradiotherapie im Stadium IIIA(N2) führt zu objektiven Remissionsraten zwischen 45% und 70% je nach Patientenselektion und eingesetztem Chemoradiotherapieprotokoll. Ein mediastinales Downstaging findet sich nach kombinierter Chemostrahlentherapie in 40 bis 80%, wobei die initiale Patientenselektion und das Ausmaß des Lymphknotenbefalls entscheidend sind. Die histopathologischen Komplettremissionen (pCR) liegen zwischen 10 und 26%. Resektabilitätsraten zwischen 50% und 90% erscheinen je nach Kollektiv möglich. Eine kleine, deutsche, prospektiv-randomisierte Studie konnte mit diesem Vorgehen ein günstiges Downstaging und tendenziell geringere Pneumonektomieraten im Vergleich zur alleinigen Operation beobachten [569]. Zwei prospektiv randomisierte Studien haben die Durchführbarkeit dieses Vorgehens auch im größeren, multizentrischen Setting unter Beweis gestellt. In der German Lung Cancer Cooperative Group (GLCCG) befand sich etwa ein Drittel der Patienten im Stadium IIIA(N2). In diesem Subkollektiv bestand kein signifikanter Unterschied in Resektabilität, Downstaging und Langzeitüberleben (3-Jahres-Überlebensrate IIIA: CRTX 32% vs CTX 25%) zwischen Induktionchemostrahlentherapie und alleiniger Induktionschemotherapie. Allerdings war die Chemoradiotherapie in dieser Studie mit der Applikation von Carboplatin und Vindesin nicht ein typisches Chemoradiotherapieprotokoll (fehlendes Cisplatin). Die Überlebensdaten sind schwierig zu beurteilen, da im Arm mit alleiniger Induktionschemotherapie postoperativ konsequent eine Radiotherapie durchgeführt wur-

de [564]. Die große nordamerikanische Intergroup-Studie 0139 hat eine simultane Chemostrahlentherapie, gefolgt von Operation, mit einer definitiven simultanen Chemoradiotherapie im primär operablen Stadium III(N2) verglichen. Während für das progressionsfreie Überleben ein signifikanter Vorteil für den operativen Arm herausgearbeitet werden konnte, war dies für das Gesamtüberleben statistisch nicht signifikant von Vorteil [554]. Dem gewählten Resektionsverfahren kommt eine wichtige Bedeutung zu. So war nach Pneumonektomie die Mortalität im Vergleich zur alleinigen Lobektomie deutlich erhöht. Eine nicht geplante Subgruppenanalyse deutet einen gewissen Vorteil für die Patienten an, bei denen nur eine Lobektomie als OP-Verfahren durchgeführt wurde. Es bleibt unklar, welche Bedeutung diese Befunde aktuell für das Standardvorgehen von Patienten im Stadium IIIA(N2) haben.

Einzelne Studien haben auch eine präoperative Chemoradiotherapie bei selektionierten Subgruppen im Stadium IIIB getestet [538, 539, 570, 571]. Dieses Vorgehen erscheint insgesamt machbar, die Langzeitdaten innerhalb der allerdings selektionierten Phase-II-Kollektive sind im Vergleich mit historischen Kontrollen vielversprechend. Vorsicht erscheint grundsätzlich geboten, wenn nach intensiven Induktionsprotokollen eine rechtsseitige Pneumonektomie notwendig wird [554, 572, 573]. Hier sind vermehrt pulmonale bzw. postoperative Komplikationen und zum Teil inakzeptable Mortalität berichtet worden.

##### 7.4.2.2.2.3 Morbidität

In den meisten publizierten Phase-II-Studien zeigte die präoperative Chemoradiotherapie im nicht randomisierten Vergleich zur alleinigen Operation bzw. zu einer Induktionschemotherapie, gefolgt von Operation, höhere Morbiditätsraten und ebenfalls tendenziell höhere therapiebedingte Mortalität (TRD). Allerdings sind die TRD-Raten in der GLCCG-Studie im direkten Vergleich der beiden Randomisationsarme nicht unterschiedlich (jeweils ca. 5%). Rechtsseitige Pneumonektomien sollten wenn irgend möglich vermieden werden. Eine prophylaktische Stumpfddeckung mit intrathorakalem Muskel oder mediastinalem Fettgewebe erscheint besonders in Risikosituationen für Fistelbildungen und Empyeme angezeigt [574].

##### 7.4.2.2.2.4 Therapiewahl

###### 7.4.2.2.2.4.1 Chemotherapie

Die weitaus meisten Daten sind bisher für cisplatinbasierte Chemotherapieschemata publiziert worden. Routinemäßiger Einsatz carboplatinbasierter Protokolle ist hinsichtlich Effektivität, insbesondere in der simultanen Therapiephase mit der Strahlentherapie, in diesem Zusammenhang noch nicht ausreichend abgesichert. Präliminäre Daten sind für neuere Chemotherapie-kombinationen (Cisplatin/Paclitaxel, Cisplatin/Vinorelbine) mitgeteilt worden. Abschließend dürfte die größte Datenbasis für eine Kombination aus Cisplatin und Etoposid vorhanden sein [540, 575].

###### 7.4.2.2.2.4.2 Radiotherapie

Die präoperativ eingesetzte Strahlentherapie verwendet typische Dosen zwischen 40 und 50 Gy. Konventionelle Fraktionierungen (1,8 bzw. 2,0 Gy pro die, qd) sind beschrieben worden, ebenfalls aber auch hyperfraktioniert akzelerierte Radiotherapieverfahren (45 Gy, 2 × 1,5 Gy, bid) [575, 576]. Ein Standard-Behandlungsprotokoll kann derzeit nicht abgeleitet werden.

#### 7.4.2.2.4.3 Chemoradiotherapie

Die weitaus meisten klinischen Daten liegen bisher für die Kombination aus zwei Zyklen Cisplatin und Etoposid mit Strahlentherapie bis 45 Gy vor [565, 566, 569].

#### 7.4.2.2.5 Zusammenfassung

Eine präoperative Chemoradiotherapie ist im Stadium IIIA<sub>3</sub> durchführbar und führt im Vergleich zur alleinigen präoperativen Chemotherapie wohl zu höheren klinischen und histopathologischen Ansprechraten, ohne dass bisher ein signifikanter Überlebensvorteil gesichert werden konnte. Eine Überlegenheit gegenüber einer definitiven simultanen Chemoradiotherapie ist hinsichtlich des Gesamtüberlebens nicht ableitbar; allerdings zeigte bei primär resektablen Patienten ein Ansatz aus Radio-/Chemotherapie, gefolgt von Operation, im Vergleich zur definitiven Radio-/Chemotherapie ohne Operation eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens [554] (Evidenzgrad 1b). Damit verbunden sind jedoch auch nennenswerte Morbiditäts- und Letalitätsraten – insbesondere in Verbindung mit einer Pneumonektomie. Daher bedürfen solche Behandlungsansätze vor Therapiebeginn der interdisziplinären Diskussion und Festlegung (Beteiligung von Pneumologie, Thoraxonkologie, Thoraxchirurgie und Radioonkologie). Letztlich sollte die Durchführung an Zentren mit entsprechender Erfahrung und hinreichendem Behandlungsvolumen gebunden sein.

#### Empfehlungen

- ▶ Eine adjuvante Chemotherapie wird im Stadium IIIA mit inzidentellem N2-Status (IIIA<sub>1</sub> bzw. IIIA<sub>2</sub>) nach kompletter Resektion (R0) und systematischer Lymphknotendisektion empfohlen (Empfehlungsgrad A).
- ▶ Ein Beginn der Chemotherapie nach Abschluss der Wundheilung innerhalb von 60 Tagen nach Resektion wird empfohlen (Empfehlungsgrad D).
- ▶ In der adjuvanten Chemotherapie wird die Gabe einer cisplatinhaltigen Kombination über 4 Zyklen empfohlen (Empfehlungsgrad A). In der Mehrzahl der positiven Studien wurde eine Kombination mit Vinorelbin verwendet.
- ▶ Bei Patienten mit bedeutsamer Komorbidität aufgrund der vorangegangenen Resektion oder vorbestehender Erkrankungen wird empfohlen, die adjuvante Chemotherapie in einem interdisziplinär ausgerichteten Behandlungskontext mit entsprechender Erfahrung in der Durchführung von multimodalen Therapien durchführen zu lassen (Empfehlungsgrad D).
- ▶ Für Patienten mit mediastinalem Lymphknotenbefall im Stadium IIIA<sub>1</sub> bzw. IIIA<sub>2</sub> sollte zusätzlich zur adjuvanten Chemotherapie die Indikation zur postoperativen Mediastinalbestrahlung geprüft werden (Empfehlungsgrad B).
- ▶ Die Bestrahlung sollte bis spätestens 4 Wochen nach Abschluss der adjuvanten Chemotherapie beginnen und eine Dosis von 50–60 Gy nach CT-gestützter 3-dimensionaler Bestrahlungsplanung umfassen. Komorbiditäten müssen bei diesem Vorschlag ausreichend berücksichtigt werden (Empfehlungsgrad B).
- ▶ Patienten im Stadium IIIA<sub>3</sub> sollten präferenziell im Rahmen von Studien zur weiteren Definition des Therapiealgorithmus behandelt werden (Empfehlungsgrad D).

- ▶ Außerhalb von Studien können Patienten im Stadium IIIA<sub>3</sub> und technisch resektabler Tumorausdehnung individuell mit einem Induktionsprotokoll (Induktionschemotherapie oder Induktionschemostrahlentherapie) behandelt und anschließend operiert werden (Empfehlungsgrad B). Grundsätzlich erfordern solche Behandlungsansätze zur sicheren Indikationsstellung vor Therapiebeginn eine interdisziplinäre Diskussion und Festlegung (zumindest Beteiligung von Pneumologie, Onkologie, Thoraxchirurgie und Radioonkologie und diagnostischer Radiologie). Präoperativ soll die Indikation zur Resektion im interdisziplinären Kontext gleichermaßen überprüft werden. Die Durchführung sollte an Zentren mit entsprechender Erfahrung und hinreichendem Behandlungsvolumen erfolgen.
- ▶ In der Subgruppe T4N0/1 des Stadiums IIIB ist die primäre Operation bzw. die Integration der Operation in das Gesamtbehandlungskonzept bei medizinischer und funktioneller Operabilität in folgenden Fällen möglich: Karinabefall, resektabler Trachealbefall, resektabler Befall des Atrium, Infiltration der V. cava oder der Pulmonalarterie, ipsilobäre Metastase im tumortragenden Lungenlappen (Empfehlungsgrad B).
- ▶ Nach Operation und R0-Resektion sollte im Stadium IIIA<sub>3</sub> bei alleiniger Induktionschemotherapie eine mediastinale Radiotherapie erfolgen. Bei Induktionschemostrahlentherapieprotokollen sollte nach R0-Resektion keine weitere postoperative Radiotherapie durchgeführt werden (Empfehlungsgrad B).
- ▶ Patienten im Stadium IIIA<sub>3</sub> – insbesondere bei multiplem N2-Befall – können gleichermaßen mit einer Kombination aus Strahlentherapie und Chemotherapie (definitive Chemo-/Radiotherapie) behandelt werden (Empfehlungsgrad A).

#### 7.4.3 Definitive Radiotherapie im Stadium IIIA(N2)/IIIB (T4/N3)

Nach den randomisierten Studien mit prospektiv festgelegten Patientencharakteristika werden mit der konventionell fraktionierten Strahlentherapie im Stadium IIIA äquivalente Überlebensraten wie mit der Chirurgie erreicht [464, 550] (Evidenzgrad 1a). In 3 der 7 randomisierten Studien wurde die Strahlentherapie und Operation nach einer neoadjuvanten Chemotherapie appliziert [519, 551, 552], in zwei Studien wurde die alleinige Strahlentherapie mit der Operation nach neoadjuvanter Chemotherapie verglichen [553, 577], in einer Studie wurde eine definitive Radiochemotherapie mit einer neoadjuvanten Radiochemotherapie und Operation [554] und in zwei Studien wurde die Strahlentherapie mit der Operation alleine oder der Operation + Strahlentherapie verglichen [555, 556].

Die definitive Strahlentherapie des Primärtumors und des befallenen Lymphabflusses ist im Stadium III eine Therapie in lokal kurativer Intention. Die Überlebensraten der in radikaler Intention behandelten Patienten liegen mit der alleinigen definitiven Strahlentherapie im Stadium III nach 3–5 Jahren bei etwa 5% [578, 579]. Als Prognosefaktor wurde hierbei insbesondere der Karnofsky Performance Status identifiziert [580]. Die Ergebnisse der alleinigen definitiven Strahlentherapie sind denen einer gleichzeitigen Strahlentherapie, kombiniert mit einer simultanen oder sequenziellen cisplatinbasierten Chemotherapie, unterlegen [581–584] (Evidenzgrad 1a). Der absolute Nutzen einer kombinierten Chemostrahlentherapie gegenüber der alleinigen Strahlentherapie für den Endpunkt des 2- oder 5-Jahres-Überlebens betrug im Mittel über die randomisierten Studien 3–4% bzw.

2%, was einem Hazard-Verhältnis von 0,90 entspricht. Patienten im Stadium III, die für eine definitive Strahlentherapie qualifizieren und keine Kontraindikationen für eine cisplatinbasierte Chemotherapie aufweisen, sollten eine sequenzielle oder bevorzugt simultane Strahlenchemotherapie (vgl. 4.4) erhalten. Für Patienten im Stadium III mit Kontraindikationen gegen eine Chemotherapie, für die eine definitive Strahlentherapie innerhalb der Toleranzen der umgebenden Risikoorgane möglich ist, empfiehlt sich eine hochdosierte Strahlentherapie des Primärtumors und der befallenen Lymphknotenstationen. Dabei sollte die Gesamtdosis bei konventioneller Fraktionierung mit 1,8–2,0 Gy pro täglicher Fraktion > 60 Gy bis 70 Gy betragen. Dass eine Gesamtdosis von 60 Gy effektiver ist als niedrigere Gesamtdosen, folgt aus den Dosisescalationsstudien der RTOG [585, 586]. Aus der CHART-Studie ergibt sich, dass eine Steigerung der biologisch effektiven Dosis über 60 Gy hinaus eine Verbesserung der Langzeitergebnisse erbringen kann [587] (Evidenzgrad 2b). Ein Instrument der Steigerung der biologisch effektiven Dosis über 60 Gy in konventioneller Fraktionierung ist die Steigerung der Gesamtdosis bei gleicher Fraktionierung; ein anderes ist die Verwendung einer kontinuierlichen Hyperfraktionierung und Akzelerierung [587] (Evidenzgrad 1b).

Ist die intrathorakale Tumorausdehnung für eine hochdosierte perkutane Strahlentherapie zu groß, der Allgemeinzustand für eine definitive Strahlentherapie zu schlecht oder liegen Fernmetastasen vor, dann ist die Indikation zur definitiven Strahlentherapie mit dem Ziel der Heilung nicht gegeben. Die thorakale perkutane Strahlentherapie kann hier in palliativer Intention zur kausalen Behandlung einer einschränkenden Symptomatik (Hämoptysen, Atelektase, Husten, Thoraxschmerz, obere Einflusstauung) eingesetzt werden. Die Ansprechraten betragen  $\geq 75\%$  (Hämoptysen), 60–75% (Dysphagie), 50–83% (Thoraxschmerz), 20–65% (Dyspnoe und Husten) und 80% (obere Einflusstauung) [588–594]. Partielle Tumorrückbildungen auf die palliativen Fraktionierungsschemata zeigen sich in der bildgebenden Diagnostik in 29–66% [588, 590, 594–596]. Die Dauer der Tumorrückbildung beträgt auf die unterschiedlichen verwendeten palliativen Fraktionierungsschemata durchschnittlich 1,5–8 Monate [591, 594, 597], sodass bei Vorhandensein konkurrierender Risiken etwa 33–52% einen Progress des loko-regionalen Tumors nach palliativer Strahlentherapie als Erstrezidiv erleben [592, 595]. Im randomisierten Vergleich wurden hypofraktionierte bis hin zu konventionell fraktionierten Schemata geprüft ( $1 \times 10$  Gy; oder  $2 \times 8,5$  Gy;  $10-15 \times 3$  Gy;  $30 \times 2$  Gy) [598]. Ein klarer, allgemeiner Konsensus über die beste Fraktionierung der perkutanen Strahlentherapie für alle Patienten mit Indikation für eine palliative Strahlentherapie besteht nicht [598–600]. Individuell ist eine kurze Behandlungsdauer mit den genannten hypofraktionierten Behandlungsschemata gegen eine höhere biologische Dosis am Tumor mit einem bei stärkerer Fraktionierung und höherer Gesamtdosis zu erwartenden längeren palliativen Effekt gegeneinander abzuwägen. So zeigten auch 4 der 13 randomisierten Studien zum Fraktionierungseffekt bei palliativer Strahlentherapie in der Cochrane-Metaanalyse von Lester 2007 einen besseren oder länger andauernden palliativen Effekt mit einem stärker fraktionierten Strahlentherapienschema ( $5 \times 4$  Gy,  $10 \times 3$  Gy,  $12-13 \times 3$  Gy,  $18 \times 2,5$  Gy) im Vergleich zu den hypofraktionierten Schemata mit einer oder zwei Fraktionen [593, 597, 601, 602]. 4 der 13 Studien zeigten einen Überlebensvorteil unter den höher fraktionierten Behandlungsschemata mit höherer Gesamtdosis [592, 596, 597, 602]. Insbesondere profitierten Patienten mit lokalisierter Erkrankung und besserem Allgemeinzustand

von der höher dosierten Strahlentherapie [592]. Heute können mit modernerer Strahlentherapietechnik, insbesondere der 3D-Bestrahlungsplanung und der Verwendung von Linearbeschleunigern, die Tumoren konformaler behandelt werden, sodass die Rückenmarkbelastung gesenkt werden kann und die Rückenmarktoleranz besser eingehalten wird [598] (Evidenztab. 7.4.3). Während Patienten mit geringer Symptomatik ohne Fernmetastasen und besserem Allgemeinzustand von einer höher dosierten, stärker fraktionierten Strahlentherapie mit Gesamtdosen von 30 Gy und höher profitieren, bleibt die Frage, ob bei Patienten mit Fernmetastasen und geringer lokaler Symptomatik ein hypofraktioniertes Strahlentherapienschema mit  $2 \times 8,5$  Gy oder  $1 \times 10$  Gy sofort oder verzögert eingesetzt werden soll. In einer MRC Studie wurde kein klarer Vorteil des sofortigen Einsatzes gefunden [603]. 42% der Patienten im Beobachtungsarm benötigten jedoch im weiteren Verlauf eine thorakale Strahlentherapie. Engmaschige klinische Kontrollen sind dann notwendig.

#### 7.4.3.1 Indikation/Patientenselektion

Definitive alleinige Strahlentherapie in kurativer Intention: Patienten im Stadium III, die nicht geeignet sind für eine kombinierte Radiochemotherapie oder ein multimodales Therapiekonzept unter Einschluss der Chirurgie und bei denen zugleich – in Abhängigkeit von Tumorausdehnung und Allgemeinzustand – eine hochdosierte Strahlentherapie des Primärtumors und der befallenen Lymphknoten möglich ist.

Palliative thorakale Strahlentherapie: Patienten mit thorakaler Symptomatik im Stadium IV bzw. im Stadium III, bei denen aufgrund von Tumorausdehnung bzw. Allgemeinzustand eine hochdosierte Strahlentherapie nicht möglich ist. Indikationsführende thorakale Symptome sind: Hämoptysen, Dyspnoe, Husten, Dysphagie, Thoraxschmerz oder obere Einflusstauung. Patienten in besserem Allgemeinzustand ohne Fernmetastasen profitieren von stärker fraktionierten Strahlentherapienschemata mit höherer Gesamtdosis.

#### 7.4.3.2 Standardverfahren

Die Bestrahlung erfolgt als 3D-konformale Strahlentherapie. Zielvolumen ist der makroskopische Tumor und Säume zur Berücksichtigung der internen Bewegung, der Lagerungsungenauigkeit und der mikroskopischen Tumorausdehnung. Mittels 3D-Planung sind die Dosisvolumenhistogramme der kritischen umgebenden Risikoorgane abzuschätzen und die Organtoleranzen einzuhalten. Der Wert der elektiven Mediastinalbestrahlung, d. h. die Einbeziehung in bildgebenden Verfahren nicht befallener mediastinaler Lymphknotenstationen in das Zielvolumen, ist bei der thorakalen Strahlentherapie nicht erwiesen [604], allerdings wurde in den oben genannten, den Standard definierenden Studien zur definitiven Strahlen- bzw. Strahlenchemotherapie die elektive Mediastinalbestrahlung verwendet. Insgesamt ist ein therapeutischer Nutzen der elektiven Mediastinalbestrahlung nur bei Therapieschemata mit hoher lokaler Tumorkontrolle zu erwarten [605].

#### 7.4.3.3 Dosis und Fraktionierung

Kurative Strahlentherapie im Stadium III: konventionelle Fraktionierung mit 1,8–2,0 Gy/Tag ( $5 \times$ /Woche) bis zu einer Gesamtdosis von > 60–70 Gy unter Einhaltung der Toleranzen der umgebenden Risikoorgane. Als Alternative, insbesondere bei Plattenepithelkarzinomen, CHART:  $3 \times 1,5$  Gy/Tag mit  $\geq 6$  h Intervall an 12 konsekutiven Tagen [587].

Palliative Strahlentherapie: in Abhängigkeit von Allgemeinzustand und Symptomenausmaß (vgl. 7.4.3 und 7.4.3.1) werden hy-



pofraktionierte Schemata bis hin zu konventionell fraktionierten Behandlungsschemata mit höherer Gesamtdosis eingesetzt. Hypofraktionierung mit 1–2 Fraktionen in einem Intervall von einer Woche:  $1 \times 10$  Gy,  $2 \times 8$  Gy,  $2 \times 8,5$  Gy. Hypofraktionierung mit einer Behandlungsdauer von 1–3 Wochen:  $10 \times 3$  Gy/Tag ( $5 \times$  Woche),  $10 \times 3,5$  Gy,  $12–15 \times 3$  Gy,  $5 \times 4$  Gy. Konventionelle Fraktionierung mit  $30 \times 2$  Gy/Tag.

#### 7.4.3.4 Effektivität

Siehe unter 7.4.3

#### 7.4.3.5 Morbidität

Die akuten Nebenwirkungen während oder bis zu 6 Wochen nach der Strahlentherapie sind bei den palliativen Strahlentherapie-schemata in der Regel mild (WHO Grad I–II). Bei den palliativen, hypofraktionierten Strahlentherapie-schemata nimmt die akute Ösophagitis mit der Gesamtdosis und mit stärkerer Fraktionierung zu. Müdigkeit, Abgeschlagenheit und Übelkeit können als akute Nebenwirkungen vorkommen [590–592]. Myelopathien sind bei hypofraktionierten Strahlentherapie-schemata, insbesondere  $2 \times 8,5$  Gy, in einer Häufigkeit von  $< 1\%$  beobachtet worden. Das Risiko kann mittels 3D-Planung und Wahl einer Mehrfeldertechnik zur Rückenmarkentlastung deutlich reduziert werden. Das Pneumonitisrisiko steigt mit der Dosis-Volumenbelastung beider Lungen und hängt aber auch von der Komorbidität des Patienten ab [606–608]. Pneumonitiden vom Grad  $\geq 3$  wurden in den palliativen Schemata bei weniger als 3% der Patienten berichtet, bei hochdosierter Strahlentherapie werden Pneumonitiden vom Grad  $\geq 3$  in einer Häufigkeit von 4–19% berichtet [519, 579, 587].

#### 7.4.3.6 Zusammenfassung

In kurativen Therapie-konzepten ist die simultane bzw. sequenzielle Strahlenchemotherapie effektiver als die alleinige definitive Strahlentherapie. Bei Kontraindikationen gegen eine Chemotherapie ist außerhalb von Subgruppen mit sehr guter Prognose nach primärer Operation im klinischen Stadium III die definitive Strahlentherapie in kurativer Intention indiziert. Patienten mit besserem Allgemeinzustand im Stadium III profitieren von Schemata mit mehreren Einzelfractionen pro Tag.

Die palliative thorakale Strahlentherapie ist bei bestehender thorakaler Symptomatik bei Patienten mit Fernmetastasen indiziert und bei Patienten im Stadium III, die für kurative Therapie-konzepte nicht geeignet sind. Mit der palliativen thorakalen Strahlentherapie werden hohe Symptomkontrollraten erreicht.

#### Empfehlungen

- ▶ Bei Kontraindikationen gegen eine Chemotherapie ist außerhalb von Subgruppen mit sehr guter Prognose nach alleiniger Chirurgie im klinischen Stadium III die alleinige definitive Strahlentherapie in kurativer Intention indiziert (Empfehlungsgrad B). Patienten mit gutem Allgemeinzustand profitieren dann von Fraktionierungsschemata mit mehr als 2 Fraktionen (Empfehlungsgrad A).
- ▶ Die Strahlentherapie sollte typischerweise eine Dosis zwischen 60 und 66 Gy bei einmal täglicher Fraktionierung haben (Empfehlungsgrad A). Die Zeitdauer hängt von der Einzelfraktionierung ab und liegt typischerweise bei 6–7 Wochen (Empfehlungsgrad B). Eine Unterbrechung der Strahlentherapie sollte vermieden werden (Empfehlungsgrad C).

- ▶ Die palliative thorakale Strahlentherapie ist bei Patienten, für die kurative Therapie-konzepte nicht geeignet sind, bei bestehender thorakaler Symptomatik indiziert (Empfehlungsgrad A).
- ▶ Verkürzte Fraktionierungsschemata können in Abhängigkeit vom Zustand und Wunsch des Patienten eingesetzt werden (Empfehlungsgrad A).

#### 7.4.4 Kombination aus Chemo- und Strahlentherapie im Stadium III

Die alleinige Radiotherapie im Stadium III führt im Hinblick auf das Überleben zu unbefriedigenden Ergebnissen (Median ca. 10 Monate; 5-Jahres-Rate  $< 5\%$ ). Deshalb wurden bei Patienten mit günstigem Komorbiditätsprofil Konzepte der sequenziellen und simultanen Chemo-/Radiotherapie geprüft.

Sowohl die sequentielle (2–4 platinbasierte Chemotherapiezyklen gefolgt von 60 bis 66 Gy konventionell fraktionierter Radiotherapie) als auch die simultane Chemo-/Radiotherapie (cisplatinbasierte Chemotherapie und simultane Radiotherapie zwischen 60 und 66 Gy) verbessern medianes und Langzeitüberleben von Patienten im Stadium III signifikant [609–616].

Im direkten Vergleich zwischen sequenzieller und simultaner Chemoradiotherapie ist ein signifikanter Vorteil für das simultane Vorgehen in drei randomisierten Studien nachgewiesen [613, 614, 617] (Evidenzgrad 1b). In einer vierten Studie [618] zeigte sich ein Trend zugunsten des simultanen Vorgehens. In diesen Studien war in simultanen Therapiearmen insgesamt die Behandlungcompliance deutlich höher als bei sequenzieller Durchführung. Die günstigsten Ergebnisse sind nachweisbar unter konventionell dosierter cisplatinbasierter Kombinationschemotherapie im 3–4-wöchigen Zyklusintervall und einer Zielvolumendosis der Radiotherapie zwischen 60 und 66 Gy [617].

Bisherige Daten zu einer Induktionschemotherapie zusätzlich zur definitiven simultanen Chemoradiotherapie zeigen bis auf die Daten einer kleinen randomisierten französischen Studie keinen Benefit [618–620]. Allerdings sind in den meisten dieser Studien keine cisplatinhaltigen Induktionsprotokolle verwendet worden; darüber hinaus waren die simultanen Chemotherapieprotokolle niedrig dosierte wöchentliche Schemata, die zum Teil auf Carboplatin basierten [618–623] (Evidenztab. 7.4.4, Evidenzgrad 1b). Im Erkrankungsverlauf treten bei mehr als 50% der Patienten im Stadium III Fernmetastasen auf. Eine simultane Radiochemotherapie alleine scheint dieses Problem nicht wesentlich zu reduzieren. Angesichts der Tatsache, dass durch eine „Systemtherapie“ sowohl im Stadium II eine Verbesserung der Überlebenszeiten über eine Verminderung der Fernmetastasierung erreicht werden kann als auch im Stadium IIIB/IV eine signifikante Verlängerung der Überlebenszeiten durch die Integration einer Chemotherapie erreicht wird, steht zu vermuten, dass sie auch im Stadium III einen Einfluss auf die Behandlungsergebnisse haben dürfte. Vor diesem Hintergrund ist versucht worden, innerhalb von Studien die Zahl der systemisch wirksamen voll-dosierten Chemotherapiezyklen in diesem Stadium weiter zu erhöhen.

Während eine Induktionschemotherapie mit carboplatinbasierten Protokollen zusätzlich zur simultanen Chemo-/Radiotherapie die Ergebnisse bisher nicht verbessern konnte, wurde in einer multizentrischen Phase-II-Studie mit einer Konsolidierungsschemotherapie (3 Zyklen Docetaxel) im Nachgang zur simultanen Radiochemotherapie (61 Gy, 2 Zyklen Cisplatin Etoposid) ein medianes Überleben von 26 Monaten und ein 3-Jahres-Überleben von 37% erreicht [624].

Ein randomisierter Phase-III-Vergleich der Hoosier Oncology Group [625] des obigen Konsolidierungsprotokolls gegen die alleinige simultane Radiochemotherapie wurde nach 203 Patienten vorzeitig abgebrochen, da gemäß einer Interimsanalyse keine signifikante Ergebnisverbesserung mehr erreicht werden konnte. Das mediane Überleben betrug in beiden Armen 21,7 Monate, das 3-Jahres-Überleben 27%. Im Konsolidierungsarm war die Morbidität erhöht und die therapieassoziierte Letalität mit 7% inakzeptabel (Evidenztab. 7.4.4).

Anzumerken ist jedoch, dass im Rahmen von Studien im Stadium IIIB (SWOG 9905) und im Stadium IIIA(N2) (INT 0139) nach definitiver simultaner Chemo-/Radiotherapie eine konsolidierende Chemotherapie auf Basis von Cisplatin/Etoposid (zwei Zyklen) mit gutem Ergebnis und vertretbarer Morbidität durchführbar war [539,554]. Die Langzeitüberlebensraten aus diesen Studien gehören auch in den Stadien IIIB und IIIA(N2) zu den besten, die bisher mitgeteilt wurden, und beschreiben auch das größte mit diesem Konzept in kurativer Absicht behandelte Patientenkollektiv.

#### 7.4.4.1 Indikation/Patientenselektion

Es handelt sich durchweg um Patientenkollektive mit lokal fortgeschrittenen, in der Regel nicht operablen Tumoren. Durchweg wurden Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0,1) im Alter unter 70 Jahren in den sequenziellen und simultanen Therapieansätzen behandelt. Angesichts der in den Studien prätherapeutisch nicht vorgesehenen mediastinalen Exploration kann zum Muster des N2-Befalls und einer möglichen Heterogenität zwischen den Studien wie auch zwischen den Therapiearmen keine Aussage getroffen werden. Vor Indikationsstellung sollte der Patient im Hinblick auf Allgemeinzustand, Komorbiditätsspektrum und kardiopulmonale Reserve (Spirometrie, Ergometrie, Ventilation-Perfusionsszintigrafie, ggf. Ergospirometrie) bewertet werden. Zur sicheren Indikationsstellung bedürfen solche Behandlungsansätze vor Therapiebeginn der interdisziplinären Diskussion und Festlegung (Beteiligung von Pneumologie, Thoraxonkologie, Thoraxchirurgie und Radioonkologie). Letztlich sollte die Durchführung an Zentren mit entsprechender Erfahrung und hinreichendem Behandlungsvolumen gebunden sein.

#### 7.4.4.2 Chemotherapie

Die meisten Daten liegen für cisplatinbasierte Kombinationschemotherapien vor. Geprüfte Kombinationspartner sind Etoposid, Vinorelbin, Gemcitabin und Taxane (Paclitaxel und Docetaxel). Positive Phase-III-Studien liegen bisher jedoch nur für die Kombination Cisplatin und Etoposid sowie Cisplatin und Vinorelbin vor [616]. Carboplatinbasierte Behandlungsprotokolle erscheinen in der Gesamtschau etwas weniger effektiv. Allerdings müssen Allgemeinzustand sowie Komorbidität der Patienten bei der individuellen Therapieauswahl Berücksichtigung finden (Evidenztab. 7.4.4.2).

#### 7.4.4.3 Radiotherapie

Typische und effektive Dosierungen der Radiotherapie liegen zwischen 60 und 66 Gy über 6–7 Wochen. Neuerdings werden auch erste konformale Dosiserhöhungen bis 72/76 Gy im Rahmen von Phase-I- und Phase-II-Studien untersucht [626,627]. Die getesteten Fraktionierungen umfassen 1,8 bzw. 2,0 Gy pro Tag als Einzeldosis. Es gibt Hinweise aus einer prospektiv-randomisierten Phase-II-Studie, dass eine hyperfraktioniert-akzelerierte Radiochemotherapie (HART) von der Tendenz her Vorteile erbringen kann [619,628]. Das britische CHART-Protokoll mit einer

auf 12 Tage verkürzten Behandlungszeit und dreimal täglicher Bestrahlung (54 Gy in 12 Tagen versus 60 Gy in 6 Wochen; 30% der Patienten in Stadium II) erzielte einen signifikanten Vorteil für progressionsfreies und Gesamtüberleben [629]. Eine deutsche Phase-III-Studie (CHARTWEL, 54 Gy akzeleriert versus 66 Gy konventionell) und eine australische Studie (mehrere Arme in Kombination mit Carboplatin) konnten diesen Benefit bisher nicht bestätigen [630].

#### 7.4.4.4 Effektivität

Typischerweise lassen sich durch simultane Chemoradiotherapieprotokolle mediane Überlebenszeiten zwischen 12 und 18 Monaten in Patientenkollektiven im Stadium III erzielen. Dies entspricht mittlerweile bestätigten und abgesicherten Langzeitheilungsraten nach 5-Jahren zwischen 12 und 20% – je nach initialer Patientenselektion.

#### 7.4.4.5 Morbidität

Die Toxizität der simultanen definitiven Chemostrahlentherapie ist gegenüber der alleinigen definitiven Strahlentherapie signifikant höher (Ösophagitis, hämatologische Toxizität, pulmonale Toxizität). Während in der Initialphase der simultanen Chemoradiotherapie die akute Ösophagitis sowie deren Spätfolgen mit Strikturen und Stenosen im Vordergrund standen, ist heute eher die pulmonale Komplikationsrate therapielimitierend [631]. Dies liegt unter anderem an 3D-basierten/CT-gesteuerten, bzw. konformalen Bestrahlungsplanungsplänen, die die Morbidität von Risikoorganen wie Ösophagus, Rückenmark bzw. Lunge besser definieren und eingrenzen können sowie an verbesserten Supportivmöglichkeiten bezüglich Schleimhauttoxizität. In größeren Serien sollten heute die symptomatischen Pneumonitisraten ( $\geq$  WHO 3) nach simultaner Chemostrahlentherapie unter 10% liegen. Therapiebedingte Todesfälle durch Pneumonitis oder ARDS sollten in größeren Serien unter 2% liegen.

#### 7.4.4.6 Zusammenfassung

Patienten im Stadium IIIA<sub>4</sub>/IIIB sollten – wenn Allgemeinzustand und Tumorausdehnung dies zulassen – eine Kombination aus Strahlentherapie und Chemotherapie erhalten.

Die Chemotherapie simultan zur Strahlentherapie verbessert im Vergleich zur alleinigen Radiotherapie sowohl medianes Überleben als auch 5-Jahres-Überlebensraten signifikant und klinisch relevant. Bei der Patientenselektion ist auf Komorbiditätsspektrum und Allgemeinzustand zu achten.

Die Sequenz von Chemotherapie gefolgt von definitiver Strahlentherapie kann im Vergleich zur alleinigen Strahlentherapie sowohl medianes Überleben als auch 5-Jahres-Überlebensraten signifikant verbessern. Im direkten Vergleich ist bei geeigneten Patienten die simultane Radio-/Chemotherapie der sequenziellen Therapie überlegen.

Präferenziell sollten cisplatinbasierte Chemotherapieprotokolle für die simultane wie auch sequenzielle Chemostrahlentherapie gewählt werden (z.B. Cisplatin/Etoposid oder Cisplatin/Vinorelbin). Während der definitiven Chemostrahlentherapie sollten zwei Zyklen einer voll-dosierten cisplatinhaltigen Kombinationschemotherapie im Abstand von 3–4 Wochen appliziert werden. Die fortlaufende (wöchentlich bzw. täglich) niedrig dosierte Chemotherapie simultan zur Bestrahlung wird außerhalb von Studien nicht bzw. nur dann empfohlen, wenn weder ein simultaner noch ein sequenzieller Therapieansatz mit einem Zyklusintervall von 3–4 Wochen aufgrund von klinisch relevanten Komorbiditäten möglich ist.

Die Strahlentherapie sollte eine Dosis zwischen 60 und 66 Gy bei einmal täglicher Fraktionierung haben. Die Zeitdauer hängt von der Einzelfraktionierung ab und liegt bei 6–7 Wochen. Eine Unterbrechung der Strahlentherapie sollte vermieden werden.

Für eine zusätzliche konsolidierende Chemotherapie nach definitiver Chemostrahlentherapie existieren bislang keine randomisierten Daten versus Beobachtung, die einen Vorteil bezüglich Gesamtüberlebens nachweisen. Eine Monotherapie mit Taxan als Konsolidierungsbehandlung nach definitiver Chemostrahlentherapie verbesserte nicht die Überlebensergebnisse, sondern erhöhte signifikant und intolerabel Mortalität/Morbidität.

## Empfehlungen

- ▶ Patienten im Stadium IIIA<sub>3</sub> – insbesondere bei multiplen N2-Befall – können mit einer Kombination aus Strahlentherapie und Chemotherapie (definitive Chemo-/Radiotherapie) behandelt werden (Empfehlungsgrad A).
- ▶ Patienten im Stadium IIIA<sub>4</sub>/IIIB sollten – wenn Allgemeinzustand und Tumorausdehnung dies zulassen – eine Kombination aus Strahlentherapie und Chemotherapie erhalten (Empfehlungsgrad A)
- ▶ Für selektierte Patienten im Stadium IIIA<sub>4</sub>/IIIB kann im begründeten Ausnahmefall ein multimodaler Behandlungsansatz unter Integration der Operation (möglichst nur in Studien) erfolgen (Empfehlungsgrad D).
- ▶ Im direkten Vergleich ist bei geeigneten Patienten die simultane Radio-/Chemotherapie der sequenziellen überlegen. Bei der Patientenselektion ist auf Komorbiditätsspektrum und Allgemeinzustand zu achten (Empfehlungsgrad A).
- ▶ Die Sequenz von Chemotherapie gefolgt von definitiver Strahlentherapie kann im Vergleich zur alleinigen Strahlentherapie sowohl medianes Überleben als auch 5-Jahres-Überlebensraten signifikant verbessern (Empfehlungsgrad B).
- ▶ Für die sequenzielle und simultane Chemostrahlentherapie sollten cisplatinbasierte Chemotherapieprotokolle gewählt werden (Kombinationspartner bei simultaner Therapie in der Regel Etoposid oder Vincaalkaloid) (Empfehlungsgrad B).
- ▶ Sowohl bei der sequenziellen als auch simultanten Behandlung werden typischerweise zwei Zyklen einer voll-dosierten cisplatinhaltigen Kombinationschemotherapie (Zyklusintervall 3–4 Wochen) appliziert (Empfehlungsgrad B).
- ▶ Angesichts des hohen systemischen Rezidivrisikos nach definitiver Chemostrahlentherapie kann im Einzelfall eine konsolidierende platinbasierte Kombinationschemotherapie aufgrund der im historischen Vergleich vielversprechenden Daten des Vergleichsarmes in einer multizentrischen randomisierten Phase-III-Studie (INT 0139) durchgeführt werden (Empfehlungsgrad D).
- ▶ Im Vergleich zur alleinigen simultanen Chemo-/Radiotherapie ist der Stellenwert einer zusätzlichen konsolidierenden Chemotherapie in randomisierten Studien gegenüber Beobachtung bisher nicht belegt. Die zusätzliche Konsolidierung in Form der Monotherapie mit einem Taxan nach stattgehabter Radio-/Chemotherapie führt sogar zu deutlicher und inakzeptabler Toxizität und wird nicht empfohlen (Empfehlungsgrad A).
- ▶ Die Strahlentherapie sollte typischerweise eine Dosis zwischen 60 und 66 Gy bei einmal-täglicher Fraktionierung haben (Empfehlungsgrad A). Die Zeitdauer hängt von der Ein-

zelfraktionierung ab und liegt typischerweise bei 6–7 Wochen (Empfehlungsgrad B). Eine Unterbrechung der Strahlentherapie sollte vermieden werden (Empfehlungsgrad C).

## 7.4.5 Sonderfälle

### 7.4.5.1 Ältere Patienten

In den 90er-Jahren wurden viele Studien zur multimodalen Behandlung in Patientenkollektiven durchgeführt, die in einem Alter unter 70 Jahren waren. Erst die Aufarbeitung der Daten der ECOG, RTOG und CALGB Studien konnte zeigen, dass auch bei älteren Patienten über 70 Jahren günstige Ergebnisse mit einer simultanen Chemoradiotherapie erreicht werden können [632]. Auch im Hinblick auf die Operation wird offensichtlich das postoperative Morbiditäts- und Letalitätsmuster weniger durch das Alter als durch das Komorbiditätsprofil determiniert (vgl. 7.1). Neuerdings gehen deshalb viele klinische Studien dazu über, die Rekrutierung nicht mehr altersabhängig festzulegen, sondern andere Faktoren wie geriatrische Komorbiditätsindizes mit zu berücksichtigen (Evidenztabelle 7.4.6).

### 7.4.5.2 Komorbiditäten

Es sind mehrere Indizes bekannt, nach denen Komorbiditäten gemessen werden können [541]. Solche Indizes sind primär an geriatrischen Patienten validiert worden. Mittlerweile gibt es aber auch relativ gute Daten zur Relevanz bei nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen. Speziell bei lokal fortgeschrittenen NSCLC im Stadium III liegen allerdings noch keine prospektiv erhobenen Daten vor.

### 7.4.5.3 Konkurrierende Risiken im Stadium III – Hirnmetastasierung

Im Stadium III besteht neben dem relativ hohen lokoregionären Rezidivrisiko und dem Risiko der Manifestation von Fernmetastasen auch ein ausgesprochenes Risiko der Entwicklung von zerebralen Metastasen. Neben der systemischen Metastasierung außerhalb des Gehirns kann bei Patienten im Stadium III ein kumulatives Risiko von bis zu 50% für die Hirnmetastasierung nach 5 Jahren festgestellt werden [633, 634]. Dies gilt sowohl für Patientenkollektive nach alleiniger Chemoradiotherapie als auch für solche, bei denen operative Therapiemaßnahmen integriert worden sind (Evidenztabelle 7.4.6).

#### 7.4.5.3.1 Prophylaktische Ganzschädelbestrahlung

Systematisch ist die prophylaktische Ganzschädelbestrahlung mit modernen Therapieprotokollen bisher nur im Rahmen von Einzelfallbeobachtungen, sequenziellen Kohorten im Rahmen von klinischen Studien und erst in einer randomisierten Studie im Stadium III untersucht worden [635]. Eine prospektiv randomisierte Phase-III-Studie der RTOG wurde aufgrund schwacher Rekrutierung nach 340 randomisierten Patienten beendet. In einer Zwischenauswertung wurde die Rate an Hirnmetastasen von 18% in der Kontrollgruppe auf 7,7% in der mit 30 Gy bestrahlten Gruppe reduziert, ohne Einfluss auf das Gesamtüberleben zu diesem Zeitpunkt [636]. Der Stellenwert für die Integration solcher Maßnahmen ist weiterhin nicht klar definiert.

### 7.4.6 Zusammenfassende Empfehlungen zur Therapie im Stadium III

#### Empfehlungen

- ▶ Die TNM-Stadienzusammenfassung in IIIA und IIIB unterschied technisch resektabel – jedoch prognostisch ungünstige – Tumorausbreitungen im Stadium IIIA von in der Regel technisch inoperablen Erkrankungsausdehnungen (Stadium IIIB). Weiterentwicklungen in Staging, Operationstechnik und multimodalen Ansätzen haben die Grenzen dieser Einteilung für therapeutische Entscheidungen gezeigt. Eine optimale Behandlungswahl für den einzelnen Patienten erfordert vor Therapiebeginn die interdisziplinäre Diskussion und Festlegung (zumindest Beteiligung von Pneumologie, Onkologie, Thoraxchirurgie, Radioonkologie und diagnostischer Radiologie) (Empfehlungsgrad D).
- ▶ Die Unterscheidung von Subgruppen speziell im Stadium IIIA (N2) ist für Therapiewahl und Prognose von großer Bedeutung (Empfehlungsgrad B).
- ▶ Eine adjuvante Chemotherapie wird im Stadium IIIA mit inzidentellem N2-Status (IIIA<sub>1</sub> bzw. IIIA<sub>2</sub>) nach kompletter Resektion (R0) und systematischer Lymphknotendissektion empfohlen (Empfehlungsgrad A).
- ▶ Ein Beginn der Chemotherapie nach Abschluss der Wundheilung innerhalb von 60 Tagen nach Resektion wird empfohlen (Empfehlungsgrad D).
- ▶ In der adjuvanten Chemotherapie wird die Gabe einer cisplatinhaltigen Kombination über 4 Zyklen empfohlen (Empfehlungsgrad A). In der Mehrzahl der positiven Studien wurde eine Kombination mit Vinorelbin verwendet.
- ▶ Bei Patienten mit bedeutsamer Komorbidität aufgrund der vorangegangenen Resektion oder vorbestehender Erkrankungen wird empfohlen, die adjuvante Chemotherapie in einem interdisziplinär ausgerichteten Behandlungskontext mit entsprechender Erfahrung in der Durchführung von multimodalen Therapien durchführen zu lassen (Empfehlungsgrad D).
- ▶ Für Patienten mit mediastinalem Lymphknotenbefall im Stadium IIIA<sub>1</sub> bzw. IIIA<sub>2</sub> sollte zusätzlich zur adjuvanten Chemotherapie die Indikation zur postoperativen Mediastinalbestrahlung geprüft werden (Empfehlungsgrad B).
- ▶ Die Bestrahlung sollte bis spätestens 4 Wochen nach Abschluss der adjuvanten Chemotherapie beginnen und eine Dosis von 50–60 Gy nach CT-gestützter 3-dimensionaler Bestrahlungsplanung umfassen. Komorbiditäten müssen bei diesem Vorschlag ausreichend berücksichtigt werden (Empfehlungsgrad B).
- ▶ Patienten im Stadium IIIA<sub>3</sub> sollten präferenziell im Rahmen von Studien zur weiteren Definition des Therapiealgorithmus behandelt werden (Empfehlungsgrad D).
- ▶ Außerhalb von Studien können Patienten im Stadium IIIA<sub>3</sub> und technisch resektabler Tumorausdehnung individuell mit einem Induktionsprotokoll (Induktionschemotherapie oder Induktionschemostrahlentherapie) behandelt und anschließend operiert werden (Empfehlungsgrad B). Grundsätzlich erfordern solche Behandlungsansätze zur sicheren Indikationsstellung vor Therapiebeginn eine interdisziplinäre Diskussion und Festlegung (zumindest Beteiligung von Pneumologie, Onkologie, Thoraxchirurgie Radioonkologie und diagnostischer Radiologie). Präoperativ soll die Indikation zur Resektion im interdisziplinären Kontext gleichermaßen überprüft werden. Die Durchführung sollte an Zentren mit entsprechender Erfahrung und hinreichendem Behandlungsvolumen erfolgen.
- ▶ In der Subgruppe T4N0/1 des Stadiums IIIB ist die primäre Operation bzw. die Integration der Operation in das Gesamtbehandlungskonzept bei medizinischer und funktioneller Operabilität in folgenden Fällen möglich: Karinabefall, resektabler Trachealbefall, resektabler Befall des Atrium, Infiltration der V. cava oder der Pulmonalarterie, ipsilobäre Metastase im tumortragenden Lungenlappen (Empfehlungsgrad B).
- ▶ Nach Operation und R0-Resektion sollte im Stadium IIIA<sub>3</sub> bei alleiniger Induktionschemotherapie eine mediastinale Radiotherapie erfolgen. Bei Induktionschemostrahlentherapieprotokollen sollte nach R0-Resektion keine weitere postoperative Radiotherapie durchgeführt werden (Empfehlungsgrad B).
- ▶ Patienten im Stadium IIIA<sub>3</sub> – insbesondere bei multiplem N2-Befall – können gleichermaßen mit einer Kombination aus Strahlentherapie und Chemotherapie (definitive Chemo-/Radiotherapie) behandelt werden (Empfehlungsgrad A).
- ▶ Patienten im Stadium IIIA<sub>4</sub>/IIIB sollten – wenn Allgemeinzustand und Tumorausdehnung dies zulassen – eine Kombination aus Strahlentherapie und Chemotherapie erhalten (Empfehlungsgrad A).
- ▶ Für selektionierte Patienten im Stadium IIIA<sub>4</sub>/IIIB kann im begründeten Ausnahmefall ein multimodaler Behandlungsansatz unter Integration der Operation (möglichst nur in Studien) erfolgen (Empfehlungsgrad D).
- ▶ Im direkten Vergleich ist bei geeigneten Patienten die simultane Radio-/Chemotherapie der sequenziellen überlegen. Bei der Patientenselektion ist auf Komorbiditätsspektrum und Allgemeinzustand zu achten (Empfehlungsgrad A).
- ▶ Die Sequenz von Chemotherapie gefolgt von definitiver Strahlentherapie kann im Vergleich zur alleinigen Strahlentherapie sowohl medianes Überleben als auch 5-Jahres-Überlebensraten signifikant verbessern (Empfehlungsgrad B).
- ▶ Für die sequenzielle und simultane Chemostrahlentherapie sollten cisplatinbasierte Chemotherapieprotokolle gewählt werden (Kombinationspartner bei simultaner Therapie in der Regel Etoposid oder Vincalkaloid) (Empfehlungsgrad B).
- ▶ Sowohl bei der sequenziellen als auch simultanen Behandlung werden typischerweise zwei Zyklen einer voll-dosierten cisplatinhaltigen Kombinationschemotherapie (Zyklusintervall 3–4 Wochen) appliziert (Empfehlungsgrad B).
- ▶ Angesichts des hohen systemischen Rezidivrisikos nach definitiver Chemostrahlentherapie kann im Einzelfall eine konsolidierende platinbasierte Kombinationschemotherapie aufgrund der im historischen Vergleich vielversprechenden Daten im Vergleichsarm einer großen randomisierten Phase-III-Studie (INT0139) durchgeführt werden (Empfehlungsgrad D).

(Fortsetzung s. folgende Seite)

- ▶ Im Vergleich zur alleinigen simultanen Chemo-/Radiotherapie ist der Stellenwert einer zusätzlichen konsolidierenden Chemotherapie in randomisierten Studien bisher allerdings nicht gegenüber Beobachtung belegt. Die zusätzliche Konsolidierung in Form der Monotherapie mit einem Taxan nach stattgehabter Radio-/Chemotherapie führt sogar zu deutlicher und inakzeptabler Toxizität und wird nicht empfohlen (Empfehlungsgrad A).
- ▶ Die Strahlentherapie sollte typischerweise eine Dosis zwischen 60 und 66 Gy bei einmal-täglicher Fraktionierung haben (Empfehlungsgrad A). Die Zeitdauer hängt von der Einzelfraktionierung ab und liegt typischerweise bei 6–7 Wochen (Empfehlungsgrad B). Eine Unterbrechung der Strahlentherapie sollte vermieden werden (Empfehlungsgrad C).
- ▶ Bei Kontraindikationen gegen eine Chemotherapie ist außerhalb von Subgruppen mit sehr guter Prognose nach alleiniger Chirurgie im klinischen Stadium III die alleinige definitive Strahlentherapie in kurativer Intention indiziert (Empfehlungsgrad B). Patienten mit gutem Allgemeinzustand profitieren dann von Fraktionierungsschemata mit mehr als 2 Fraktionen (Empfehlungsgrad A).
- ▶ Die palliative thorakale Strahlentherapie ist bei Patienten, für die kurative Therapiekonzepte nicht geeignet sind, bei bestehender thorakaler Symptomatik indiziert (Empfehlungsgrad A).
- ▶ Verkürzte Fraktionierungsschemata können in Abhängigkeit vom Zustand und Wunsch des Patienten eingesetzt werden (Empfehlungsgrad A).

### 7.4.7 Algorithmus Stadium IIIA

● Abb. 10

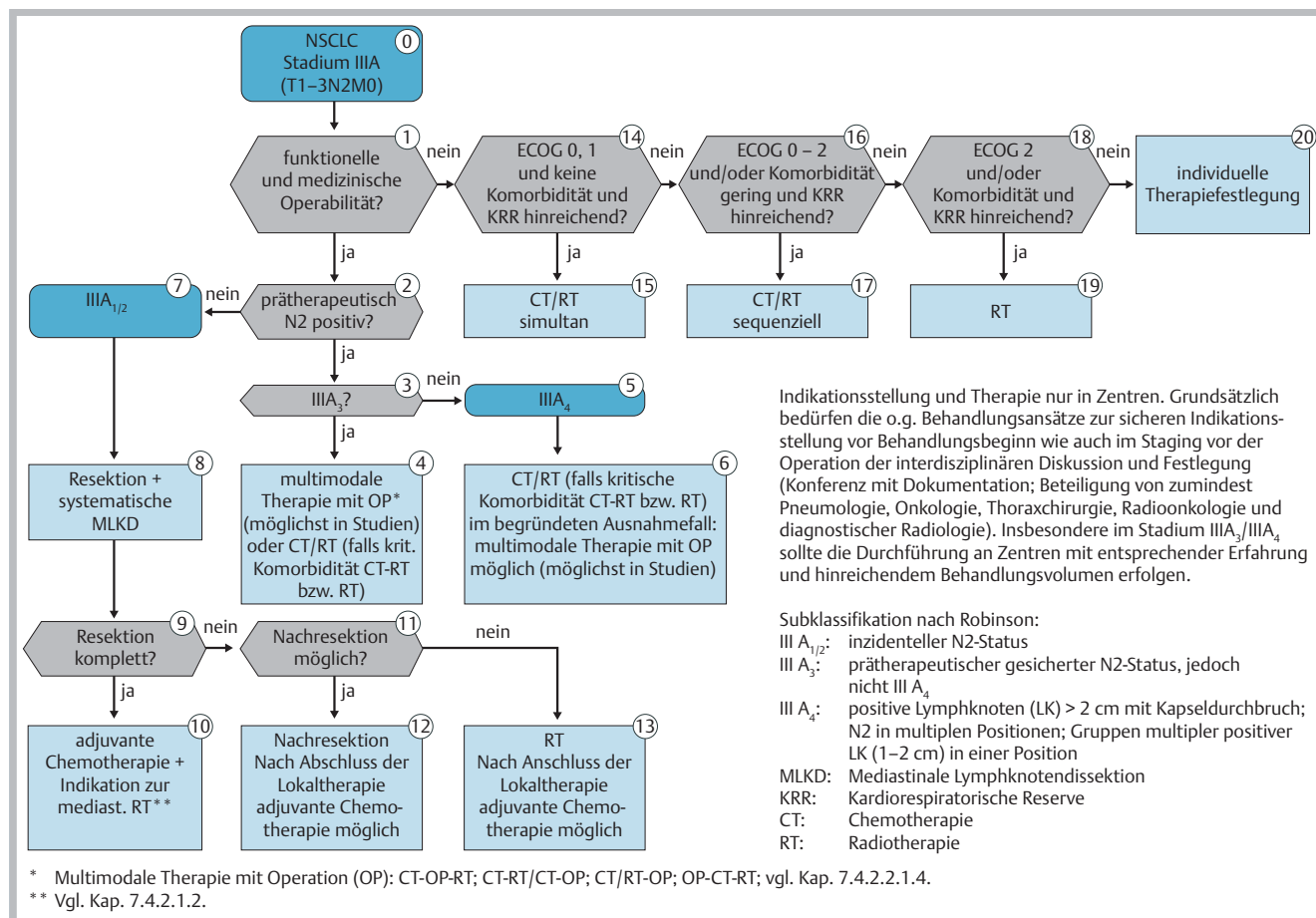


Abb. 10 Algorithmus zur Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms im Stadium IIIA.

## 7.4.8 Algorithmus Stadium IIIB

## ● Abb. 11

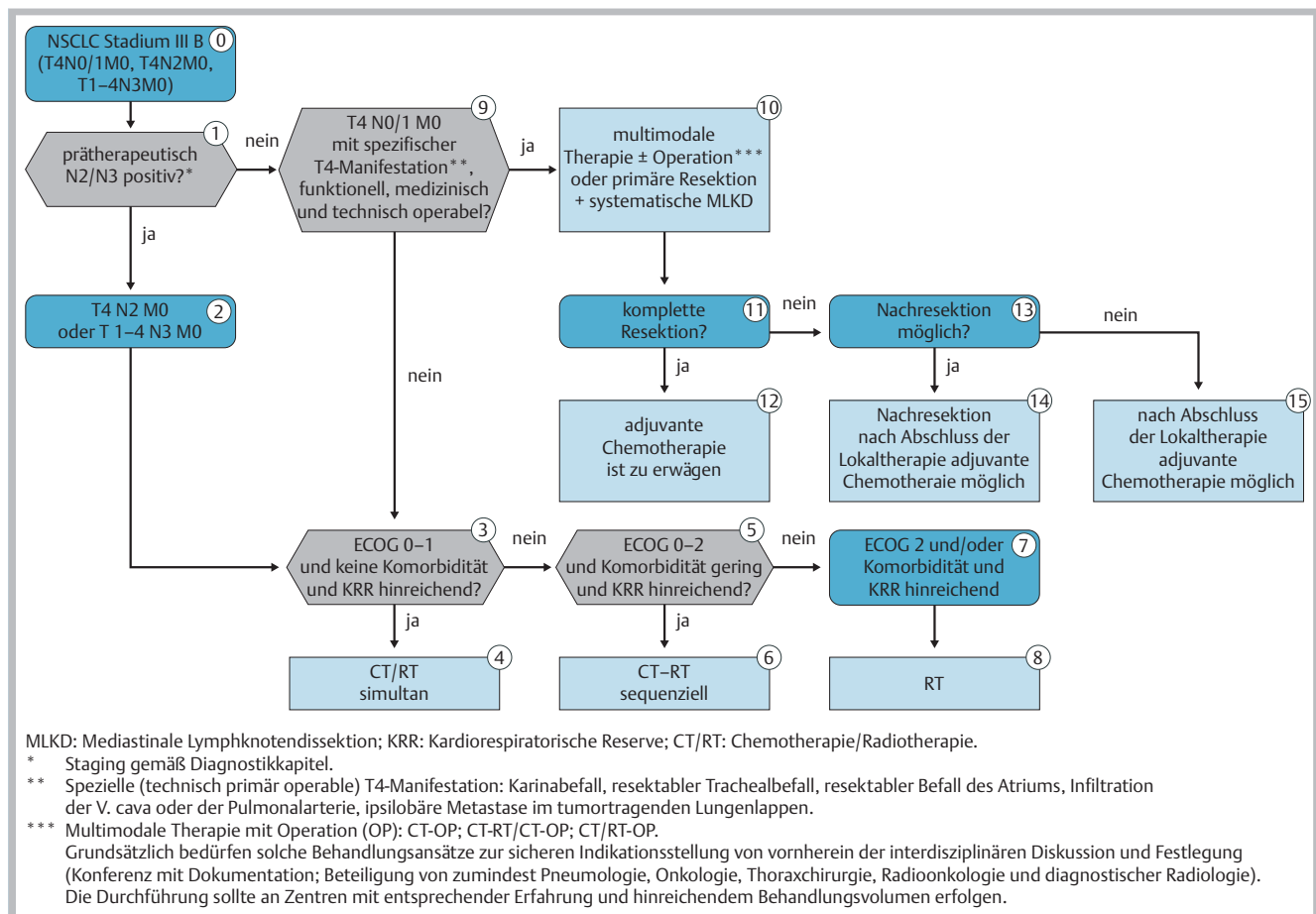


Abb. 11 Algorithmus zur Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms im Stadium IIIB.

## 7.5 Stadium IV/IIIB (ohne Indikation zur definitiven Radiatio)

## 7.5.1 Allgemeine Prinzipien

Im Gesamtkollektiv der Patienten im Stadium IV sowie Stadium IIIB ohne Indikation zur definitiven Radiatio (Stadium IIIB, welches aufgrund der Größe bzw. Lage des Tumors oder Vorliegen eines Pleuraergusses nicht einer kurativen Radiotherapie zugeführt werden kann) liegt die mediane Überlebenszeit bei 8–12 Monaten. Im Vergleich zum metastasierten Kolon- oder Mammakarzinom (mediane Überlebenszeit 20–24 Monate) ist diese Zeitspanne deutlich kürzer und der Altersmedian (67 Jahre) sowie die Frequenz von Komorbiditäten (COPD, KHK, pAVK) höher. In diesem Zeitfenster treten neben sonstigen Manifestationen häufig schmerzhafte oder frakturgefährdete Skelettmetastasen sowie Hirnmetastasen (meist mit zunächst diskreter Symptomatik) auf. Zum Erhalt der Lebensqualität ist eine rasche Diagnostik und Therapieeinleitung notwendig; gleichermaßen auch bei einer lokoregionären Progression mit interventioneller Behandlungsnotwendigkeit (Pleuraerguss; endobronchial okkludierendes, intramural stenosierendes oder extrabronchial komprimierendes Tumorwachstum in Lappen- oder Hauptbronchus bzw. Trachea) oder der Notwendigkeit zur palliativen lokoregionären Kontrolle (Einschmelzung mit drohender Infektion oder Blutung; Brustwandinfiltration). Hierzu bedarf es des Zugangs zu einem Betreuungskontext, in dem schnell, kompetent und sicher ent-

schieden und therapiert wird (Evidenzgrad 5). Voraussetzung dafür ist ein rascher Zugang zu interdisziplinär mit adäquater Expertise getroffenen Entscheidungen (Tumorkonferenz). Grundsätzlich sollte ein onkologisch erfahrener Pneumologe eingebunden sein und regelhaft ein Thoraxchirurg sowie ein thoraxonkologisch erfahrener Radioonkologe und Onkologe.

Gleichermaßen wie die kompetente Durchführung der symptomorientierten, spezifischen Therapiemaßnahmen ist es für eine gute Lebensqualität notwendig, den Patient und seine Angehörigen so zu führen, dass beide adäquat informiert sind und sich in der Behandlung sicher fühlen können und zugleich auch mit der begrenzten Lebensperspektive des Patienten umzugehen lernen. Eine Besonderheit beim metastasierten Lungenkarzinom, im Vergleich zu anderen metastasierten Karzinomen, ist, dass das dafür verfügbare Zeitfenster vergleichsweise kurz ist. Für den betreuenden Haus- oder Facharzt sollte die Möglichkeit bestehen, Patient und Angehörige regelhaft, oder zumindest wenn notwendig, in eine entsprechende Beratungssituation zu bringen. Dafür sollte der Zugang zu einem entsprechend ausgerichtetem Zentrum (Einbindung von Pneumologie; Radioonkologie; Thoraxchirurgie; Onkologie; Ernährungsberatung und -therapie; psychologische Beratung und Betreuung; Sozialdienst; Palliativmedizin; sowie im Bedarfsfall Tumororthopädie und Neurochirurgie) ermöglicht werden (Evidenzgrad 5). Angesichts der kurzen Lebenszeit ist es zudem bedeutsam, diesen Betreuungskontext vom Di-

agnosezeitpunkt an verbindlich und kontinuierlich herzustellen. Damit wird ein von gegenseitigem Kennen und Vertrauen geprägtes Umfeld etabliert, das den Patienten bis hin in die terminale Lebensphase trägt. In einer prospektiven Kohortenstudie wurde gezeigt, dass in diesem Gesamtprozess für die Krankheitsverarbeitung u. a. die Fokussierung auf für den Patienten bedeutsame biographische Elemente hilfreich ist [637] (Evidenzgrad 2b) (Evidenztab. 7.5.1).

### Empfehlungen

- ▶ Die Lebenszeit von Patienten im Stadium IIIB/IV ist begrenzt (Median 8–12 Monate). Von vornherein sollte in dieser Situation ein stabiler und zuverlässiger Betreuungskontext hergestellt werden. Dafür sollte auch der unmittelbare Zugang zu einem entsprechend ausgerichteten interdisziplinären Betreuungskontext ermöglicht werden (Empfehlungsgrad D).
- ▶ Neben der medizinischen Behandlung sollten im Rahmen des Aufklärungsgesprächs bzw. im fortlaufenden Gesprächskontakt die Möglichkeiten zur Rehabilitation, psychoonkologischen Unterstützung, Sozialberatung bzw. Unterstützung durch Selbsthilfegruppen angesprochen werden (Empfehlungsgrad D).
- ▶ Im Stadium IIIB/IV sollte zunächst geprüft werden, ob eine Erkrankungsmanifestation einer zeitnahen Intervention bedarf. Diese sollte dann rasch und vor Einleitung einer systemischen Therapie erfolgen. Der Zugang zu diesen Techniken und Verfahren muss für alle Patienten zeitnah gewährleistet sein (Empfehlungsgrad D).
- ▶ Bei Vorstellung in einem interdisziplinären Zentrum (Pneumologie; Radioonkologie; Thoraxchirurgie; Onkologie; diagnostische Radiologie; Ernährungsberatung und -therapie; psychologische Beratung und Betreuung; Sozialdienst; Palliativmedizin; im Bedarfsfall Tumororthopädie und Neurochirurgie) sollte eine zeitnahe Entscheidungsfindung und -umsetzung (interdisziplinäre Tumorkonferenz; Dokumentation der Therapiefestlegung) gewährleistet sein (Empfehlungsgrad D).

## 7.5.2 Systemtherapie (Erstlinie)

### 7.5.2.1 Indikation/Patientenselektion

Ziele der Behandlung im Stadium IIIB/IV sind

1. die Reduktion tumorbedingter Symptome und
2. die Verlängerung der Überlebenszeit.

Der Stellenwert der Chemotherapie gegenüber alleiniger BSC („Best Supportive Care“) im Hinblick auf diese Punkte wurde sowohl in einer Metaanalyse als auch in weiteren Studien belegt (Evidenztab. 7.5.2.2.). Die in diese Studien/Analysen eingeschlossenen Patienten hatten in der Regel einen guten Allgemeinzustand (ECOG 0, 1).

Im Rahmen von retrospektiven gepoolten Analysen von Chemotherapiestudien wurden Faktoren identifiziert, die prädiktiven Charakter für den Effekt der Chemotherapie auf das Überleben zeigen. Positive Faktoren für das Überleben waren Einsatz einer Kombinationschemotherapie und Einsatz von Cisplatin und/oder Taxan sowie guter Performance-Status (ECOG 0,1), Metastasierung in nur ein Organ, Hämoglobin > 11 g/dl, Alter < 70 Jahre, Normalwerte für LDH, Lactat und Calcium (Evidenztab. 7.5.2.1) (Evidenzgrad 2b).

Auch unter einer laufenden Therapie müssen regelmäßige Kontrollen erfolgen, um eine akute Symptomatik, die einer Intervention (bronchologische Intervention; palliative Radiotherapie; palliative Operation) bedarf, frühzeitig zu erkennen. Für alle Patienten mit Lungenkarzinomen muss der Zugang zu den oben genannten Techniken und Verfahren zeitnah gewährleistet sein (Evidenzgrad 5) (vgl. auch 7.5.1).

### 7.5.2.2 Best Supportive Care (BSC) versus Kombinationschemotherapie + BSC

In die 1995 publizierte Metaanalyse eingeschlossen waren 11 Studien, darunter 8 mit einer cisplatinbasierten Kombinationschemotherapie (778 Patienten). In den Studien mit cisplatinbasierter Kombination belegt die Metaanalyse eine signifikante Verbesserung der Überlebenszeit im Vergleich zu BSC (HR 0,73;  $p < 0,0001$ ) [638] (Evidenzgrad 1a). Dies zeigt auch eine randomisierte Phase-III-Studie (725 Patienten) im Vergleich von 4 verschiedenen cisplatinbasierten Chemotherapieregimen gegenüber BSC (HR 0,77;  $p = 0,0006$ ) [639] (Evidenzgrad 1b). Zudem belegen zwei weitere kleinere Phase-III-Studien einen signifikanten Überlebensvorteil zugunsten einer cisplatinbasierten Kombinationschemotherapie [640, 641]. In einer dieser Studien wurde die Lebensqualität bewertet und es zeigt sich eine Verbesserung unter cisplatinbasierter Kombinationschemotherapie, nicht aber unter BSC [640]. In einer weiteren kleinen Phase-III-Studie (157 Pat.) wird mit einer Paclitaxelmonotherapie ein signifikanter Überlebensvorteil gegenüber BSC offensichtlich [642] (Evidenztab. 7.5.2.2).

Somit sollte bei Patienten im Stadium IIIB/IV eine Chemotherapie zur Verbesserung der Überlebenszeit, der Krankheitskontrolle und der Lebensqualität durchgeführt werden (Evidenzgrad 1a). Für Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0,1) ist im Vergleich zu BSC die Evidenz für eine cisplatinbasierte Kombinationschemotherapie eindeutig (Evidenzgrad 1a).

### 7.5.2.3 Platinfreie versus platinhaltige Kombinationschemotherapie

Die Frage des Stellenwerts einer platinfreien Kombinationstherapie gegenüber einer platinhaltigen Kombinationstherapie wurde in einer Meta-Analyse, die 37 Studien mit 7633 Patienten einschloss (keine individuellen Patientendaten), untersucht [643]. Hinsichtlich der Ansprechrate und des Überlebens konnte ein statistisch signifikanter Vorteil für die Platin-Kombinationstherapie gegenüber platinfreien Kombinationen gezeigt werden (Ansprechrate: OR 1,62; 95% CI 1,46 bis 1,8;  $p < 0,0001$ ; Überleben: OR 1,21; 95% CI 1,09 bis 1,35;  $p < 0,0003$ ). In einer Subgruppe, in der die platinfreien Kombinationen ausschließlich aus Drittgenerations-Zytostatika bestanden, ergab sich ein signifikanter Vorteil hinsichtlich des Ansprechens, nicht aber des Überlebens für die Platin-Kombinationen (Ansprechen: OR 1,17; 95% CI 1,01–1,36;  $p = 0,042$ , Überleben: OR, 1,11; 95% CI, 0,96–1,28;  $p = 0,17$ ). Wenn Platin-Kombinationen gegen nicht-platinhaltige Monotherapien getestet wurden, ergab sich ein signifikanter Vorteil für die Platin-Kombinationen für Ansprechen und Überleben (Ansprechen: OR, 2,62; 95% CI, 2,22–3,09;  $P < 0,0001$ , Überleben: OR 1,38; 95% CI 1,17–1,63;  $P < 0,0001$ ). Die Toxizität von platinhaltigen Kombinationstherapien war signifikant höher als für platinfreie Kombinationen. Lebensqualitätsanalysen wurden nicht berichtet. Die Studien, die in die Meta-Analyse eingeschlossen wurden, waren nicht auf den Nachweis von Nicht-Unterlegenheit ausgerichtet (Evidenztab. 7.5.2.3). Demgemäß ist die Behandlung der Wahl eine platinbasierte Kombinationstherapie.

Bei Kontraindikationen gegen eine platinhaltigen Chemotherapie kann eine platinfreie Drittgenerations-Kombinationstherapie empfohlen werden (Evidenzgrad 1a).

#### 7.5.2.4 Cisplatin versus Carboplatin in der Kombinationschemotherapie

In einer Metaanalyse auf non-IPD (Individual Patient Data) Basis wurden 8 randomisierte Studien eingeschlossen, die Cisplatin (75–120 mg/m<sup>2</sup>) + Kombinationspartner mit Carboplatin (in 3 Studien 300–500 mg/m<sup>2</sup>; in 5 Studien AUC 5–6) + Kombinationspartner verglichen. Kombinationspartner war in 3 Studien Etoposid, Vindesin, Vinblastin oder Mitomycin C und in 5 Studien Gemcitabin oder Taxan. Die Analyse aller Studien zeigt für Cisplatin eine signifikante Verbesserung der Remissionsrate (Hazard Ratio 1,36;  $p < 0,001$ ) ohne signifikante Verbesserung der Überlebenszeit. Die Subgruppenanalyse der Studien, in denen Gemcitabin oder Taxan als Kombinationspartner eingesetzt wurde, zeigt für Cisplatin eine signifikante Verbesserung der Remissionsrate (Hazard Ratio 1,38;  $p = 0,001$ ) wie auch signifikante Verbesserung der Überlebenszeit (Hazard Ratio 1,1;  $p = 0,04$ ) [644].

In einer weiteren Metaanalyse auf IPD (Individual Patient Data) Basis wurden 9 randomisierte Studien eingeschlossen (Altersmedian der Patienten 60 Jahre; ECOG 0,1 83%). Für Cisplatin zeigt sich eine signifikante Verbesserung der Remissionsrate (30% vs. 24%; Odds Ratio 1,37;  $p < 0,001$ ) ohne signifikante Verbesserung der Überlebenszeit (Odds Ratio 1,07;  $p = 0,1$ ). Die Subgruppenanalyse der Studien, in denen Gemcitabin, Vinorelbin oder Taxan als Kombinationspartner eingesetzt wurde, zeigt für Cisplatin eine signifikante Verbesserung der Remissionsrate wie auch signifikante Verbesserung der Überlebenszeit (Odds Ratio 1,11;  $p < 0,05$ ) [645].

Die Metaanalysen belegen, dass Cisplatin im Vergleich zu Carboplatin in der Kombinationstherapie mit einer weiteren Substanz zu einer signifikant höheren Remissionsrate führt und bei Kombination mit Gemcitabin, Taxan oder Vinorelbin auch die Überlebenszeit signifikant länger ist (Evidenztab. 7.5.2.4.). Daher wird in der Erstlinientherapie bei Patienten ohne ausschließende Komorbidität die Behandlung mit Cisplatin empfohlen (Evidenzgrad 1a). Bei relevanter Komorbidität (Herzinsuffizienz; Niereninsuffizienz) sollte Carboplatin bevorzugt werden (Evidenzgrad 5).

#### 7.5.2.5 Stellenwert von Drittgenerationszytostatika

Als Kombinationspartner stehen die Zytostatika der zweiten Generation wie Etoposid, Vindesin, Mitomycin und Ifosfamid oder der sog. dritten Generation wie Gemcitabin, Paclitaxel, Docetaxel, Vinorelbin und Pemetrexed zur Verfügung. Im Vergleich zu bestsupportive-care haben die Drittgenerationszytostatika in der Monochemotherapie ihren Vorteil für das Gesamtüberleben gezeigt [642,646] und sind mittlerweile in der Kombination mit Cisplatin als untereinander äqui-effektiv etabliert [647–649]. Für die Kombination Cisplatin/Pemetrexed wurde in einer randomisierten Studie Äquieffektivität zu Cisplatin/Gemcitabin gezeigt; eine explorative Subgruppenanalyse zeigte für Nicht-Plattenepithelkarzinome eine um 1,4 Monate bessere mediane Überlebenszeit mit Cisplatin/Pemetrexed [650] und führte zur Zulassung zur Behandlung von Nicht-Plattenepithelkarzinomen.

Die Frage der Überlegenheit von Drittgenerations-Cisplatin-Kombinationen gegenüber Zweitgenerations-Cisplatin-Kombinationen wurde in einer Reihe von Phase-III-Studien ohne einheitliches Ergebnis überprüft [623,651–655].

Drei prospektiv randomisierte Studien zeigen einen signifikanten Überlebensvorteil von Drittgenerations-Kombinationen gegenüber Zweitgenerations-Kombinationen (Cisplatin/Vinorelbin versus Cisplatin/Vindesin [652]; Carboplatin/Gemcitabin versus Mitomycin, Cisplatin, Ifosfamid [655]; Cisplatin/Docetaxel versus Cisplatin/Vindesin [656]).

In zwei Metaanalysen wurden Effekte von Drittgenerations-Zytostatika gegenüber Zweitgenerationszytostatika untersucht. Eine Metaanalyse überprüfte die Effektivität von Gemcitabin-Kombinationen gegenüber einer Monotherapie sowie einer Zwei- bzw. Dreifachtherapie von II. und III. Generationssubstanzen. Die getrennte Analyse der Studien mit Kombinationschemotherapie zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil für die Kombination Gemcitabin und Cisplatin gegenüber der Kombination von Platinderivat und Zweitgenerationszytostatikum [657]. In einer zweiten Metaanalyse wurde in der platinbasierten Kombinationstherapie Docetaxel gegen Vincaalkaloide (Vinorelbin oder Vindesin) verglichen. Docetaxel war statistisch signifikant überlegen gegenüber Vinkaalkaloiden hinsichtlich Überleben und Toxizität [658]. Diese Metaanalyse wurde auf Basis individueller Patientendaten aktualisiert und kam zum identischen Ergebnis hinsichtlich der klinischen Effektivität [659] (Evidenztab. 7.5.2.5). In einer kürzlich publizierten randomisierten Studie (Tan et al. 2009 [660]) wurde Cisplatin/Docetaxel im Vergleich zu Cisplatin/Vinorelbin (Tag 1, i.v.; Tag 8, oral) geprüft. Die auf Basis eines Superiority-Designs konzipierte Studie (Endpunkt „time to treatment failure“) zeigte keine Überlegenheit für einen der beiden Therapiearme. In der explorativen Betrachtung der beiden Therapiearme fanden sich vergleichbare Ergebnisse für die analysierten Endpunkte der Studie (time to treatment failure; Remissionsrate; Gesamtüberleben).

#### 7.5.2.6 Mono- versus Kombinationschemotherapie

##### 7.5.2.6.1 Zweitgenerationszytostatika

Zwei Metaanalysen, überwiegend mit Zweitgenerationszytostatika durchgeführt, belegen einen signifikanten Vorteil einer Kombinationstherapie im Vergleich zur Monotherapie [582,661]. Die Kombinationstherapie ergibt ein besseres Ansprechen (20–35%) und ein verbessertes 1-Jahres-Überleben (24,4% bzw. 21,7%), allerdings bei gesteigerter Toxizität und therapieassoziiert Mortalität ( $< 1\%$  vs. 2–3%) (Evidenzgrad 1a) (Evidenztab. 7.5.2.6.1).

##### 7.5.2.6.2 Drittgenerationszytostatika

Auch für die Drittgenerationszytostatika wurde ein Vorteil der Kombination gegenüber einer Cisplatin-Monotherapie mit verbessertem Ansprechen und Überleben gezeigt [610,662–664]. In einer Metaanalyse wurde die Frage einer Monotherapie vs. Kombinationstherapie untersucht. Die platinhaltige Kombinationstherapie war gegenüber Drittgenerations-Monotherapien hinsichtlich Ansprechen (OR=2,62; 95% CI 2,22–3,09;  $P < 0,0001$ ) und Überleben (OR=1,38; 95% CI 1,17 bis 1,63;  $P = 0,0001$ ) signifikant überlegen [643] (Evidenzgrad 1a) (Evidenztab. 7.5.2.6.2).

##### 7.5.2.7 Therapiedauer

In zwei randomisierten Studien wurde die Zeitdauer der Chemotherapie geprüft (Evidenztab. 7.5.2.7). Eine Studie sollte einen Unterschied der 6-monatigen Überlebensrate von  $\geq 33\%$  bzw. der medianen Überlebenszeit (MÜZ) von 4 auf 6 Monate beim Vergleich von 3 versus 6 Zyklen Mitomycin/Vinblastin/Cisplatin zeigen. Ein Unterschied wurde nicht festgestellt (MÜZ 6 versus 7



Monate;  $p = 0,2$ ); allerdings erhielten im Vergleichsarm nur 31% der Patienten 6 Zyklen Chemotherapie [665]. In einer weiteren Studie sollte ein Unterschied in der 1-Jahres-Überlebensrate von 15% gezeigt werden. Geprüft wurde die Gabe von 4 Zyklen Carboplatin/Paclitaxel versus fortlaufender Gabe von Carboplatin/Paclitaxel bis zur Erkrankungsprogression. Im Falle der Erkrankungsprogression wurde in beiden Armen auf wöchentliche Gabe von Paclitaxel umgestellt. Weder für die Überlebenszeit noch Lebensqualität konnte die Überlegenheit eines Therapiearmes nachgewiesen werden [666]. Obwohl beide Studien kein Non-Inferiority-Design zur Grundlage hatten, kann gefolgert werden, dass eine über 4–6 Chemotherapiezyklen hinausgehende Behandlung in der Erstlinientherapie weder hinsichtlich der Überlebenszeit, noch hinsichtlich der Lebensqualität Vorteile bringt (Evidenzgrad 1b).

Kürzlich publizierte Studien weisen darauf hin, dass nach einer Primärbehandlung mit 4 Zyklen einer platinhaltigen Kombinationschemotherapie eine direkt anschließende Konsolidierungschemotherapie für ausgewählte Patienten im Vergleich zu einer Zweitlinientherapie bei Erkrankungsprogression im Hinblick auf die Verbesserung des progressionsfreien Überlebens wie auch das Gesamtüberleben sinnvoll sein könnte (Fidias et al. 2008 [667], Ciuleanu et al. 2009 [668], Soon et al. 2009 [669]). Eine abschließende Bewertung und damit insbesondere auch eine Empfehlung, welche Patienten von einer sog. frühen Konsolidierungsbehandlung profitieren, sind derzeit nicht möglich.

#### 7.5.2.8 Stellenwert der Monochemotherapie

Bei älteren Patienten ( $> 70$  Jahre) wurde in einer randomisierten Studie (ECOG 2, 24%;  $\geq 2$  Komorbiditäten, 21%) der Stellenwert einer Monochemotherapie (Vinorelbin) im Vergleich zu BSC geprüft. Tumorbedingte Symptome (Schmerz, Dyspnoe) und mediane Überlebenszeit waren signifikant gebessert bzw. verlängert, während chemotherapiebedingte Nebenwirkungen (Neuropathie; Obstipation) signifikant zunahm. In einer weiteren randomisierten Studie bei älteren Patienten ( $> 70$  Jahre; ECOG 2, 19%;  $\geq 2$  Komorbiditäten, 66%) wurde eine Kombinationstherapie aus Gemcitabin und Vinorelbin im Vergleich zur Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin geprüft. Eine Überlegenheit (Verbesserung der medianen Überlebenszeit) der Kombination im Vergleich zur Monotherapie konnte nicht gezeigt werden [646]. Die Studien zeigen, dass Patienten, bei denen aufgrund von Komorbidität oder Allgemeinzustand eine platinbasierte Kombinationschemotherapie nicht möglich ist, von einer Monotherapie mit einem Drittgenerationszytostatikum profitieren (Symptomenkontrolle; mediane Überlebenszeit) (Evidenzgrad 1b). Höheres Alter ( $> 70$  Jahre) allein sollte kein Ausschlussgrund von einer platinbasierten Kombinationstherapie sein. Die retrospektive Kohortenanalyse einer Phase-III-Studie, in der Cisplatin mit verschiedenen Kombinationspartnern geprüft wurde zeigt, dass bei Patienten  $> 70$  Jahre ohne relevante Komorbidität die cisplatinbasierte Kombinationschemotherapie gleiche Effektivität/Nebenwirkungen hatte wie bei Patienten  $< 70$  Jahre [670] (Evidenztab. 7.5.2.8). Die Frage, ob eine orale Therapie mit Vinorelbin einer intravenösen Vinorelbin-Therapie unterlegen ist, wurde in einer randomisierten Phase-II-Studie überprüft. In dieser Studie war die orale Vinorelbin-Applikation statistisch signifikant schlechter für Überleben und progressionsfreies Überleben als die intravenöse Vinorelbin-Applikation. Dies traf insbesondere auf die PS 2-Patienten zu [671]. In einer weiteren randomisierten Phase-II-Studie (Vinorelbin oral vs. Vinorelbin i.v.) zeigten sich im Hinblick auf die analysierten Endpunkte (Remissionsrate;

progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben) vergleichbare Ergebnisse zwischen beiden Therapiearmen (Jassem et al. 2001 [672]).

#### 7.5.2.9 Stellenwert rezeptor- bzw. ligandenspezifischer Therapieansätze

Im Stadium IIIB ergab die Gefitinib-Erhaltungstherapie nach Chemo-Strahlen- und Konsolidierungschemotherapie im Vergleich gegen Placebo keinen Vorteil; eine Interimsanalyse zeigte einen ungünstigen Effekt von Gefitinib mit einer Dosierung von 250 mg/Tag bezüglich des Überlebens [673]. Die Kombination einer Zweifach-Chemotherapie mit einer Therapie mit den oralen Tyrosinkinasehemmern Erlotinib oder Gefitinib zeigte keinen Vorteil hinsichtlich Ansprechen, progressionsfreiem Überleben und Überleben [674–677].

Die Kombination von Zweifach-Chemotherapie (Paclitaxel und Carboplatin) mit dem Anti-VEGF-Antikörper Bevacizumab in einer Dosierung von 15 mg/kg KG alle 3 Wochen ergab in einer randomisierten Studie bei Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinomen einen statistisch signifikanten Vorteil (Median) für das Gesamtüberleben (2 Monate) und progressionsfreie Überleben (1,7 Monate), sowie eine Verbesserung der CR/PR Raten von 15% auf 35% [678] zugunsten der Kombination mit Bevacizumab (Evidenzgrad 1b). Eine zweite Studie, deren primärer Endpunkt das progressionsfreie Überleben war, prüfte die Kombination von Bevacizumab 7,5 mg/kg KG und von 15 mg/kg KG alle 3 Wochen mit Gemcitabin und Cisplatin. Ein statistisch signifikanter Vorteil für den primären Endpunkt konnte für beide Dosierungen in Übereinstimmung mit der amerikanischen Studie erreicht werden, mit einer HR von 0,75 ( $p = 0,0026$ ) bzw. 0,82 ( $p = 0,03$ ). Die Ansprechrate war ebenfalls signifikant besser für die Bevacizumab-Kombinationen mit 34% für 7,5 mg/kg KG bzw. 30% für 15 mg/kg KG gegenüber 20% im Kontrollarm [679]. In beiden Studien wurde Bevacizumab in den experimentellen Armen nach Abschluss der Chemotherapie bis zum Progress als Erhaltungstherapie appliziert, die Effektivität der Bevacizumab-Erhaltungstherapie ist allerdings bisher nicht in einer kontrollierten Studie überprüft. In Subgruppenanalysen zeigt sich, dass unter Behandlung mit Bevacizumab plus Chemotherapie bei Patienten  $> 70$  Jahre die therapieassoziierte Letalität mit 6% beachtlich sein kann [680] (Evidenzgrad 3a). In einer weiteren Subgruppenanalyse wurde offensichtlich, dass Frauen von einer Behandlung mit Bevacizumab im Hinblick auf das Gesamtüberleben nicht profitierten [678] (Evidenztab. 7.5.2.9).

Die Kombination einer 2-fach-Chemotherapie (Cisplatin und Vinorelbin) mit dem EGF-Rezeptor-Antikörper Cetuximab zeigte in einer randomisierten Studie mit EGF-Rezeptor-Expression (Immunhistochemie) einen Vorteil der medianen Überlebenszeit für den Therapiearm mit Cetuximab von 1,2 Monaten (10,1 vs. 11,3 Monate; HR 0,87), der bei einer Patientenzahl von 1,125 signifikant war ( $p = 0,044$ ) [681] (Evidenztab. 7.5.2.9).

In einer randomisierten Studie wurde bei 1217 asiatischen Patienten mit Adenokarzinomen und keinem oder begrenztem Nikotinkonsum (94% Nieraucher) in der Primärbehandlung der Stellenwert einer Therapie durch den EGF-Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitor Gefitinib mit einer Chemotherapie (Carboplatin/Taxol) verglichen (I-PASS-Studie). Für den Behandlungsarm mit Gefitinib zeigte sich bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 5,6 Monaten eine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (HR = 0,74;  $p < 0,0001$ ). Bei Patienten mit Nachweis einer Mutation des EGF-Rezeptor-Gens (analysiert 437/positiver Mutationsstatus 261; 60%) zeigte sich im Vergleich zur Chemothera-

pie für Gefitinib eine signifikante Verbesserung der Remissionsrate (ORR) (71 % vs. 47 %;  $p = 0,0001$ ) wie auch des progressionsfreien Überlebens (HR = 0,48;  $p < 0,0001$ ) [682]. Kritisch anzumerken ist, dass in der Studie keine zentrale Auswertung der Tumorevaluation vorgesehen war. Die Ergebnisse dieser Studie haben dazu geführt, dass Gefitinib bei Patienten mit Nachweis einer EGF-Rezeptor-Mutation im Stadium IIIB/IV des NSCLC in allen Therapielinien zugelassen wurde.

### 7.5.2.10 Diskussionspunkte

Für die Rezeptor- und ligandenspezifische Therapie ist es notwendig, in Zukunft prädiktive Parameter zu entwickeln, die vorhersagen, welche Gruppen von Patienten von der Therapie am ehesten profitieren. Ebenfalls ist eine Verbesserung der Therapieergebnisse zum jetzigen Zeitpunkt mit den vorhandenen Substanzen am ehesten von pharmakogenomischen Ansätzen zu erwarten, die in prospektiven klinischen Studien mit standardisierten und validierten Nachweisverfahren erhoben werden sollten.

### Empfehlungen

- ▶ Bei Patienten im Stadium IIIB/IV in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0,1) sollte eine cisplatinbasierte Kombinationschemotherapie zur Verbesserung der Überlebenszeit, der Krankheitskontrolle und der Lebensqualität durchgeführt werden (Empfehlungsgrad A).
- ▶ Bei relevanter Komorbidität (Herzinsuffizienz; Niereninsuffizienz) kann Carboplatin statt Cisplatin eingesetzt werden. Alternativ kann dann auch eine platinfreie Kombination mit Drittgenerationszytostatika eingesetzt werden (Empfehlungsgrad B).
- ▶ In der Erstlinienchemotherapie sollten 4 (–6) Zyklen gegeben werden. Es gibt derzeit keine konsistenten Daten, die im Hinblick auf die Überlebenszeit in der Erstlinienbehandlung eine Erhaltungstherapie unterstützen (Empfehlungsgrad B).
- ▶ Patienten in reduziertem Allgemeinzustand (ECOG 2) bzw. mit Kontraindikationen gegen eine platinbasierte Kombinationschemotherapie im Stadium IIIB/IV können eine Monotherapie mit einem Drittgenerationszytostatikum (z. B. Vinorelbin, Gemcitabin) erhalten (Empfehlungsgrad A).
- ▶ Bei Patienten im Stadium IIIB/IV (ECOG 0,1) mit Nicht-Plattenepithelkarzinom führt die Behandlung mit Bevacizumab zusätzlich zur platinbasierten Kombinationschemotherapie zu einer signifikanten Verbesserung der Remissionsrate und der medianen Überlebenszeit bzw. des medianen progressionsfreien Überlebens. Bei selektionierten Patienten im Stadium IIIB/IV mit Nicht-Plattenepithelkarzinom und gutem Allgemeinzustand (ECOG 0,1) kann daher – unter Berücksichtigung der Kontraindikationen – Bevacizumab in der Erstlinienbehandlung zusätzlich zur platinbasierten Kombinationschemotherapie eingesetzt werden (Empfehlungsgrad B).
- ▶ Die weitere Charakterisierung von Patientensubgruppen, die am besten profitieren, ist wünschenswert (Empfehlungsgrad D).
- ▶ Bei Patienten > 70 Jahre kann die therapieassoziierte Toxizität und Letalität unter Bevacizumab bedeutsam sein. Daher sollte bei älteren Patienten die Indikation besonders streng unter kritischer Würdigung der Komorbidität gestellt werden (Empfehlungsgrad B).

- ▶ Auch unter einer laufenden Therapie müssen regelmäßige Kontrollen erfolgen, um eine die Lebensqualität kompromittierende Symptomatik frühzeitig zu erkennen und zu behandeln (Empfehlungsgrad B).
- ▶ Unter einer laufenden Therapie sollten die Kontrolluntersuchungen in der Regel in 6-wöchigen Intervallen erfolgen. Nach abgeschlossener Therapie erfolgen Kontrollen nach klinischer Erfordernis, die Kontrollintervalle liegen in der Regel bei 6–12 Wochen (Empfehlungsgrad D).
- ▶ Bei Patienten im Stadium IIIB/IV führt die Behandlung mit Cetuximab zusätzlich zur platinbasierten Kombinationschemotherapie zu einer statistisch signifikanten Verbesserung der Remissionsrate und der medianen Überlebenszeit. Bei Patienten im Stadium IIIB/IV kann Cetuximab in der Erstlinienbehandlung zusätzlich zur platinbasierten Kombinationschemotherapie eingesetzt werden (Empfehlungsgrad B).
- ▶ Die weitere Charakterisierung von Patientensubgruppen, die am besten profitieren, sollte erfolgen (Empfehlungsgrad D). Zum Zeitpunkt der Publikation der Leitlinie ist Cetuximab nicht zur Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms zugelassen.
- ▶ Bei Patienten mit aktivierenden Mutationen des EGF-Rezeptors (insbesondere del. 19; exon 21 L858R) ist Gefitinib im Hinblick auf Remissionsrate und progressionsfreies Überleben in der Erstlinienbehandlung einer Chemotherapie signifikant überlegen (Empfehlungsgrad B). Gefitinib ist daraufhin bei positivem Mutationsstatus des EGF-Rezeptors in allen Therapielinien als eine mögliche Behandlungsoption zugelassen worden. In der zulassungsrelevanten Studie erfolgte die Analyse des Mutationsstatus bei Patienten mit einem Adenokarzinom und minimalem Nikotinkonsum (94 % Nieraucher).

### 7.5.2.11 Empfehlungen für die künftige Therapieentwicklung

Rezeptor- bzw. ligandenspezifische Therapieansätze (z. B. Inhibition des EGF- bzw. VEGF-Signalweges (Antikörper; Tyrosinkinaseinhibitoren)) werden derzeit geprüft bzw. finden bereits Eingang in die Systemtherapie des NSCLC. Angesichts des spezifischen Wirkmechanismus und der Möglichkeit zur molekularen Charakterisierung von Tumoren besteht die Möglichkeit über das „molekulare Tumorprofil“ Patientengruppen zu charakterisieren, die besonders gut von diesen Ansätzen profitieren [683, 684] (Evidenzgrad 3a). Künftig wird eine zunehmende Zahl von Therapieansätzen auf diesem Feld erwartet. Um eine adäquate Differenzialtherapie zu ermöglichen und kosteneffektiv zu therapieren, ist es wünschenswert, in klinischen Studien – insbesondere in solchen mit rezeptor- bzw. ligandenspezifischen Therapieansätzen – die molekulare Charakterisierung der Tumoren durchzuführen und mit dem Outcome zu korrelieren. Die klinische Entwicklung von rezeptor- bzw. ligandenspezifischen Therapieansätzen sollte daher nur in klinischen Studien mit adäquater Gewebeasservation und molekularer Charakterisierung der Tumoren sowie deren Korrelation mit dem Outcome erfolgen (Evidenzgrad 5).

## 7.5.3 Systemtherapie (Zweitlinie und weitere)

### 7.5.3.1 Indikation/Patientenselektion

Ziel einer Zweitlinientherapie ist die Verbesserung der Überlebenszeit sowie die Kontrolle von Tumor-assoziierten Symptomen. In Phase-III-Studien, die den Stellenwert einer Zweitlinientherapie überprüften, wurden Patienten mit PS 0–2 aufgenommen. Den größten klinischen Nutzen wiesen Patienten mit PS 0

und 1 auf, allerdings konnte ein statistisch signifikanter Vorteil hinsichtlich des Überlebens auch für PS 2-Patienten in Subgruppenanalysen nachgewiesen werden. Die Dauer des therapiefreien Intervalls hat einen günstigen Einfluss auf das Überleben mit einer Zweitlinientherapie [685, 686].

### 7.5.3.2 Konventionelle Chemotherapie

Bei Erkrankungsprogression nach stattgehabter primärer Chemotherapie kann im Stadium IIIB/IV eine erneute Chemotherapie mit Docetaxel bzw. Pemetrexed oder eine Behandlung mit dem EGF-Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitor Erlotinib eingeleitet werden. Für Docetaxel (ECOG 2, 24% der Patienten; platinbasierte Vortherapie, 100%) wurde im Vergleich zu BSC eine signifikante Verbesserung der medianen Überlebenszeit gezeigt. In einer weiteren Studie mit Non-Inferiority-Design wurde im Vergleich zwischen Docetaxel und Pemetrexed (ECOG 2, 12% der Patienten; platinbasierte Vortherapie, 91%) Äquieffektivität für Ansprechen und Überleben bei signifikant günstigerem Toxizitätsprofil für Pemetrexed gezeigt [685].

Die Remissionsraten in diesen Studien liegen in der Größenordnung von 5,8% bis 9,1%. Dennoch findet sich im Vergleich zu BSC eine signifikante Verbesserung der medianen Überlebenszeit und bestimmter Parameter der Lebensqualität (Schmerz, Husten, Dyspnoe) (Evidenzgrad 1b) [686–688] (Evidenztab. 7.5.3.2.).

In einer weiteren Phase-III-Studie wurde Docetaxel gegen Vinorelbin oder Ifosfamid in der Zweitlinie überprüft. Es konnte kein signifikanter Unterschied im primären Studienziel (mediane Überlebenszeit) gezeigt werden, jedoch fanden sich signifikante Unterschiede in den sekundären Studienzielen (1-Jahres-Überleben und progressionsfreies Überleben) [689].

In einer Metaanalyse, die 865 Patienten einschloss, konnte gezeigt werden, dass Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> alle 3 Wochen gegenüber einer wöchentlichen Applikation mit 33–36 mg/m<sup>2</sup> hinsichtlich Überleben und progressionsfreiem Überleben äquieffektiv ist. Die wöchentliche Applikation von Docetaxel weist gegenüber der 3-wöchentlichen signifikante Vorteile hinsichtlich der hämatologischen Toxizitäten (Granulozytopenie und febrile Granulozytopenie) auf [690] (Evidenzgrad 1b).

In zwei weiteren Studien wurden Topotecan und Vinflunin im Vergleich zu Docetaxel (Non-Inferiority-Design) untersucht. Für Topotecan 2,3 mg/m<sup>2</sup> (oral) d1–5 alle 3 Wochen konnte Äquieffektivität gegenüber Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> alle 3 Wochen hinsichtlich des 1-Jahres-Überlebens (25,1 vs 28,7%; HR = 1,23, CI 1,06–1,44) sowie der Zeit bis zur Tumorprogression (11 vs. 13 Wo, p = 0,02, HR = 1,2; CI 1,02–1,39) gezeigt werden [691]. Gleichermaßen wurde für Vinflunin (320 mg/m<sup>2</sup>) Äquieffektivität gegenüber Docetaxel für das primäre Studienziel (progressionsfreies Überleben 2,3 vs. 2, 3 Monate) und die sekundären Studienziele gezeigt werden [692]. In beiden Studien liegen keine Subgruppenanalysen für PS 2-Patienten vor. Für beide Substanzen ist allerdings bisher keine formale Zulassung erteilt worden.

### 7.5.3.3 Stellenwert rezeptor- bzw. ligandenspezifischer Therapieansätze

In einer randomisierten Studie (Non-Inferiority-Design) wurde für Gefitinib Äquivalenz im Vergleich zu Docetaxel gezeigt (Hazard Ratio Gesamtüberleben) [693]. Im Hinblick auf die Lebensqualität war die Behandlung mit Gefitinib günstiger. Die ergänzenden Daten der I-PASS-Studie (vgl. 7.5.2.9) haben zur Zulassung von Gefitinib bei Patienten mit Nachweis einer aktivierenden EGF-Rezeptor-Mutation (insbesondere del. 19; exon 21 L858R) in allen Therapielinien geführt.

In einer randomisierten Studie wurde für Erlotinib im Vergleich zu BSC (ECOG 2, 25%; ECOG 3, 9%; platinbasierte Vortherapie, 92%; ≥ 2 Vortherapien, 50%) eine signifikante Verbesserung der medianen Überlebenszeit gezeigt [686].

Prädiktoren für Ansprechen auf Erlotinib, die in einer multivariaten Analyse definiert wurden, waren Nieraucherstatus, d. h. < 100 Zigaretten lebenslang (p < 0,001), Adenokarzinom (p = 0,01) und EGFR Expression (p = 0,03) [686]. Die Expression von EGFR hatte keinen Einfluss hinsichtlich progressionsfreiem Überleben und Überleben (Evidenztab. 7.5.3.3.).

### 7.5.3.4 Diskussionspunkte

Die optimale Sequenz der Zweit- und Drittlinientherapie ist nicht durch prospektive Studien untersucht. In einer japanischen Studie, die in der Zweitlinie Docetaxel und Gefitinib bei unselektierten Patienten verglich, konnte eine Nicht-Unterlegenheit von Gefitinib nicht nachgewiesen werden [694].

## Empfehlungen

- ▶ Bei Patienten in gutem Allgemeinzustand mit einer Erkrankungsprogression nach primärer Chemotherapie wird die Durchführung einer Zweitlinientherapie bis zum Progress oder Auftreten von Toxizitäten empfohlen (Empfehlungsgrad A). Trotz niedriger Ansprechraten kann eine Verlängerung des Überlebens und eine Verbesserung tumorbedingter Symptome erreicht werden. In Phase-III-Studien sind mit entsprechender Evidenz geprüft: Docetaxel, Pemetrexed, Topotecan, Vinflunin, Gefitinib und Erlotinib. Zugelassen für die Behandlung sind allerdings nur: Docetaxel, Pemetrexed (Nicht-Plattenepithelkarzinome) und Erlotinib.
- ▶ Gefitinib ist bei aktivierenden Mutationen des EGF-Rezeptors (insbesondere del. 19; exon 21 L858R) in allen Therapielinien, auch in der Zweitlinientherapie, zur Behandlung zugelassen (Empfehlungsgrad B). In der zulassungsrelevanten Studie erfolgte die Analyse des Mutationsstatus bei Patienten mit einem Adenokarzinom und minimalem Nikotinkonsum (94% Nieraucher).
- ▶ Bei Patienten, die nach einer Zweitlinientherapie progredient sind, kann eine Drittlinientherapie durchgeführt werden (Empfehlungsgrad B).
- ▶ Bei Patienten mit längerfristigem Krankheitsverlauf kann bei entsprechender klinischer Situation und akzeptablem Risikoprofil zur Symptomenkontrolle eine weitere Antitumorthherapie auch nach der Drittlinienbehandlung eingesetzt werden (Empfehlungsgrad D).

### 7.5.3.5 Empfehlungen für die künftige Therapieentwicklung

Rezeptor- bzw. ligandenspezifische Therapieansätze werden derzeit geprüft bzw. finden bereits Eingang in die Systemtherapie des NSCLC. Angesichts des spezifischen Wirkmechanismus und der Möglichkeit zur molekularen Charakterisierung von Tumoren besteht die Möglichkeit über das „molekulare Tumorprofil“ Patientengruppen zu charakterisieren, die besonders gut von diesen Ansätzen profitieren. Künftig wird eine zunehmende Zahl von Therapieansätzen auf diesem Feld erwartet. Um eine adäquate Differenzialtherapie zu ermöglichen und kosteneffektiv zu therapieren, sollte in klinischen Studien – insbesondere in solchen mit rezeptor- bzw. ligandenspezifischen Therapieansätzen – die molekulare Charakterisierung der Tumoren durchgeführt und mit dem Outcome korreliert werden (Evidenzgrad 5).

### 7.5.4 Therapie synchroner solitärer Metastasen (Hirn; Nebenniere) unter Einbezug der Resektion des Primärtumors

Bei Erstdiagnose von nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen befinden sich 39% der Patienten im Stadium IV [695]. Lediglich 12% der Patienten weisen bei Erstdiagnose eines nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms solitäre Metastasen auf, wobei sich diese am häufigsten in Gehirn (5%) oder Nebennieren (4%) finden [696–699]. Prinzipiell muss zwischen synchronen und metachronen solitären Metastasen unterschieden werden. In diesem Kapitel werden lediglich synchrone solitäre Metastasen abgehandelt, also Metastasen, die bei Erstdiagnose eines Lungenkarzinoms bereits nachweisbar sind. Die Metastasektomie mit anschließender Lungenresektion und adjuvanter Therapie steht der palliativen Therapie ohne Tumorresektion gegenüber.

Zur Therapie von solitären synchronen Metastasen bei nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen existieren keine systematischen Übersichtsarbeiten. Daher wurden in diesen systematischen Überblick alle vorhandenen retrospektiven Studien (fünf zu synchronen zerebralen Metastasen und zwei zu synchronen Nebennierenmetastasen) eingeschlossen.

#### 7.5.4.1 Effektivität

Zu solitären synchronen zerebralen Metastasen wurden fünf retrospektive Studien gefunden [700–704] (Evidenzgrad 3). Die 5-Jahres-Überlebensrate nach zerebraler Metastasektomie mit Ganzhirnbestrahlung und anschließender Lungenresektion mit postoperativer Chemotherapie oder Strahlentherapie betrug zwischen 11% und 52%. Bei dem Vergleich von Patienten ohne Lymphknotenbefall mit Patienten mit pN1- oder pN2-Situation zeigt sich ein signifikant günstigeres 5-Jahres-Überleben bei den pN0-Patienten (Evidenztab. 7.5.4.1A).

Zu solitären synchronen Nebennierenmetastasen wurden zwei retrospektive Studien gefunden [705,706] (Evidenzgrad 3b). Sie sind untereinander schwer zu vergleichen, da die zugrunde gelegten Therapiekonzepte unterschiedlich sind. In der einen Arbeit [705] wird zunächst eine neoadjuvante Chemotherapie und anschließend Adrenalektomie mit darauffolgender Lungentumorresektion beschrieben, und in der anderen Arbeit werden Nebennierenmetastasen ohne neoadjuvante Chemotherapie, zum Teil sogar in ein und derselben Operation, reseziert und die Chemotherapie postoperativ verabreicht [706]. Die 5-Jahres-Überlebensrate nach neoadjuvanter Chemotherapie und Adrenalektomie mit anschließender Lungenresektion wird mit 20% angegeben und die von Patienten mit palliativer Chemotherapie alleine in derselben Studie mit 0% [705].

In der zweiten Arbeit wird eine 5-Jahres-Überlebensrate von 11% erzielt [706]. Somit ist das Konzept der neoadjuvanter Chemotherapie und anschließender Adrenalektomie mit darauffolgender Lungenresektion im Vergleich mit einer besseren 5-Jahres-Überlebensrate assoziiert. Dieser Vergleich ist jedoch kritisch zu beurteilen, da in der Studie ohne neoadjuvante Chemotherapie nur bei 28% der Patienten postoperativ eine Chemotherapie vorgenommen wurde [706] (Evidenztab. 7.5.4.1B).

#### 7.5.4.2 Morbidität/Letalität

Die Morbidität bei Lungenresektionen nach zerebraler Metastasektomie und Ganzhirnbestrahlung wird mit 21% angegeben, die Letalität liegt zwischen 0 und 5,3% und ist somit den Zahlen nach den Standard-Lungenresektionen vergleichbar. Die Morbidität nach Lungenresektion bei gleichzeitiger Adrenalektomie liegt bei 20% [706] und ist somit im Vergleich zu der Morbidität nach

alleiniger Lungenresektion nicht erhöht. Die Letalität bei chirurgischer Therapie solitärer synchroner Lungenkarzinome mit solitären synchronen Nebennierenmetastasen betrug in den oben genannten Studien 0%. (Evidenzgrad 3b).

#### 7.5.4.3 Zusammenfassung

Aufgrund des relativ seltenen Vorkommens von solitären Metastasen bei resektablen Lungenkarzinomen gibt es bisher nur retrospektive Studien mit inhomogenen Patientenpopulationen und relativ geringen Fallzahlen. Diese Studien sind aufgrund unterschiedlicher Therapiekonzepte nur eingeschränkt miteinander vergleichbar. Die Zusammenschau der oben genannten Ergebnisse zeigt jedoch, dass ein 5-Jahres-Überleben von mehr als 11% in allen Studien erreicht wurde und bei konsequenter Anwendung einer adjuvanter Chemotherapie weiter verbessert werden kann.

### Empfehlungen

Bei diagnostisch gesichertem Vorliegen einer singulären Metastase in Hirn oder Nebenniere und bei Vorliegen eines komplett resektablen Lungentumors ohne Anhalt für mediastinale Lymphknotenmetastasen (cT1–4, cN0–1, cM1) kann im Einzelfall empfohlen werden, zunächst eine zerebrale Metastasektomie oder – falls die histopathologische Diagnose am Primärtumor gesichert wurde – die Radiochirurgie mit oder ohne anschließender Ganzhirnbestrahlung bzw. eine Adrenalektomie vorzunehmen und anschließend den Lungentumor zu resezieren sowie eine postoperative Chemotherapie vorzunehmen (Empfehlungsgrad C).

### 7.5.5 Hirnmetastasen

Hirnmetastasen sind beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom häufig. Schätzungen der Inzidenz von Hirnmetastasen bei Patienten mit Lungenkarzinomen ergeben, dass bis 64% der Patienten mit Lungenkarzinom Hirnmetastasen entwickeln [707]. Standardmethode für den Nachweis von Hirnmetastasen ist die Kernspintomografie mit und ohne Kontrastmittel, die eine höhere Sensitivität als die Computertomografie aufweist [708–711]. Mit zunehmender Sensitivität und Spezifität der diagnostischen Verfahren hat in der Vergangenheit die Detektionsrate und damit auch die Multiplizität von Hirnmetastasen zugenommen. In einer großen Autopsieserie fand sich bei etwa 40% der Patienten mit Hirnmetastasen eine solitäre Hirnmetastase, bei 27% 2–3 Hirnmetastasen [712]. Typische Symptome von Hirnmetastasen sind Kopfschmerzen, Hirndruckzeichen, neurologische Herdsymptome oder epileptische Anfälle. Als neurologische Herdsymptome sind Hemiparese, Aphasie, Ataxie, Sehstörungen oder Hirnstammsyndrome häufiger. Zur Supportivtherapie von Hirnmetastasen gehören Kortikosteroide und Antikonvulsiva.

#### 7.5.5.1 Ganzschädelbestrahlung

Die Ganzhirnstrahlentherapie ist eine effektive palliative Therapie von Hirnmetastasen. Sie führt in etwa 40% zu einer partiellen Remission der Hirnmetastasen in den bildgebenden Verfahren [713–715]. Sie führt bei etwa 45% der Patienten zu einer Symptomverbesserung, die in der Mehrheit innerhalb von 3 Wochen auftritt [716,717]. Nach 4 Wochen waren die klinischen Ansprechraten von Patienten in den ersten RTOG-Studien der 70er-Jahre mit oder ohne begleitender Kortikosteroidtherapie gleich. Bei Patienten mit ausgeprägtem Hirndruck sollte eine hochdosierte Kortisontherapie vor Beginn der Strahlentherapie einsetzen, ggf. kann eine neurochirurgische Intervention indiziert sein.

Die Ansprechraten auf die Ganzhirnstrahlentherapie von Patienten mit initial ausgeprägteren neurologischen Symptomen waren höher als die von Patienten mit geringeren Symptomen [716]. Die mediane Zeit bis zur erneuten neurologischen Verschlechterung beträgt etwa 12–18 Monate nach Ganzhirnbestrahlung [718], [713]. Das Überleben von Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom und Hirnmetastasen hängt nach der Ganzhirnbestrahlung in erster Linie vom Allgemeinzustand, dem Alter und der extrazerebralen Krankheitsaktivität ab. Gemäß der Partitionsanalyse der RTOG-Studien wurden folgende prognostische Gruppen nach Ganzhirnstrahlentherapie abgegrenzt: Klasse I: Karnofsky-Status  $\geq 70\%$  (s. **Tab. 4**), Alter  $< 65$ ], Primarius kontrolliert und keine extrazerebralen Metastasen; Klasse III: Karnofsky-Status  $< 70\%$ ; Klasse II: nicht Klasse I und nicht Klasse III. Die medianen Überlebenszeiten der Patienten in Klasse I, II, und III betragen 7,1 Monate, 4,2 Monate, und 2,1 Monate [719]. Die Ganzhirnstrahlentherapie stellt die Standardtherapie bei Patienten mit mehr als 3–4 Hirnmetastasen oder Patienten mit anderen ungünstigen Prognosefaktoren wie ein Karnofsky-Status  $< 70\%$  oder einer höheren extrazerebralen Krankheitsaktivität dar. Die Standardfraktionierung der Ganzhirnstrahlentherapie in palliativer Intention beträgt  $10 \times 3$  Gy, 5 Fraktionen pro Woche. Durch eine Änderung von Fraktionierung und Gesamtdosis der Ganzhirnbestrahlung konnte keine Verbesserung des Überlebens oder der neurologischen Funktion erzielt werden [717]. Das gleiche gilt bisher auch für Strahlensensitizer, wobei Motexafin Gadolinium in Subgruppenanalyse randomisierter Studien beim NSCLC Aktivität zeigte [715, 713], die in weiteren randomisierten Studien untersucht werden müssen. Kombinierte Therapien aus Ganzhirnbestrahlung und simultaner Chemotherapie sollten im Rahmen von Studien untersucht werden. Eine simultane Therapie mit Temodal zeigte in einer kleinen randomisierten Phase-III-Studie ein besseres Ansprechen der Metastasen 4 Wochen nach Therapieende im Vergleich zur Ganzhirnbestrahlung alleine [720]. Beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom wurden in prospektiven Studien mit der Kombination Cisplatin/Vinorelbin und Cisplatin/Temozolomid Ansprechraten von 21% und 16% gefunden [721, 722]. Mit der letzten Kombination betrug die Progressionsrate 42% nach zwei Zyklen, sodass die Effektivität als unbefriedigend eingestuft werden muss [722].

Die Ganzschädelbestrahlung wird auch in Kombination mit der stereotaktischen Einzeitstrahlentherapie oder der Chirurgie bei einer Hirnmetastase oder ausgewählten Patienten mit Oligometastasierung eingesetzt. Hierbei werden Dosen pro Fraktion  $< 3$  Gy bei der Ganzhirnbestrahlung empfohlen [714, 723] (Evidenztab. 7.5.5).

### 7.5.5.2 Stereotaktische Schädelbestrahlung

Mit der stereotaktischen Einzeitbestrahlung werden hohe lokale Tumorkontrollraten der Läsionen von  $> 70\%$  nach 1 Jahr erzielt [724–727] (Evidenzgrad 1b). Nach stereotaktischer Strahlentherapie und Ganzschädelstrahlentherapie liegen die lokalen Tumorkontrollraten in den großen prospektiven Studien bei über 80% [724, 714]. Mit diesem nicht-invasiven Verfahren können mehrere, auch tief im Parenchym oder in eloquenten Regionen gelegene Metastasen in einer Therapiesitzung behandelt werden. Für die stereotaktische Einzeitstrahlentherapie gibt es eine obere Metastasengröße, ab der die Komplikationsraten auch lokalizationsabhängig zunehmen. In den prospektiven Studien der Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) wurden Metastasen bis zu einem maximalen Durchmesser von 4 cm eingeschlossen [714, 728], in andere Studien Patienten mit Metastasen bis zu ei-

nem maximalen Durchmesser von 3 cm [724]. Ein direkter Vergleich der stereotaktischen Einzeitbestrahlung mit chirurgischen Verfahren im Rahmen einer randomisierten Studie wurde bisher nicht publiziert [729]. Vorteile und Nachteile der stereotaktischen Einzeitstrahlentherapie gegenüber der bildgeführten Mikrochirurgie wurden von Vogelbaum und Suh gegenübergestellt [730].

Ein prognostischer Vorteil durch den Einsatz einer stereotaktischen Einzeitstrahlentherapie plus Ganzhirnbestrahlung im Vergleich zur alleinigen Ganzhirnbestrahlung wurde bei Patienten mit 1–3 Metastasen mit einem Karnofsky-Status  $\geq 70\%$  in drei randomisierten Studien nachgewiesen [714, 731, 732] (Evidenzgrad 1b). In der randomisierten RTOG-Studie wurde die stereotaktische Strahlentherapie plus Ganzhirnbestrahlung mit einer Ganzhirnbestrahlung alleine bei Patienten mit 1–3 Hirnmetastasen verglichen [714]. 76% der Patienten hatten ein nicht-kleinzelliges BC als Grunderkrankung. Alle Patienten hatten einen Karnofsky-Status  $\geq 70\%$  und bedurften keiner Chemotherapie im letzten Monat. Patienten mit Hirnstammmetastasen und mit Metastasen sehr nahe am Chiasma opticum oder den Sehnerven wurden ausgeschlossen. Während die stereotaktische Einzeitstrahlentherapie zusätzlich zur Ganzhirnstrahlentherapie in der Gesamtkohorte keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben hatte, wurde ein Überlebensvorteil bei Patienten mit einer Hirnmetastase und bei Patienten in der prognostischen Klasse I nach der RTOG-Partitionsanalyse gefunden. Nach 6 Monaten war der Karnofsky-Status im Gesamtkollektiv nach stereotaktischer Einzeitbestrahlung und Ganzhirnbestrahlung besser, der Bedarf an Kortikosteroiden geringer als in der Kontrollgruppe nach Ganzhirnstrahlentherapie. Die lokale Tumorkontrolle war nach stereotaktischer Einzeitbestrahlung und Ganzhirnbestrahlung besser als nach Ganzhirnbestrahlung alleine (Evidenzgrad 1b). Die Ergebnisse dieser RTOG-Studie werden durch zwei kleinere randomisierte Studien unterstützt [731, 732]. Nebenwirkungen der Stereotaxie zusätzlich zur Ganzhirnbestrahlung sind selten. So fanden Andrews et al. [714] akute Grad 3 + Nebenwirkungen bei 0% und 3% der Patienten, die mit Ganzhirnbestrahlung alleine bzw. Ganzhirnbestrahlung und stereotaktischer Einzeitbestrahlung behandelt wurden. Späte Nebenwirkungen vom Grad 4 wurden bei 2% bzw. 1% der Patienten gefunden. Diese Unterschiede waren nicht signifikant. Nach diesen Daten wird Ganzhirnstrahlentherapie plus stereotaktische Einzeitstrahlentherapie bei Patienten mit 1–3 Hirnmetastasen im Karnofsky-Status  $\geq 70\%$  bei fehlendem raschen extrazerebralen Progress und einer für die Stereotaxie geeigneten Metastasengröße empfohlen.

Der Stellenwert der Ganzhirnbestrahlung zuzüglich zur stereotaktischen Einzeitstrahlentherapie ist derzeit kontrovers. In der randomisierten Studie von Aoyama [724] wurde die stereotaktische Einzeitbestrahlung mit der stereotaktischen Einzeitstrahlentherapie und Ganzhirnbestrahlung bei Patienten mit 1–4 Hirnmetastasen im Karnofsky-Status  $\geq 70\%$  verglichen. Ein Unterschied im Überleben wurde zwischen den beiden Armen nicht beobachtet. Die lokale Kontrolle der behandelten Läsionen (88,7% vs. 72,5%) sowie die Freiheit von zerebralen Rezidiven (53,2% vs. 23,6%) war nach 12 Monaten nach stereotaktischer Strahlentherapie und Ganzhirnbestrahlung signifikant besser als nach stereotaktischer Strahlentherapie alleine (Evidenzgrad 1b). Die neurokognitive Funktion war in beiden Armen ähnlich. Daher können als Alternative zur sofortigen Ganzhirnstrahlentherapie, begleitend zur stereotaktischen Einzeitstrahlentherapie, regelmäßige Kontrolluntersuchungen und eine Salvagetherapie beim zerebralen Rezidiv angesehen werden.

Die stereotaktische Einzeitstrahlentherapie ist im Einzelfall bei adäquatem Karnofsky-Status und geeigneter Größe der Metastasen auch zur Behandlung neuer zerebraler Metastasen nach strahlentherapeutischer oder chirurgischer und strahlentherapeutischer Primärbehandlung zerebraler Metastasen oder von lokalen Rezidiven nach Ganzhirnbestrahlung mit und ohne Chirurgie geeignet [728, 725] (Evidenzgrad 2b). Ist noch keine Ganzhirnstrahlentherapie vorausgegangen, dann kann die stereotaktische Einzeitbestrahlung im Rezidiv mit einer Ganzhirnstrahlentherapie kombiniert werden [733–734] (Evidenztab. 7.5.5).

Als Alternative zur stereotaktischen Einzeitbestrahlung kann im Einzelfall, insbesondere bei größeren Metastasen, die hypofraktionierte stereotaktisch oder bildgeführte Strahlentherapie eingesetzt werden.

### 7.5.5.3 Neurochirurgische Intervention

Mit chirurgischen Verfahren können auch größere zerebrale Metastasen reseziert werden. Die Raumforderung wird sofort entfernt und eine histologische Diagnose wird erstellt. Dies ist bei Hirnmetastasen in der hinteren Schädelgrube mit Hirnstammkompression oder Entwicklung eines Verschlusshydrozephalus von besonderer Bedeutung. Tiefgelegene Metastasen können mittels bildgeführter Mikrochirurgie entfernt werden. Ein randomisierter Vergleich von stereotaktischer Einzeitbestrahlung und chirurgischer Intervention steht noch aus. In retrospektiven Vergleichsstudien sind die lokalen Kontrollraten mittels Chirurgie und stereotaktischer Einzeitbestrahlung vergleichbar [730]. Die Kombination aus Metastasenresektion und Ganzhirnbestrahlung ist bei Patienten mit einem Karnofsky-Status  $\geq 70\%$  mit singulärer Hirnmetastase effektiver als die Ganzhirnbestrahlung alleine. In dieser Gruppe von Patienten wurde nicht nur die lokale Kontrolle, sondern auch das Gesamtüberleben durch die Kombinationstherapie verbessert [735]. Dieses Ergebnis wurde in der randomisierten Studie von Noordijk et al. 1994 [736] bestätigt, während in der Studie von Mintz et al. 1996 [737] kein Vorteil zugunsten der Chirurgie zusätzlich zur Ganzhirnbestrahlung gefunden wurde. Die Metastasenresektion plus postoperativer Ganzhirnbestrahlung wurde auch in einer randomisierten Studie mit der alleinigen Chirurgie bei Patienten mit solitären Hirnmetastasen verglichen. Die Ganzhirnbestrahlung verlängerte in einer randomisierten Studie die Zeiten bis zum Lokalrezidiv oder dem zerebralen Rezidiv insgesamt signifikant, jedoch konnte ein Überlebensvorteil nicht gezeigt werden [723] (Evidenzgrad 2b). Insgesamt ist bei Patienten mit einer singulären Hirnmetastase die Chirurgie und postoperative Strahlentherapie eine sehr wirksame Therapieoption. Wie bei der Einzeitstrahlentherapie kann auch nach Chirurgie die Ganzhirnbestrahlung bei guter erwarteter Lokalkontrolle durch die Chirurgie und engermaschigen Verlaufskontrollen als Salvageoption zurückgehalten werden.

#### Empfehlungen

- ▶ Bei Patienten mit einer singulären Hirnmetastase im Karnofsky-Index  $\geq 70$  und bei geringer oder fehlender extrazerebraler Krankheitsaktivität ist die stereotaktische Einzeitstrahlentherapie oder die Chirurgie als lokale Maßnahme mit oder ohne Ganzhirnstrahlentherapie indiziert (Empfehlungsgrad B).
- ▶ Nach stattgehabter stereotaktischer Bestrahlung einer singulären Hirnmetastase kann die Ganzhirnstrahlentherapie als Komponente der Salvagetherapie zurückgestellt werden (Empfehlungsgrad B).

- ▶ Bei 2–4 Hirnmetastasen, Karnofsky-Index  $\geq 70$  und geringer oder fehlender extrazerebraler Krankheitsaktivität kann die stereotaktische Einzeitstrahlentherapie gefolgt von einer Ganzhirnstrahlentherapie oder die Operation (ggf. plus Radiochirurgie von operativ nicht angegangenen Metastasen) gefolgt von einer Ganzhirnstrahlentherapie empfohlen werden (Empfehlungsgrad B). Im Einzelfall kann auch hier die Ganzhirnstrahlentherapie für das Auftreten eines zerebralen Rezidivs zurückgestellt werden.
- ▶ Bei Patienten mit mehr als 3–4 Hirnmetastasen oder bei Patienten mit einem Karnofsky-Index  $< 70$  oder hoher extrazerebraler Krankheitsaktivität ist die Ganzhirnstrahlentherapie als palliative Therapie indiziert (Empfehlungsgrad A).

### 7.5.6 Skelettmetastasen

#### 7.5.6.1 Einleitung

Bei der Behandlung von Knochenmetastasen steht mit der Strahlentherapie eine Methode zur Verfügung, die in einem hohen Prozentsatz der Patienten die gewünschte Wirkung (z.B. Schmerzlinderung) zeigt, dies mit – in Abhängigkeit von der zu bestrahlenden Körperregion – vergleichsweise geringen Nebenwirkungen. Zur weiteren Optimierung der Wirkung sollte weiterhin an die Kombination mit anderen Therapiemaßnahmen der Palliativmedizin, speziell die medikamentöse Schmerztherapie bzw. die Therapie mit Bisphosphonaten gedacht und deren Indikation großzügig gestellt werden. Die vorliegende Analyse bezieht sich auf die Literatur von Skelettmetastasen unterschiedlicher solider Tumoren, da eine selektive Analyse von Skelettmetastasen des Lungenkarzinoms in der Literatur nicht vorliegt und eine solche Einzelbetrachtung nicht sinnvoll erscheint (Evidenztab. 7.5.6).

#### 7.5.6.2 Indikation/Patientenselektion

Das therapeutische Ziel der Strahlentherapie ist einerseits die Schmerzbekämpfung, andererseits die Verbesserung der Stabilität des Knochens durch Rekalzifizierung. Hieraus leiten sich die Indikationen zur Radiatio von Knochenmetastasen ab:

- ▶ Schmerz
- ▶ drohende Fraktur
- ▶ Radiatio nach operativer Stabilisierung (siehe 5.5.4)

Daraus folgt, dass nicht schmerzhaft und nicht frakturgefährdete Knochenmetastasen in der Regel keiner sofortigen strahlentherapeutischen Versorgung bedürfen.

#### 7.5.6.3 Technik

In der Regel werden einfache Bestrahlungstechniken (Stehfelder, sehr häufig Gegenfelder [738], seltener Mehrfeldertechniken) angewandt. Nach Umfragen unter Strahlentherapeuten in Deutschland [739], Europa [738] und Kanada [740] werden in 66–80% individuelle Feldbegrenzungen (Satelliten, Multi-leaf-collimator) verwendet. Bei der Wahl der Zielvolumina ist darauf zu achten, dass zum einen anatomische Knochengrenzen berücksichtigt werden, zum anderen die Feldgrenzen so festgelegt und dokumentiert sind, dass im späteren Krankheitsverlauf auftretende Herde in angrenzenden Skelettregionen leicht mit Anschlussfeldern ohne Überschneidung mit dem ehemaligen Zielvolumen bestrahlt werden können.

#### 7.5.6.4 Dosierung/Fraktionierung vs. Effekt

Dosierung und Fraktionierung werden nach dem Allgemeinzustand des Patienten, dem Ausbreitungsgrad der Metastasierung und der zugrunde liegenden therapeutischen Zielrichtung – Schwergewicht auf Analgesie oder zusätzlich auf Rekalzifikation – gewählt.

Zahlreiche Studien – zwischenzeitlich zusammengefasst in zwei Cochrane-Reviews [741, 742] und vier Metaanalysen [743–746] – testeten verschiedenste Fraktionierungsschemata. Diese umfassten Schemata von einer bis 20 Fraktionen sowie Gesamtdosen von 4 bis 40 Gy. Die Ergebnisse zeigten zusammengefasst, dass mit einer Strahlentherapie eine vollständige Analgesie in 30–50% und eine Schmerzlinderung in 66 bis mehr als 80% zu erreichen ist. Dabei war in der Mehrzahl der Studien der analgetische Effekt von der Dosierung und Fraktionierung in weiten Grenzen unabhängig.

Hoskin et al. [747] haben im Jahre 1992 die Überlegenheit einer Einzeildosis von 8 Gy gegenüber einer Dosis von 4 Gy demonstriert. Bestätigt wurden diese Befunde von Jeremic et al. [522], die Autoren konnten die Überlegenheit einer Einzeildosis von 6 Gy oder 8 Gy gegenüber einer Dosis von 4 Gy zeigen. Der einzige Hinweis darauf, dass die Fraktionierung für den Erfolg einer analgetischen Radiatio von Bedeutung sein könnte, findet sich in der Re-Analyse der Daten von Tong et al. [748] durch Blitzer [749]. Hier konnte ein signifikanter Einfluss der Zahl der Fraktionen auf die „Schmerzfremheit vor Zweitbehandlung“, „Tatsache der Zweitbehandlung“, „Schmerzlinderung und Gebrauch von Schmerzmitteln“, jedoch nicht auf die „vollständige Schmerzfremheit“ gezeigt werden.

Die Angaben zum Zeitpunkt des Wirkungseintritts wie auch zur Dauer der Wirkung variieren in weiten Grenzen. Der Metaanalyse von Falkmer et al. [744] ist zu entnehmen, dass eine Wirkungsdauer von mehr als sechs Monaten bei mehr als 50% der Patienten erwartet werden kann. In einer deutschen randomisierten Studie [750] konnte im Mittel eine Schmerzbesserung für die Dauer von 84% der restlichen Überlebenszeit nachgewiesen werden. Ein Einfluss der Behandlung auf das Überleben selbst konnte bisher nicht nachgewiesen werden. Die Nebenwirkungen wurden allgemein als gering bis moderat beurteilt, wobei hier insbesondere bei größeren zu bestrahlenden Volumina auf gastrointestinale sowie hämatologische Toxizität geachtet werden sollte. Hinsichtlich der Rekalzifikation ist die Datenlage weitaus unsicherer. Angaben zur Häufigkeit in der Literatur schwanken zwischen „gelegentlich“ und 78% [751]. Einige Autoren haben den Einfluss von Dosierung und Fraktionierung auf die Rekalzifikation näher untersucht [751–753] und mit Ausnahme des letztgenannten Autors gefunden, dass eine höher dosierte fraktionierte Strahlentherapie vorteilhafter ist als eine – notwendigerweise niedriger dosierte – Einzeitbestrahlung. Es ist zu berücksichtigen, dass die Rekalzifikation ein Vorgang ist, der mehrere Monate (Maximum nach 3 Monaten [751]) in Anspruch nimmt und möglicherweise von der Art des Tumors abhängt [754].

Kontrovers wird diskutiert, ob es nach einer Einzeitbestrahlung häufiger zu Frakturen, Zweitbehandlungen und metastatischen Myelonkompressionen kommt. Hierfür sprechen die Ergebnisse der Cochrane-Reviews von Sze [741], von Hartsell [755] und Wu [746], während Roos et al. [756] diese Ergebnisse nicht bestätigen konnten.

Weltweit gängige und empfehlenswerte Praxis [738–740] ist die Wahl folgender Dosierungsschemata:

Wenn ausschließlich die Analgesie im Vordergrund steht:

GRD 8 Gy ERD 8 Gy Dauer: 1 Tag

Je nach Region und Risikoorganen auch:

GRD 20 Gy ERD 4 Gy Dauer: 5 Tage

Wenn Analgesie, aber auch Rekalzifikation beabsichtigt sind, empfiehlt sich ein höher dosiertes und stärker fraktioniertes Schema, insbesondere bei Patienten mit guter Prognose:

GRD 30–36 Gy ERD 3 Gy Dauer: 2 Wochen

In Ausnahmefällen auch

GRD 36–40 Gy ERD 2 Gy Dauer: 3½–4 Wochen

Letztgenanntes Fraktionierungsschema wird vor allem bei großen Volumina (insbesondere langen Strecken der Wirbelsäule) und z. B. Dünndarm im Zielvolumen empfohlen. Hierbei ist einerseits zu beachten, dass Gesamtdosen über 40 Gy vermieden werden sollten, um die Osteoblastenaktivität nicht zu beeinträchtigen [754]. Andererseits sollte berücksichtigt werden, dass längere stationäre Aufenthalte in Anbetracht der limitierten Lebenserwartung der Patienten vermieden werden sollten. Darüber hinaus hat eine Kosten-Nutzen-Analyse gezeigt, dass eine Einzeitbestrahlung auch bei Berücksichtigung der Lebensqualität nach der Behandlung und der prospektiven Überlebensdauer ökonomischer sein kann als eine fraktionierte Strahlentherapie [757].

#### 7.5.6.5 Differenzialindikation Operation vs. Strahlentherapie

Die Indikation zur Palliativtherapie von Knochenmetastasen wird interdisziplinär gestellt, insbesondere besteht hier die Notwendigkeit einer engen Abstimmung mit den operativen Disziplinen, namentlich der Neurochirurgie und der Orthopädie bzw. der Traumatologie.

Zum einen kann es sinnvoll sein, bei unbekanntem oder unklarem Primärtumor eine Biopsie zu entnehmen; hier sollte der CT-gestützten Feinnadelbiopsie der Vorzug gegenüber einer offenen Biopsie gegeben werden [758].

Zum anderen ergeben sich in Abhängigkeit von der Art und Ausbreitung des Primärtumors, dessen Behandlung, des Allgemeinzustandes und der voraussichtlichen Lebenserwartung des Patienten inzwischen weitestgehend von den beteiligten Disziplinen akzeptierte Indikationen zur stabilisierenden Operation und/oder Strahlentherapie (☛ Tab. 20).

Nach einer stabilisierenden Operation sollte regelmäßig – bei lokal nicht vorbestrahlten Patienten – eine adjuvante Strahlentherapie mit dem Ziel der Verhinderung einer lokalen Tumorprogression und somit der Gefahr einer Auslockerung der Implantate angeschlossen werden (GRD üblicherweise 30 Gy, ERD 3 Gy, Dauer: 2 Wochen, Beginn nach erfolgter Wundheilung). Eine neo-adjuvante Strahlentherapie vor einer elektiven Operation kann sich zur Reduktion großer Weichteiltumormassen und somit zur Vermeidung verstümmelnder Eingriffe als sinnvoll erweisen [744, 754, 758–761].

#### 7.5.6.6 Metastatische Myelonkompression

Unter den Knochenmetastasen stellt die metastatische Myelonkompression eine Sondersituation dar, da eine oftmals damit verbundene partielle oder komplette Querschnittslähmung eine gravierende Einbuße an Lebensqualität bedeutet. Zumeist handelt es sich um Patienten in einem weit fortgeschrittenen Tumorstadium mit einer sehr limitierten Lebenserwartung von 2–6, selten 10 Monaten [762]. In 90% der Fälle bestehen weitere metastatische Herde [763]. Neurologische Ausfälle sind häufig auf eine epidurale Metastase mit direkter Kompression von Rücken-

**Tab. 20** Indikationen zur Therapie von Knochenmetastasen.

Befundlage	Indikation zur Operation	Indikation zur Strahlentherapie
pathologische Fraktur einer Extremität bzw. des Beckens	absolut	absolut, postoperativ
pathologische Fraktur der Wirbelsäule, insbesondere bei Instabilität bzw. Prolaps von Knochenfragmenten in den Spinalkanal mit drohender oder manifester Querschnittslähmung	absolut	absolut, postoperativ
einzelne schmerzhafte Metastasen der Extremitäten von > 2,5–3 cm Durchmesser	relativ	absolut, primär oder postoperativ
Destruktion der Kortikalis von mehr als 50% (Mirels-Score > 7)	relativ	absolut, primär oder postoperativ
Progression von Metastasen unter Strahlentherapie	relativ	–
persistierender Schmerz nach Strahlentherapie	relativ	–
pathologische Fraktur des Trochanter minor	relativ	absolut, primär
präfinale Patienten	keine Indikation	keine Indikation
kurze zu erwartende Restlebenserwartung	keine Indikation	relativ
schlechter Allgemeinzustand (Narkosefähigkeit!)	keine Indikation	relativ

mark und Nervenwurzeln zurückzuführen. Die Kompression von Rückenmarksgefäßen kann zusätzlich durch Ischämie bzw. Ödem die Symptomatik weiter verschlechtern. Seltener finden sich Knochenfragmente, die nach dorsal in den Wirbelkanal disloziert sind und so das Myelon komprimieren.

Ziel der Therapie ist eine Rückbildung der neurologischen Symptomatik durch rasche Entlastung des Rückenmarks, daneben auch die Schmerzlinderung. Wichtig ist der rasche Beginn der Behandlung, da die Ausfallserscheinungen 24 Stunden nach ihrem Auftreten nicht oder nur unvollständig reversibel sind. Dabei bezieht sich diese Angabe auf die Entwicklung schwerer neurologischer Defizite. Nach Rades et al. [764] ist es prognostisch günstiger, wenn sich die Parese über mehrere Wochen entwickelt hat statt innerhalb weniger Tage.

#### 7.5.6.6.1 Differenzialindikation Operation vs. Strahlentherapie

Operative Eingriffe können bei entsprechender Selektion der Patienten mit umschriebenen Läsionen infolge der raschen Druckentlastung des Rückenmarks erfolgreich eingesetzt werden. Im selektionierten Krankengut sind Rückbildungsraten der neurologischen Ausfälle in bis zu 80% beschrieben [765]. Eine Mortalität von 4–9% nach ausgedehnten Eingriffen an der Wirbelsäule sowie postoperative Komplikationen in 10% der Fälle relativieren allerdings den palliativen Nutzen der Operation bei weit fortgeschrittenen Tumorerkrankungen [766]. Es finden sich nur wenige Studien hoher Qualität, die die Operation mit der alleinigen Strahlentherapie vergleichen. Einer prospektiv-randomisierten Studie von Young [767] bzw. einer Review von Findlay [766] ist zu entnehmen, dass die Radiotherapie einer Laminektomie hinsichtlich der Rückbildung neurologischer Ausfälle zumindest nicht unterlegen ist und somit die Operation als erste Maßnahme

infrage gestellt werden muss. Regine et al. [768] fanden hingegen eine Überlegenheit der Operation („radical direct decompressive surgery“) mit anschließender Strahlentherapie gegenüber der Radiatio allein – ebenso in einer kleineren Untersuchung Tazi et al. [769]. Die unterschiedlichen Ergebnisse mögen mit variierenden Selektionskriterien oder auch Operationsmethoden erklärbar sein. Folgendes Indikationsprofil hat sich in der Praxis zwischen Operateuren und Strahlentherapeuten weitestgehend einvernehmlich herausgebildet (● Tab. 21):

**Tab. 21** Indikationen zur Therapie der Myelonkompression.

Befundlage	Operation	Strahlentherapie
Myelonkompression durch Knochenfragmente, neurologische Ausfälle	notfallmäßig	absolut, postoperativ
Myelonkompression durch Knochenfragmente, keine neurologischen Ausfälle	absolut elektiv	absolut, postoperativ
Myelonkompression durch Tumor, neurologische Ausfälle	notfallmäßig	notfallmäßig
Myelonkompression durch Tumor, keine neurologischen Ausfälle	relativ	absolut, elektiv
Myelonkompression im vorbestrahlten Wirbelsäulensegment	absolut	nicht indiziert
rasche Progression bzw. Verschlechterung der Neurologie unter Strahlentherapie	absolut	–
präfinale Patienten	keine Indikation	keine Indikation
kurze zu erwartende Restlebenserwartung	keine Indikation	relativ
schlechter Allgemeinzustand (Narkosefähigkeit!)	keine Indikation	relativ

Auch hier soll auf die Notwendigkeit einer Radiatio nach operativem stabilisierendem Eingriff (der naturgemäß nicht einer onkologisch radikalen Resektion entsprechen kann) hingewiesen werden.

#### 7.5.6.6.2 Strahlentherapie

Die Strahlentherapie hat, notfallmäßig innerhalb von Stunden eingeleitet, bei der Myelonkompression durch Tumor eine gute Effektivität. In Anbetracht des engen Zeitfensters werden überwiegend einfache Stehfeld- und Gegenfeldtechniken angewandt. Das Zielvolumen sollte den befallenen Wirbelsäulenabschnitt einschließlich eines Sicherheitssaumes von einem Wirbelkörper nach kranial und kaudal umfassen.

Die Dosierung richtet sich nach den neurologischen und bildgebenden Befunden und dem Allgemeinzustand des Patienten. Üblicherweise wird eine Gesamtdosis von 30 Gy bei täglichen Einzelfraktionen von 3 Gy (Therapiedauer: 2 Wochen) appliziert [754]. Bei besonders rascher dramatischer Entwicklung der neurologischen Ausfälle sind höhere Einzeldosen (4 Gy) zu Beginn der Therapie überlegenswert. Die Myelontoleranz muss hierbei beachtet werden.

Maranzano et al. [770] fanden die Äquieffektivität dreier Dosierungsschemata (2 × 8 Gy, 3 × 5 Gy, 5 × 3 Gy). Rades et al. [771] befanden fünf verschiedene Fraktionierungsschemata (1 × 8 Gy, 5 × 4 Gy, 10 × 3 Gy, 15 × 2,5 Gy, 20 × 2 Gy) äquieffektiv hinsichtlich der Besserung der Motorik (bei 26–31% der Patienten) bzw. der



Rate gehfähiger Patienten nach Strahlentherapie (63–74%). Die Häufigkeit der In-field-Rezidive war bei den protrahierteren Schemata geringer. Nach weiteren Analysen berichten die genannten Autoren [771] von einer günstigeren lokalen Kontrolle nach protrahierteren Schemata und beim Fehlen einer gleichzeitigen viszeralen Metastasierung. Das Überleben wurde signifikant beeinflusst von der Histologie des Primärtumors, dem Vorhandensein anderer Knochen- oder viszeraler Metastasen, der Gehfähigkeit vor Therapie, dem Zeitintervall zwischen Diagnose des Primärtumors und dem Auftreten einer metastatischen Myelonkompression sowie der Geschwindigkeit der Entwicklung einer Parese. Weiterhin erwies sich der Verlauf bei oligometastatischen Patienten günstiger bei Lymphomen/Myelom und Mammakarzinomen als bei anderen Tumoren, bei langsamerer Entwicklung der Parese und bei prolongierten Fraktionierungsschemata [772]. Die Wirksamkeit der Strahlentherapie war bei älteren Patienten vergleichbar gut wie bei jüngeren [773], eine Dosisescalation über 30 Gy in 10 Fraktionen erwies sich nicht als vorteilhaft [774]; letztlich wurde berichtet, dass das funktionelle Ergebnis durchaus prognostisch bedeutsam für das Überleben sein kann [775].

Die Ergebnisse der Strahlentherapie sind stark vom neurologischen Ausgangsstatus abhängig. Schnabel et al. [754] stellten anhand einer Literaturzusammenstellung fest, dass durch Strahlentherapie bei 80% der vorher gehfähigen Patienten mit motorischen Ausfällen die Gehfähigkeit erhalten werden konnte. 39% der partiell paretischen nicht gehfähigen Patienten, aber nur 7% der paraplegischen Patienten erlangten die Gehfähigkeit wieder. Ähnliche Ergebnisse mit Ansprechraten zwischen 50 und 90% finden sich in mehreren aktuellen Publikationen [744, 738, 776, 773, 774]. Empfehlenswert ist somit eine sofort begonnene Radiotherapie mit  $10 \times 3$  Gy bei Patienten mit günstiger Prognose, während bei ungünstiger Prognose auch auf hypofraktionierte Schemata ( $5 \times 4$  Gy,  $1 \times 8$  Gy) übergegangen werden kann.

Eine begleitende hochdosierte Kortikoidtherapie, die frühestmöglich beginnen sollte, wird unbedingt empfohlen [754, 759]. Dabei ist die optimale Dosierung unklar. Sörensen et al. [777] konnten mit einer Gabe von 96 mg Dexamethason signifikant bessere Ergebnisse erzielen als mit einer alleinigen Strahlentherapie. Allerdings ist die Frage noch nicht beantwortet, ob nicht eine geringere Dosierung ausreicht, um gleiche Effekte zu erzielen. Empfohlen wird derzeit eine Dosierung von 12–24 mg Dexamethason/die.

#### 7.5.6.7 Bisphosphonate

Die Therapie mit Bisphosphonaten stellt eine wichtige Ergänzung für Patienten mit Knochenmetastasen dar; in verschiedenen Phase-III-Studien sowie einer aktuellen Cochrane-Review zeigt sich die Effektivität der Bisphosphonat-Therapie, speziell bezogen auf die reduzierte Inzidenz von pathologischen Frakturen, Spinalkanalkompression und Hyperkalzämie [778] (Evidenzgrad 1b). Die Häufigkeit von pathologischen Ereignissen, die in Zusammenhang mit der Skelettmetastasierung stehen, sinkt [779]. Speziell in Kombination mit Strahlentherapie steigt die Effektivität spezieller Bisphosphonate [780].

### Empfehlungen

- ▶ Patienten mit schmerzhaften Knochenmetastasen sollten hinsichtlich einer Strahlentherapie geprüft werden (Empfehlungsgrad A).
- ▶ Bei Knochenmetastasen ist eine Einzeitbestrahlung mit 8 Gy hinsichtlich der Schmerzlinderung äquieffektiv zu einer fraktionierten Strahlentherapie ( $4 \times 5$  Gy oder  $10 \times 3$  Gy) (Empfehlungsgrad A).
- ▶ Bei Knochenmetastasen ist eine fraktionierte Strahlentherapie günstiger als eine Einzeitbestrahlung hinsichtlich der Rate an Zweitbehandlungen, Frakturen und metastatischen Myelonkompressionen sowie der Dauer der Schmerzlinderung (Empfehlungsgrad A).
- ▶ Bei Vorliegen von Knochenmetastasen und zu erwartendem längerfristigem Krankheitsverlauf wird die Applikation von Bisphosphonaten zusätzlich zur Strahlentherapie empfohlen (Empfehlungsgrad B).
- ▶ Bei Knochenmetastasen mit höhergradiger Frakturgefährdung sollte ein prophylaktischer operativer Eingriff interdisziplinär diskutiert werden (Empfehlungsgrad A).
- ▶ Bei Patienten mit metastatischer Myelonkompression und drohender Querschnittslähmung ist eine sofort begonnene Strahlentherapie (zusätzlich Kortison) empfehlenswert (Empfehlungsgrad A).
- ▶ Bei Patienten mit metastatischer Myelonkompression und neurologischer Symptomatik ist die Indikation einer neurochirurgischen oder orthopädischen entlastenden Operation mit anschließender Strahlentherapie umgehend zu prüfen, und therapeutische Maßnahmen sind rasch einzuleiten (Empfehlungsgrad A). Bei neurologischer Symptomatik und drohender oder bereits aufgetretener Querschnittssymptomatik soll die Therapie innerhalb von 24 h beginnen (Empfehlungsgrad A).

#### 7.5.7 Palliative Operation

Das Ziel der palliativen Chirurgie bei Patienten mit fortgeschrittenem Lungenkarzinom ist in erster Linie die Bewahrung bzw. die Wiederherstellung einer akzeptablen Lebensqualität, d. h. mithilfe der palliativen Operation soll eine „Symptomkontrolle“ erreicht werden. Es wird akzeptiert, dass mit den durchgeführten Maßnahmen keine Kuration bzw. keine wesentliche Lebensverlängerung erreicht werden kann. Insbesondere bei einer akuten, progredienten bzw. akut lebensbedrohenden Symptomatik, die nicht mit konservativen Möglichkeiten beherrscht werden kann, kann dann in Einzelfällen die Indikation zum Palliativeingriff gestellt werden. Ursachen der akuten Verschlechterung können tumorbedingte Stenosen mit poststenotischer Entzündung bis hin zu abszedierende Pneumonien, Sepsis und tumorbedingte Arrosionsblutungen sein. Auch kann eine Brustwandinfiltration mit Kompression bzw. Infiltration der Intercostalnerven, des Rippenperiosts und der knöchernen bzw. muskulären Strukturen der Brustwand vorhanden sein und extreme Schmerzen verursachen. In Einzelfällen bestehen tumoröse Brustwandulzerationen, die zum Teil auch ausgedehnte Resektionen mit palliativer Intention zur Verbesserung der Lebensqualität rechtfertigen. Bei einigen Patienten kommt es im fortgeschrittenen Krankheitsverlauf zur Tumordinfiltration der Wirbelsäule mit drohender Querschnittssymptomatik. Die Indikationsstellung zur palliativen Operation soll interdisziplinär erfolgen.

**Indikationen:** Zerfallender Tumor mit Abhusten von Tumornekrosen, Abszesse, Sepsis. Massive Haemoptoe, die durch konservative (endoskopische) Interventionen nicht zu beherrschen ist. Schmerzzustände, z.B. bei einem Lungenkarzinom mit Brustwandinfiltration bzw. Pancoast-Tumor, nach Ausschöpfung aller konservativen Therapieoptionen (einschl. Radiatio). Tumorulzeration im Bereich der Brustwand. Rezidivierende maligne Ergussbildungen mit erheblicher Dyspnoe infolge Pleurakarzinose. Metastatische Myelonkompression mit drohender Querschnitts-symptomatik.

**OP-Verfahren:** Resektion an der Lunge ggf. bis hin zur palliativen Lobektomie bzw. Pneumonektomie.

Brustwandresektion ggf. in Kombination mit plastischen Maßnahmen.

Pleurodese. Orthopädische und neurochirurgische Operationen.

### Empfehlungen

In der Regel handelt es sich bei palliativen Lungenresektionen und Brustwandeingriffen um Einzelfallentscheidungen, allgemeine Empfehlungen können hier nicht gegeben werden (Empfehlungsgrad D).

## 7.5.8 Zusammenfassende Empfehlungen zur Therapie im Stadium IIIB/IV

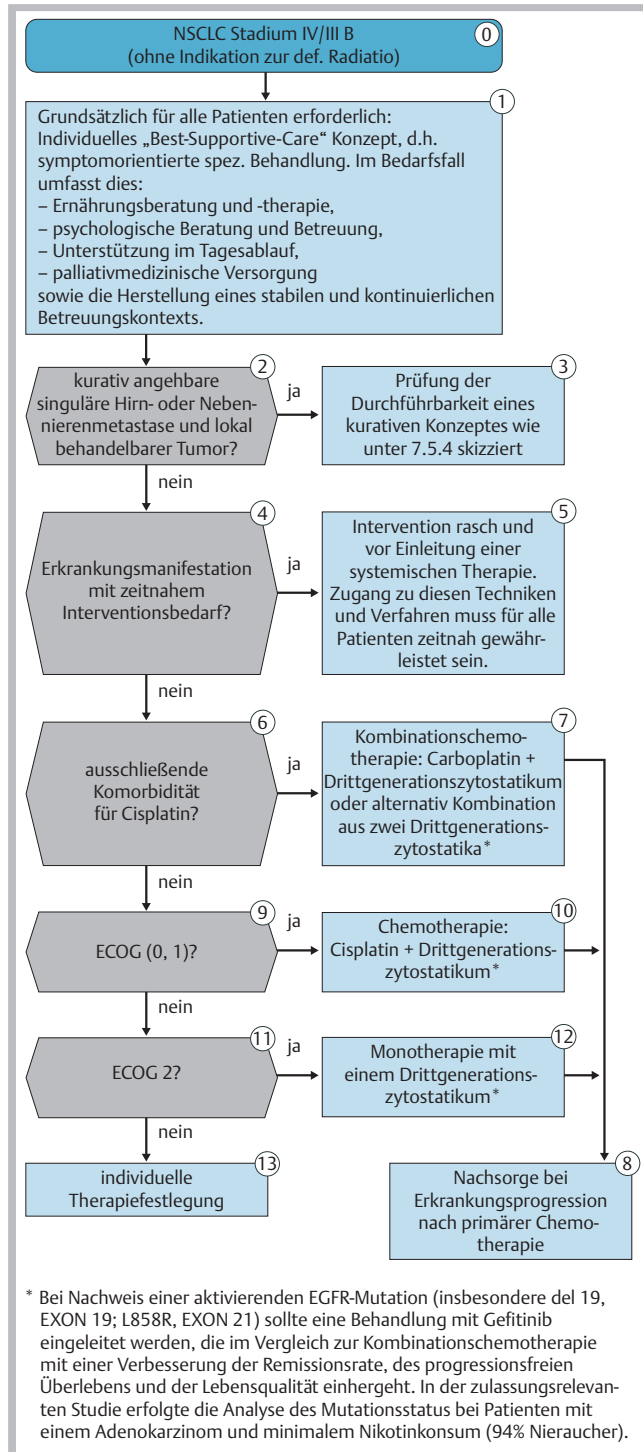
### Empfehlungen

- ▶ Die Lebenszeit von Patienten im Stadium IIIB/IV ist begrenzt (Median 8–12 Monate). Von vornherein sollte in dieser Situation ein stabiler und zuverlässiger Betreuungskontext hergestellt werden. Dafür sollte auch der unmittelbare Zugang zu einem entsprechend ausgerichteten interdisziplinären Betreuungskontext ermöglicht werden (Empfehlungsgrad D).
- ▶ Neben der medizinischen Behandlung sollten im Rahmen des Aufklärungsgesprächs bzw. im fortlaufenden Gesprächskontakt die Möglichkeiten zur Rehabilitation, psychoonkologischen Unterstützung, Sozialberatung bzw. Unterstützung durch Selbsthilfegruppen angesprochen werden (Empfehlungsgrad D).
- ▶ Im Stadium IIIB/IV sollte zunächst geprüft werden, ob eine Erkrankungsmanifestation einer zeitnahen Intervention bedarf. Diese sollte dann rasch und vor Einleitung einer systemischen Therapie erfolgen. Der Zugang zu diesen Techniken und Verfahren muss für alle Patienten zeitnah gewährleistet sein (Empfehlungsgrad D).
- ▶ Bei Vorstellung in einem interdisziplinären Zentrum (Pneumologie; Radioonkologie; Thoraxchirurgie; Onkologie; diagnostische Radiologie; Ernährungsberatung und -therapie; psychologischer Beratung und Betreuung; Sozialdienst; Palliativmedizin; im Bedarfsfall Tumororthopädie und Neurochirurgie) sollte eine zeitnahe Entscheidungsfindung und -umsetzung (interdisziplinäre Tumorkonferenz; Dokumentation der Therapiefestlegung) gewährleistet sein (Empfehlungsgrad D).
- ▶ Bei Patienten im Stadium IIIB/IV in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0,1) sollte eine cisplatinbasierte Kombinationschemotherapie zur Verbesserung der Überlebenszeit, der Krankheitskontrolle und der Lebensqualität durchgeführt werden (Empfehlungsgrad A).
- ▶ Bei relevanter Komorbidität (Herzinsuffizienz; Niereninsuffizienz) kann Carboplatin statt Cisplatin eingesetzt werden. Alternativ kann dann auch eine platinfreie Kombination mit Drittgenerationszytostatika eingesetzt werden (Empfehlungsgrad B).
- ▶ In der Erstlinienchemotherapie sollten 4 (–6) Zyklen gegeben werden. Es gibt derzeit keine Daten, die im Hinblick auf die Überlebenszeit in der Erstlinienbehandlung eine Erhaltungchemotherapie unterstützen (Empfehlungsgrad B).
- ▶ Patienten in reduziertem Allgemeinzustand (ECOG 2) bzw. mit Kontraindikationen gegen eine platinbasierte Kombinationschemotherapie im Stadium IIIB/IV können eine Monotherapie mit einem Drittgenerationszytostatikum (z.B. Vinorebin, Gemcitabin) erhalten (Empfehlungsgrad A).
- ▶ Bei Patienten im Stadium IIIB/IV (ECOG 0,1) mit Nicht-Plattenepithelkarzinom führt die Behandlung mit Bevacizumab zusätzlich zur platinbasierten Kombinationschemotherapie zu einer signifikanten Verbesserung der Remissionsrate und

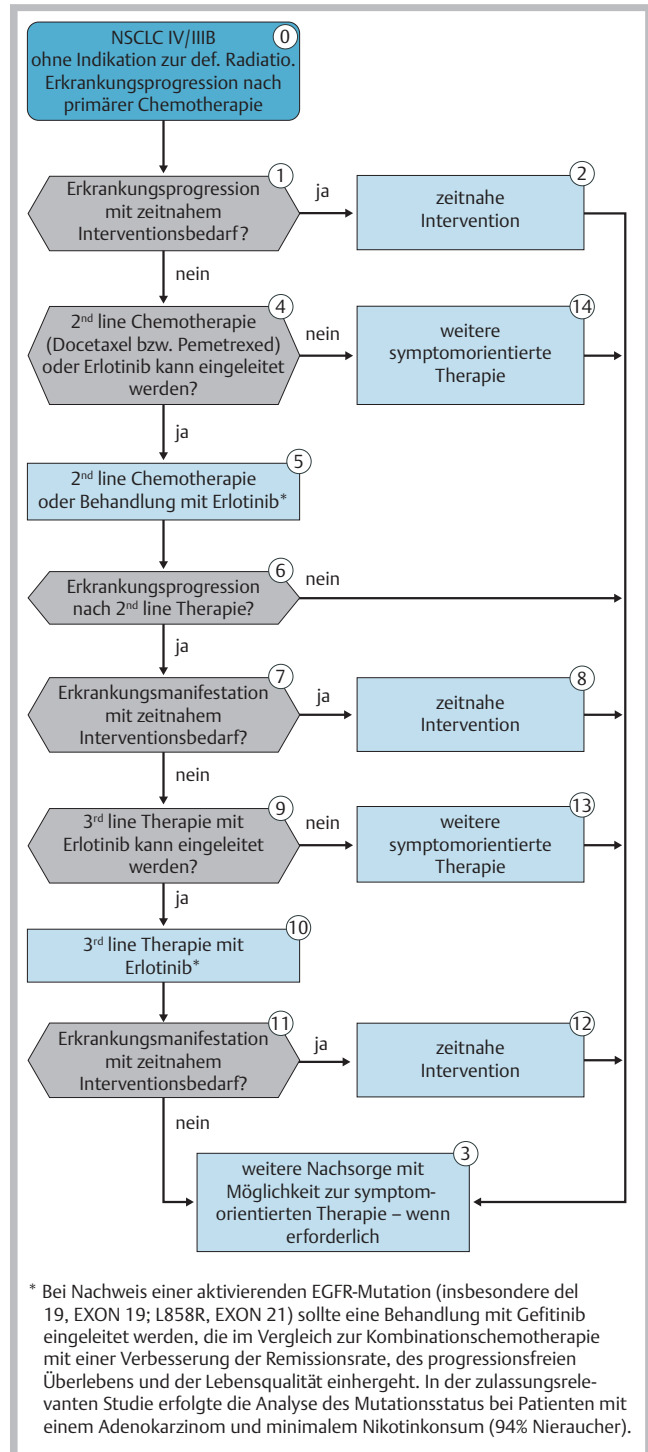
der medianen Überlebenszeit bzw. des medianen progressionsfreien Überlebens. Bei selektierten Patienten im Stadium IIIB/IV mit Nicht-Plattenepithelkarzinom und gutem Allgemeinzustand (ECOG 0,1) kann daher – unter Berücksichtigung der Kontraindikationen – Bevacizumab in der Erstlinienbehandlung zusätzlich zur platinbasierten Kombinationschemotherapie eingesetzt werden (Empfehlungsgrad B).

- ▶ Bei Patienten > 70 Jahre kann die therapieassoziierte Toxizität und Letalität unter Bevacizumab bedeutsam sein. Daher sollte bei älteren Patienten die Indikation besonders streng unter kritischer Würdigung der Komorbidität gestellt werden (Empfehlungsgrad B).
- ▶ Auch unter einer laufenden Therapie müssen regelmäßige Kontrollen erfolgen, um eine die Lebensqualität kompromittierende Symptomatik frühzeitig zu erkennen und zu behandeln (Empfehlungsgrad B).
- ▶ Bei Patienten in gutem Allgemeinzustand mit einer Erkrankungsprogression nach primärer Chemotherapie wird die Durchführung einer Zweitlinientherapie bis zum Progress oder Auftreten von Toxizitäten empfohlen (Empfehlungsgrad A). Trotz niedriger Ansprechraten kann eine Verlängerung des Überlebens und eine Verbesserung tumorbedingter Symptome erreicht werden.
- ▶ Bei Patienten, die nach einer Zweitlinientherapie progredient sind, kann eine Drittlinientherapie durchgeführt werden (Empfehlungsgrad B).
- ▶ Bei Patienten mit längerfristigem Krankheitsverlauf kann bei entsprechender klinischer Situation zur Symptomenkontrolle eine weitere Antitumortherapie auch nach der Drittlinienbehandlung eingesetzt werden (Empfehlungsgrad D).
- ▶ Bei diagnostisch gesichertem Vorliegen einer singulären Metastase in Hirn oder Nebenniere und bei Vorliegen eines komplett resektablen Lungentumors ohne Anhalt für mediastinale Lymphknotenmetastasen (cT1–4, cN0–1, cM1) kann im Einzelfall empfohlen werden, zunächst eine zerebrale Metastasektomie mit anschließender Ganzhirnbestrahlung oder eine Adrenalectomie vorzunehmen und anschließend den Lungentumor zu reseziieren sowie eine prä- bzw. postoperative Chemotherapie vorzunehmen (Empfehlungsgrad C).
- ▶ Bei Patienten mit einer singulären Hirnmetastase im Karnofsky-Index  $\geq 70\%$  und bei geringer oder fehlender extrazerebraler Krankheitsaktivität ist die stereotaktische Einzeitstrahlentherapie oder die Chirurgie als lokale Maßnahme plus einer Ganzhirnstrahlentherapie indiziert (Empfehlungsgrad A).
- ▶ Nach stattgehabter stereotaktischer Bestrahlung einer singulären Hirnmetastase und relevanter extrazerebraler Krankheitssymptomatik kann die Ganzhirnstrahlentherapie als Komponente der Salvagetherapie zurückgestellt werden (Empfehlungsgrad B).
- ▶ Bei 2–4 Hirnmetastasen, Karnofsky-Index  $\geq 70$  und geringer oder fehlender extrazerebraler Krankheitsaktivität kann die stereotaktische Einzeitstrahlentherapie gefolgt von einer Ganzhirnstrahlentherapie oder die Operation (ggf. plus Radiochirurgie von operativ nicht angegangenen Metastasen) gefolgt von einer Ganzhirnstrahlentherapie empfohlen werden (Empfehlungsgrad B).
- ▶ Bei Patienten mit mehr als 3–4 Hirnmetastasen oder bei Patienten mit einem Karnofsky-Index  $< 70$  oder hoher extrazerebraler Krankheitsaktivität ist die Ganzhirnstrahlentherapie als palliative Therapie indiziert (Empfehlungsgrad A).
- ▶ Bei Patienten mit schmerzhaften Knochenmetastasen sollte die Indikation für eine Strahlentherapie geprüft werden (Empfehlungsgrad A).
- ▶ Bei Knochenmetastasen ist eine Einzeitbestrahlung mit 8 Gy hinsichtlich der Schmerzlinderung äquieffektiv zu einer fraktionierten Strahlentherapie ( $4 \times 5$  Gy oder  $10 \times 3$  Gy) (Empfehlungsgrad A).
- ▶ Bei Knochenmetastasen ist eine fraktionierte Strahlentherapie günstiger als eine Einzeitbestrahlung hinsichtlich der Rate an Zweitbehandlungen, Frakturen und metastatischen Myelonkompressionen sowie der Dauer der Schmerzlinderung (Empfehlungsgrad A).
- ▶ Bei Vorliegen von Knochenmetastasen und zu erwartendem längerfristigen Krankheitsverlauf wird die Applikation von Bisphosphonaten zusätzlich zur Strahlentherapie empfohlen (Empfehlungsgrad B).
- ▶ Bei Knochenmetastasen mit höhergradiger Frakturgefährdung sollte ein prophylaktischer operativer Eingriff interdisziplinär diskutiert werden (Empfehlungsgrad A).
- ▶ Bei Patienten mit metastatischer Myelonkompression und drohender Querschnittslähmung ist eine sofort begonnene Strahlentherapie (zusätzlich Kortison) empfehlenswert (Empfehlungsgrad A).
- ▶ Bei Patienten mit metastatischer Myelonkompression und neurologischer Symptomatik ist die Indikation einer neurochirurgischen oder orthopädischen entlastenden Operation mit anschließender Strahlentherapie umgehend zu prüfen, und therapeutische Maßnahmen sind rasch einzuleiten (Empfehlungsgrad A). Bei neurologischer Symptomatik und drohender oder bereits aufgetretener Querschnittssymptomatik soll die Therapie innerhalb von 24 h beginnen (Empfehlungsgrad A).
- ▶ In der Regel handelt es sich bei palliativen Lungenresektionen und Brustwandeingriffen um Einzelfallentscheidungen, allgemeine Empfehlungen können hier nicht gegeben werden (Empfehlungsgrad D).

## 7.5.9 Algorithmus Stadium IV/IIIB (ohne Indikation zur definitiven Radiatio)



**Abb. 12** Algorithmus zur Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms im Stadium IV/IIIB (ohne Indikation zur definitiven Radiatio).



**Abb. 13** Algorithmus zur Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms im Stadium IV/IIIB (ohne Indikation zur definitiven Radiatio) mit Erkrankungsprogression nach primärer Chemotherapie.

## 8 Behandlung des kleinzelligen Lungenkarzinoms



### 8.1 Einleitung

Kleinzellige Karzinome stellen ca. 12–15% der heute diagnostizierten Lungenkarzinome dar. Die Inzidenz ist eher leicht fallend. Der Anteil der kleinzelligen Lungenkarzinome lag 1973 in den USA bei 17% und im Jahre 2003 noch bei 13% [781]. Die mittlere Überlebenszeit der unbehandelten Erkrankungen ist ausgesprochen ungünstig und liegt unter 3 Monaten. Die Erkrankung besitzt eine hohe Therapiesensibilität. Durch Einsatz angemessener Behandlungsstrategien kann die mittlere Überlebenszeit bei Fernmetastasierung auf 8–12 Monate und bei begrenzter Erkrankung auf 14 bis 20 Monate erhöht werden. Während bei Vorliegen einer Fernmetastasierung ein Langzeitüberleben über 5 Jahre nur in extrem seltenen Einzelfällen (< 1%) beobachtet wird, liegt die rezidivfreie 5-Jahres-Überlebensrate bei limitierter Erkrankung zwischen 10% und 20% [782–784]. Zumindest bei Fehlen einer hämatogenen Fernmetastasierung ist die Erkrankung somit potenziell kurativ behandelbar.

### 8.2 Prognoseparameter

Wichtigster Prognoseparameter ist die Ausbreitung der Tumorerkrankung.

Die Tumorausbreitung sollte grundsätzlich nach TNM klassifiziert und Therapieempfehlungen sollten auf dem Boden des TNM-Systems erstellt werden. Das TNM-Stagingsystem erlaubt eine einheitliche Definition der Tumorausbreitung für alle Lungenkarzinome. Zu beachten ist allerdings, dass dieses System primär für das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom entwickelt und validiert wurde. Für das kleinzellige Karzinom liegen außer wenigen operativen Behandlungserien keine prospektiven Studien vor, die auf der Grundlage des TNM-Systems durchgeführt und analysiert wurden. Nahezu alle bisher publizierten Daten basieren auf der VALG (Veterans Administration Lung Cancer Study Group)-Unterscheidung in „limited“ und „extensive disease“. Dieses einfache Stagingsystem orientiert sich primär an der Durchführbarkeit einer Bestrahlung. Innerhalb der Limited-Gruppe wird jedoch keine weitere Differenzierung zur Primärtumorausdehnung oder zum Lymphknotenstatus vorgenommen. Für konservative nicht operative Therapieansätze liegen somit lediglich Studienergebnisse für die Gesamtgruppe „limited disease“ und nicht für die einzelnen UICC-Stadien vor. Den nachfolgenden Therapieempfehlungen liegen daher in der Regel die Stadien der VALG zugrunde.

#### „Limited disease“ (LD)

Auf den initialen Hemithorax begrenzter Tumor mit oder ohne ipsi- oder kontralaterale mediastinale oder ipsilaterale supraklavikuläre Lymphknotenmetastasen\* und mit oder ohne ipsilateralen Pleuraerguss unabhängig vom zytologischen Ergebnis\*.

#### „Extensive disease“ (ED)

Jede Ausbreitung über „limited disease“ hinaus.

Ein sehr begrenztes Stadium mit auf die Lunge begrenztem Primärtumor und ohne mediastinalen Lymphknotenbefall (sog. Very Limited Disease, VLD, nach UICC T1–2N0–1) wird lediglich bei ca. 5% der Patienten diagnostiziert. Etwa 15%–25% werden im Stadium limited (nach UICC T3–4N0–1 und T1–4N2–3M0) und 70%–80% im Stadium extensive (nach UICC M1) diagnostiziert. Neben der Tumorausbreitung sind die Patientenmerkmale Allgemeinzustand nach ECOG Performance Status und Geschlecht

\* Kontralaterale supraklavikuläre Lymphknotenmetastasen und zytologisch maligner Pleuraerguss werden von einigen Gruppen auch dem Stadium extensive disease zugerechnet.

prognostisch relevant [785–790]. Frauen weisen in allen Untergruppen eine günstigere Prognose auf [791,792]. Alter per se ist zumindest bis zum 75. Lebensjahr kein negativer Prognoseparameter, bedeutsam für therapeutische Entscheidungen und damit auch prognostisch relevant ist jedoch das Vorhandensein von Komorbiditäten, deren Inzidenz und Ausprägung altersabhängig ist [793].

Der wesentliche Laborparameter mit prognostischer Aussagekraft ist die LDH. Die Prognose verschlechtert sich mit steigendem LDH-Wert. Die prognostische Bedeutung des Tumormarkerwertes NSE übersteigt nicht die Aussagekraft des LDH-Wertes. Gleiches trifft auf sonstige Laborparameter wie GOT, GPT, gGT, AP, Kalium, Harnsäure, Hämoglobin und Gesamteiweiß zu [794] (Evidenzgrad 2c) (Evidenztab. 8.2).

### Empfehlungen

Die Tumorausbreitung sollte nach TNM-Merkmalen und dem aktuellen Stagingsystem der UICC erfolgen (Empfehlungsgrad C). Von besonderer prognostischer Bedeutung sind ECOG Performance Status, Geschlecht und LDH (Evidenzgrad 2c, Empfehlungsgrad A).

**Forschungsbedarf:** Es sollten prospektive Studien auf dem Boden der UICC-Klassifikation durchgeführt werden.

### 8.3 Behandlungsstrategie in der Übersicht

#### 8.3.1 Stellenwert der Therapieoptionen

Zentrale Therapiemaßnahme ist die Durchführung einer Kombinationschemotherapie. Diese wird stadienabhängig durch lokale Therapiemaßnahmen ergänzt. Bei fehlender Fernmetastasierung und bestrahlungsfähiger Tumorausbreitung erhöht die Primärtumorbestrahlung die Heilungsrate. Operative Eingriffe stellen im Stadium T1–2N0–1 eine Behandlungsoption dar. In allen Stadien senkt darüber hinaus bei ansprechenden Patienten die prophylaktische Schädelbestrahlung die intrazerebrale Rezidivrate und verlängert das Überleben.

Alleinige operative oder strahlentherapeutische Maßnahmen sind zur längerfristigen Kontrolle der Tumorerkrankung nicht geeignet. Die akzidentielle Diagnose eines kleinzelligen Karzinoms bei atypischer Resektion eines peripheren Rundherdes mündet in das beschriebene stadienabhängige Therapievorgehen.

#### 8.3.2 Allgemeine Empfehlungen zur Durchführung der Chemotherapie

Die Durchführung einer Chemotherapie sollte unverzüglich nach Diagnosestellung eingeleitet werden, ein Abwarten bis zum symptomatischen Progress ist zu vermeiden [795]. Folgende Substanzen besitzen eine nachgewiesene Aktivität beim kleinzelligen Lungenkarzinom: Cisplatin, Carboplatin, Etoposid, Teniposid, Cyclophosphamid, Ifosfamid, Vincristin, Methotrexat, Adriamycin, Epirubicin, Paclitaxel, Irinotecan, Topotecan, Bendamustin. Kombinationschemotherapieprotokolle aus 2 oder 3 Substanzen erzielen höhere Ansprechraten als Monotherapien (Evidenzgrad 1b) [796]. Das Ansprechen auf die Behandlung kann bereits nach dem ersten Zyklus beurteilt werden. Patienten mit progredienter Erkrankung sollten unverzüglich auf eine andere Therapie umgestellt werden [797] (Evidenzgrad 1b).

Ein primär alternierendes Vorgehen ist einem sequenziellen Vorgehen mit Therapiewechsel bei Progress nicht überlegen (Evidenzgrad 1b) [496,798–805].

Die Behandlungsdauer sollte 4 bis 6 Zyklen betragen, wobei bei Patienten mit lokaler Erkrankung und zusätzlicher Strahlentherapie eher 4 Zyklen und bei Patienten mit metastasierter Erkrankung eher 6 Zyklen Anwendung finden sollten. Längere Therapiedauern verlängern die progressionsfreie Überlebenszeit, das Gesamtüberleben wird jedoch nicht oder allenfalls marginal beeinflusst [806,807] (Evidenzgrad 1b) (Evidenztab. 8.3.2).

#### 8.4 Behandlung im Stadium T1 – 2N0 – 1M0

Im Stadium T1 – 2N0 – 1M0 kann die Diagnose eines kleinzelligen Lungenkarzinoms entweder bereits vor Einleitung einer definitiven Therapie nachgewiesen worden sein oder aber sich durch Resektion eines Tumorherdes ergeben. Der nachfolgende Text unterscheidet diese beiden klinischen Situationen und führt das Vorgehen zum einen bei bereits prätherapeutisch bekanntem kleinzelligen Lungenkarzinom und zum anderen bei unbekannter Histologie und Resektion eines pulmonalen Herdes auf.

##### 8.4.1 Operation bei bekannter Histologie

Eine alleinige Operation ist für ein kleinzelliges Lungenkarzinom eine unzureichende Therapiemaßnahme [808] (Evidenzgrad 1c). Operative Therapien müssen stets mit chemotherapeutischer Behandlung kombiniert werden [809–811] (Evidenzgrad 2b). In Phase-II-Studien mit primärer Operation und adjuvanter Chemotherapie [812–814] erreichten Patienten mit pathologisch gesichertem Stadium I (N0-Situation) 3-Jahres-Überlebensraten von 50–70% (Evidenzgrad 2b), was den Ergebnissen beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom entspricht. Liegt ein Stadium II mit einer N1-Situation vor, fallen die 3-Jahres-Überlebensraten auf 30–40% ab. Bei bereits präoperativ nachgewiesenem mediastinalem Lymphknotenbefall (N2) liegen die 3-Jahres-Überlebensraten lediglich im Bereich von 20%. Neue randomisierte kontrollierte Studien zu einer primären Operation und adjuvanter Chemotherapie bei kleinzelligem Lungenkarzinom liegen nicht vor. In den beiden verfügbaren randomisierten Studien zur Operation wurde zunächst eine primäre Chemotherapie eingesetzt und ansprechende Patienten später auf eine Operation oder keine randomisiert. In der Untersuchung von Lad et al 1994 [815] wurden Patienten mit sehr guter Remission nach 5 Zyklen CAV-Chemotherapie im Stadium limited disease randomisiert zwischen Operation mit Nachbestrahlung versus alleiniger Nachbestrahlung. Von insgesamt 326 eingeschlossenen Patienten wurden letztlich nur 144 randomisiert. Hier betragen die medianen Überlebenszeiten ca. 15 Monate und die 5-Jahres-Überlebensrate 10% für beide Behandlungsarme ohne nachweisbaren Vorteil für die operierten Patienten (Evidenzgrad 1b).

##### Empfehlungen

Trotz der eher negativen Phase-III-Erfahrungen sind die in Phase-II-Studien gesehenen Langzeitüberlebensdaten bei primärer Operation ausgesprochen günstig. Daher ist die primäre Operation bei Patienten mit T1 – 2N0 – 1 SCLC ohne mediastinalen Lymphknotenbefall ein gerechtfertigtes Vorgehen (Evidenzgrad 2b, Empfehlungsgrad B). Da der Stellenwert der Operation jedoch nicht durch eine prospektiv randomisierte Studie abgesichert ist, sollte unter Berücksichtigung von postoperativer Funktion und Lebensqualität auf eine Pneumonektomie verzichtet werden. Zudem ist ein mediastinaler Lymphknotenbefall präoperativ durch das Staging unter Einbeziehung von FDG-PET/CT auszuschließen.

Eine zweite randomisierte Studie aus Deutschland [816] wurde aufgrund unzureichender Patientenrekrutierung nach 108 eingeschlossenen Patienten vorzeitig gestoppt. Hier wurden alle Patienten mit einer initialen Chemotherapie (Carboplatin, Etoposid und Paclitaxel) behandelt und Responder auf eine anschließende Operation mit Nachbestrahlung oder eine alleinige Nachbestrahlung randomisiert. Auch hier zeigt die erste Analyse der Daten keinen Vorteil für ein operatives Vorgehen (Evidenzgrad 2b) (Evidenztab. 8.4.1).

##### 8.4.2 Postoperative Chemotherapie

Postoperativ muss eine adjuvante Chemotherapie angeschlossen werden. Ältere Studien mit alleiniger Operation konnten in nahezu keinem Fall ein Langzeitüberleben erreichen [817], erst die Einführung der zusätzlichen Chemotherapie hat die Prognose entscheidend verbessert [812–814] (Evidenzgrad 2b). Dabei scheinen platinhaltige Protokolle nicht-platinhaltigen überlegen zu sein. In einer Untersuchung von Brock et al. 2005 betrug bei 82 Patienten die 5-Jahres-Überlebensrate für Patienten mit platinhaltiger Therapie 68% im Vergleich zu nur 32% bei nichtplatinhaltiger Therapie. Weitere Prognoseparameter für ein besseres 5-Jahres-Überleben waren vollständige Lobektomie vs. limitierte Resektion (50 vs. 20%) und Frauen versus Männer (60 vs. 28%) (Evidenztab. 8.4.2).

##### Empfehlungen

Postoperativ muss eine adjuvante Chemotherapie angeschlossen werden. Das Protokoll Cisplatin/Etoposid über 4 Zyklen stellt die Therapie der ersten Wahl dar. Bei Kontraindikationen gegen Cisplatin ist der Einsatz alternativer Protokolle in jedem Falle einem Verzicht auf die adjuvante Chemotherapie vorzuziehen (Evidenzgrad 2b, Empfehlungsgrad A).

##### 8.4.3. Postoperative Strahlentherapie

Zum Stellenwert der Strahlentherapie nach operativer Resektion liegen keine randomisierten Studien vor. Die Therapieempfehlungen beruhen auf den genannten Phase-II-Studien mit primärer Operation [812–814], in denen die Indikationen zur Durchführung strahlentherapeutischer Maßnahmen in entsprechender Weise gestellt wurden. Zudem fließt in die Empfehlung die grundsätzliche Wirksamkeit sowohl der prophylaktischen Schädelbestrahlung wie auch der Primärtumor- und Mediastinalbestrahlung im Stadium limited disease ein.

##### Empfehlungen

- ▶ Nach operativer Resektion wird in allen Untergruppen neben der adjuvanter Chemotherapie eine prophylaktische Radiotherapie des Schädels empfohlen. Ein häufig eingesetztes Vorgehen sieht die Gabe von 30 Gy in 15 Fraktionen vor (Evidenzgrad 2b, Empfehlungsgrad B).
- ▶ Bei N1-Befall sollte eine individuelle Entscheidung zur Mediastinalbestrahlung in Abhängigkeit von Lymphknotenlokalisation und chirurgischer Einschätzung der Radikalität getroffen werden (Empfehlungsgrad D). Bei N2-Befall wird eine Mediastinalbestrahlung empfohlen. Diese sollte in einer Dosis von 50–60 Gy in konventioneller Fraktionierung durchgeführt werden (Evidenzgrad 2b, Empfehlungsgrad B).
- ▶ Im Falle einer R1/2 Resektion wird ebenfalls eine zusätzliche Mediastinalbestrahlung empfohlen (Empfehlungsgrad D).

#### 8.4.4 Präoperative Chemotherapie

Erfahrungen aus Einzelinstitutionen [813] haben keine Effektivitätsunterschiede zwischen einer primären Operation mit nachfolgender Chemotherapie oder initialer Chemotherapie mit nachfolgender Operation gezeigt (Evidenzgrad 4) (Evidenztab. 8.4.4).

##### Empfehlungen

Bei bereits gesichertem kleinzelligem Lungenkarzinom in sehr frühem Stadium scheint eine präoperative Chemotherapie einem postoperativen Vorgehen in der Wirksamkeit vergleichbar. Patienten können daher sowohl zunächst operiert und anschließend chemotherapiert wie auch initial chemotherapiert und anschließend operiert werden (Evidenzgrad 4, Empfehlungsgrad C).

#### 8.4.5 Primäre definitive Chemostrahlentherapie

Eine Therapiealternative zur Operation mit postoperativer Chemo- und Strahlentherapie ist die primäre Durchführung einer definitiven Chemo-Strahlentherapie analog zum Vorgehen bei T1–4N2–3M0-Befall. Allerdings sind für dieses Vorgehen keine TNM-bezogenen Langzeitüberlebensraten verfügbar, sodass selbst über historische Vergleiche keine Beurteilung der Wirksamkeit in den verschiedenen Tumorausprägungen möglich ist.

##### Empfehlungen

Eine primäre definitive Chemo-Strahlentherapie steht als Therapiealternative zur Verfügung, stadienbezogene Effektivitätsdaten oder gar Vergleiche zum operativen Vorgehen sind jedoch nicht verfügbar. Diese Therapiemöglichkeit ist daher weniger gut als ein operatives Vorgehen belegt (Evidenzgrad 4, Empfehlungsgrad C).

#### 8.4.6 Vorgehen bei Rundherd mit präoperativ nicht gesichertem kleinzelligem Lungenkarzinom

Bei nachweisbarem peripherem Rundherd ohne weitere in den bildgebenden Verfahren nachweisbare Tumormanifestationen kann eine primäre Resektion des Rundherdes zunächst zur Histologiegewinnung und dann Entscheidung über das weitere therapeutische Vorgehen durchgeführt werden. Zeigt die Schnellschnittuntersuchung in einem solchen Falle ein kleinzelliges Lungenkarzinom, so sollte anschließend eine anatomisch gerechte Resektion mit ipsilateraler systematischer Lymphadenektomie durchgeführt werden. Die weitere Therapie entspricht dann dem Vorgehen nach primärer Resektion eines bereits präoperativ nachgewiesenen kleinzelligen Lungenkarzinoms in sehr frühem Stadium. Es erfolgt eine adjuvante Chemotherapie mit 4 Zyklen Cisplatin und Etoposid sowie anschließend eine prophylaktische Schädelbestrahlung mit 30 Gy. Im Falle einer nodal positiven Erkrankung oder einer R1/R2-Situation sollte parallel zur Schädelbestrahlung eine Mediastinalbestrahlung mit 50 bis 60 Gy durchgeführt werden.

Erfolgt lediglich die Resektion des peripheren Rundherdes ohne nachfolgende anatomische Resektion mit Lymphadenektomie, so werden diese Patienten als onkologisch nicht angemessen operiert betrachtet. In diesem Falle ist eine Weiterbehandlung analog dem klinischen Stadium T3–4 oder N2–3 in Form einer kombinierten Chemo-Strahlentherapie durchzuführen (siehe Kapitel 8.5).

#### 8.4.7 Zusammenfassung und Empfehlungen für zukünftige Entwicklungen

##### Zusammenfassende Empfehlungen

- ▶ Patienten mit klinischem Stadium T1–2N0–1 sollten nach Ausschluss einer mediastinalen Lymphknotenmetastasierung eine primäre Resektion mit adjuvanter Chemotherapie oder eine neoadjuvante Chemotherapie mit nachfolgender Operation erhalten. Alle Patienten sollten nach Möglichkeit als Chemotherapie 4 Zyklen Cisplatin/Etoposid erhalten. Eine postoperative Mediastinalbestrahlung ist bei N1-Befall zu diskutieren, sie wird bei N2-Befall empfohlen. Die prophylaktische Schädelbestrahlung sollte bei allen Patienten durchgeführt werden.
- ▶ Die Resektion eines pulmonalen Herdes mit anschließendem Nachweis eines kleinzelligen Lungenkarzinoms mündet in ein identisches therapeutisches Vorgehen.
- ▶ Letztlich ist nicht geklärt, ob die sehr guten Ergebnisse der Operation Ausdruck der hochgradigen Patientenselektion oder Erfolg des chirurgischen Therapiekonzeptes sind. Eine Therapiealternative bleibt daher die Durchführung einer Chemostrahlentherapie analog zum Vorgehen bei Patienten mit weiter fortgeschrittener aber noch lokal begrenzter Erkrankung. Aufgrund des Fehlens von TNM-bezogenen Langzeitüberlebensdaten von Patienten unter definitiver Chemo-Strahlentherapie ist der Stellenwert dieses Therapiekonzeptes jedoch zurzeit nicht sicher zu beurteilen. Entsprechende vergleichende Untersuchungen sollten angestrebt werden.

#### 8.5 Behandlung der Tumorstadien T3–4 und/oder N2–3, M0 (Limited disease)

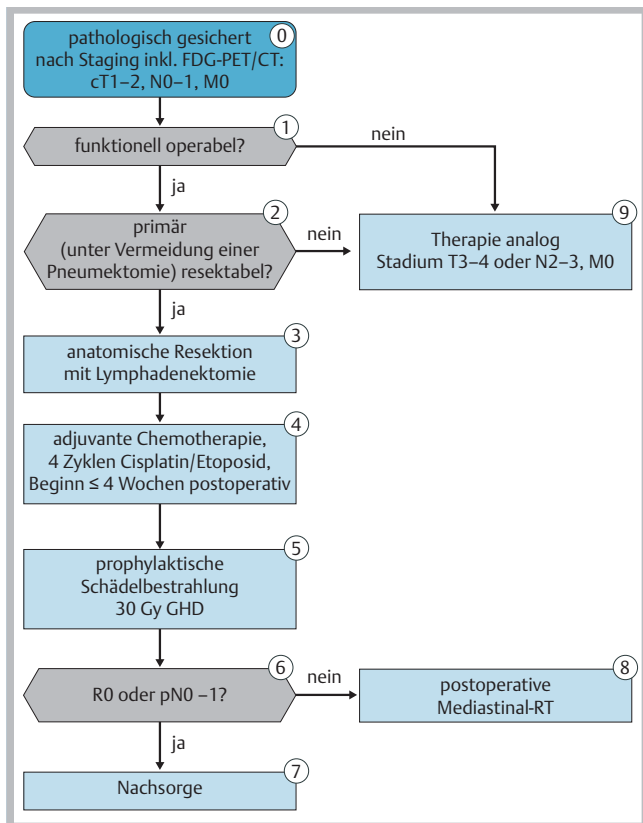
Bei bestrahlungsfähiger Tumorausbreitung besteht ein kurativer Therapieanspruch. Die 5-Jahres-Überlebensraten liegen in Studien zwischen 10 und 20%.

##### 8.5.1 Wahl der Chemotherapie

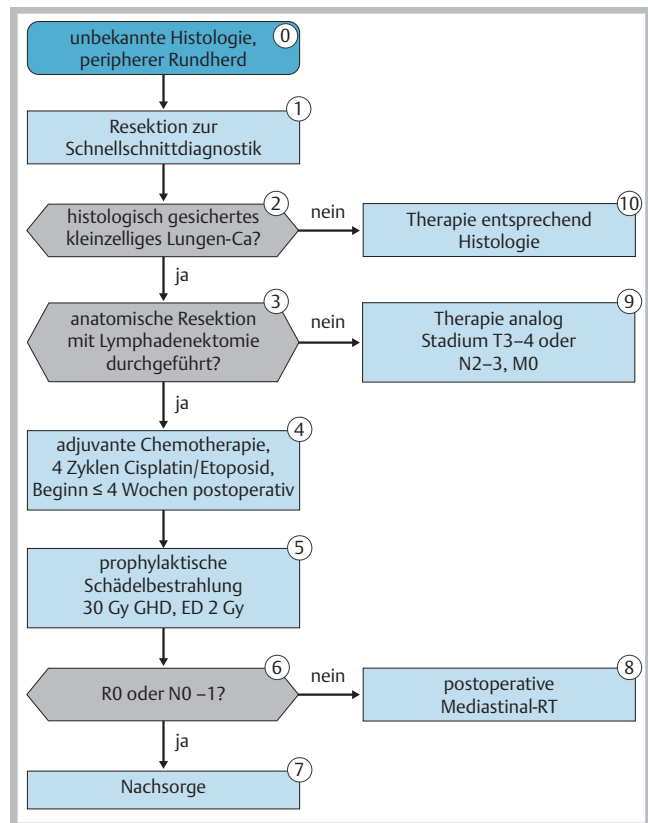
Die Chemotherapiekombination der 1. Wahl stellt Cisplatin/Etoposid (PE) dar. Metaanalysen randomisierter Studien mit einem Vergleich von Cisplatin- und/oder etoposidhaltigen Schemata versus Cisplatin- und/oder etoposidfreien Regimen zeigen signifikante Überlebensvorteile für den Einschluss von Cisplatin und/oder Etoposid [818,819] (Evidenzgrad 1a). Die Metaanalysen basieren allerdings nicht auf individuellen Patientendaten. Neben der vermutlich höheren Wirksamkeit liegt der wesentliche Vorteil der Kombination PE bei nicht fernmetastasierter Erkrankung in der uneingeschränkten Anwendbarkeit im Rahmen einer simultanen Chemo-Strahlentherapie. Anthrazyklinhaltige Protokolle sollten hingen nicht bei Applikation einer simultanen Chemo- und Strahlentherapie eingesetzt werden. Bei der Gabe von PE sollte darauf geachtet werden, dass die Etoposidapplikation nach Cisplatin erfolgt und an zumindest 3 Tagen verabreicht wird [820] (Evidenzgrad 1b).

Ein Vorteil von cisplatin- und/oder etoposidhaltigen Schemata im Vergleich zu anderen Regimen ist in einer Vielzahl von Studien gezeigt worden, die in der Folge kurz beschrieben werden.

In der skandinavischen Studie von Sundström et al. 2002 [821] wurde bei 214 Patienten eine Überlegenheit gegenüber CEV (Cyclophosphamid/Epirubicin/Vincristin) gesehen. In der LD-Gruppe waren die medianen Überlebenszeiten (14,5 vs. 9,7 Monate) und das 3-Jahres-Überleben (25% vs. 8%) hochsignifikant günstiger.



**Abb. 14** Algorithmus zur Therapie des präoperativ gesicherten kleinzelligen Lungenkarzinoms im Stadium cT1 – 2, N0 – 1, M0.



**Abb. 15** Algorithmus zur Therapie des präoperativ nicht gesicherten kleinzelligen Lungenkarzinoms im Stadium cT1 – 2, N0 – 1, M0.

ger im PE-Arm. Bei ED gab es keine Wirksamkeitsunterschiede (Evidenzgrad 1b).

Die Studie von Thatcher et al. 2005 [822] hatte das carboplatin-haltige Regime ICE plus Vincristin gegen eine platinfreie Behandlung getestet und hier auch signifikante Überlebensvorteile erreichen können. Hier waren Patienten mit günstigem Risikoscore eingeschlossen worden.

In der Studie von Einhorn et al. 1988 [823] führte die zusätzliche Gabe von PE bei Patienten mit Ansprechen auf 6 Zyklen ACO zu einer Verbesserung der Prognose (Evidenzgrad 1b). Auch in zwei deutschen Untersuchungen war eine cisplatinhaltige Therapie einer platinfreien Strategie überlegen (Wolf et al. 1987 [824], Havemann et al. 1987 [802]). Eine Wirksamkeitsverstärkung durch Zugabe von Etoposid wurde auch in einer Studie von Jackson et al. 1984 [825] gesehen. In der Studie der North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) [826] führte die Addition von Etoposid zum ACO-Schema bei LD-Patienten zur Verbesserung der Prognose. Dieses ACO-E-Schema wurde in einer SWOG-Studie [827] gegen das Alternieren von ACO und PE getestet, wobei sich eine geringe Verlängerung der medianen Überlebenszeit (16,5 vs. 15,1 Mo), aber keine Erhöhung der Langzeitüberlebensrate für ACO/PE nachweisen ließ.

Direkt verglichen wurden ACO und PE sowie die alternierende Gabe bei LD-Patienten in einer japanischen Studie [828] mit jeweils ca. 50 LD-Patienten pro Arm. Hier zeigte sich ein Vorteil des alternierenden Armes gegenüber beiden Einzelprotokollen (mediane ÜZ 16,8 vs. 12,4 vs. 11,7 Monate) (Evidenzgrad 1b).

Diese Ergebnisse deuten daraufhin, dass eine zusätzliche Gabe von Etoposid oder Cisplatin/Etoposid die Prognose der ausschließlich ACO-behandelten Patienten im Stadium limited disease zu verbessern vermag.

Ob dabei Carboplatin dem Cisplatin gleichwertig ist, ist bisher nicht sicher belegt. In einer deutschen Studie [804] waren Ansprechraten und Überlebenszeiten für Cisplatin günstiger als für Carboplatin (Evidenzgrad 2b), eine griechische [829] und eine skandinavische Untersuchung [830] konnten keine Unterschiede feststellen, wobei hier keine adäquate Differenzierung in LD- und ED-Patienten vorgenommen wurde (Evidenzgrad 2b). Auch die Studie von Hirsch et al. 2001 [831] zeigte eine erhöhte Wirksamkeit bei Zugabe von Cisplatin zu einer Chemotherapie mit Carboplatin, Teniposid und Vincristin (Evidenzgrad 1b). Auf die Gabe carboplatinhaltiger Protokolle sollte daher nur bei zweifelsfreien Kontraindikationen gegenüber Cisplatin zurückgegriffen werden. PE sollte zumindest über 4 Zyklen in 3-wöchigen Intervallen appliziert werden. Ist von einer Fortsetzung der Therapie ein weiterer Benefit für den Patienten zu erwarten, kann die Therapie auf 6 Zyklen ausgedehnt werden.

Anthrazyklinhaltige Schemata sind gegenüber cisplatinhaltigen Protokollen bei Verwendung einer simultanen Chemostrahlentherapie mit signifikant höherer Toxizität belastet. Die drei Untersuchungen von Gregor et al. 1997 [832], Perry et al. 1987 und 1998 [833, 834] und Lebeau et al. 1999 [835] konnten keinen Vorteil für ein simultanes bzw. alternierendes Vorgehen im Vergleich zur konsekutiven Chemo-Strahlentherapie beobachten, die Langzeitüberlebensraten waren in allen Studien niedrig (< 15%) und die Toxizität in den simultanen Therapiearmen signifikant erhöht. Die Gabe anthrazyklinhaltiger Protokolle sollte daher bei diesem Patientenkollektiv und insbesondere bei Verwendung einer simultanen Chemo-Strahlentherapie vermieden werden (Evidenzgrad 1a).



Substanzen der dritten Chemotherapiegeneration sind in der LD-Patientengruppe und im Rahmen simultaner Chemostrahlentherapiekonzepte bisher nur unzureichend geprüft. Phase-II-Untersuchungen zeigen die grundsätzliche Machbarkeit der Integration von Substanzen wie Paclitaxel und Irinotecan in Chemo-Strahlentherapiekonzepte [836,837], die Ergebnisse dieser Untersuchungen lassen jedoch im Vergleich zum Standard PE-plus-RT-Vorgehen keinen offensichtlichen Vorteil vermuten. Gleiches gilt für den Ansatz einer Konsolidierungstherapie mit einer Drittgenerationskombination nach simultaner Chemo-Strahlentherapie mit klassischem Cisplatin/Etoposid [838]. Auch lassen Studien mit Dreifachkombinationen im Rahmen der simultanen Chemo-Strahlentherapie keinen offensichtlichen Vorteil im Vergleich zum Standard PE erkennen [839,840] (Evidenzgrad 2b) (Evidenztab. 8.5.1).

### Empfehlungen

Chemotherapiekombination der ersten Wahl ist Cisplatin und Etoposid (PE). Die Therapie sollte über zumindest 4 Zyklen durchgeführt werden. Carboplatinhaltige Protokolle sind nur unzureichend geprüft und sollten nur bei eindeutigen Kontraindikationen gegenüber cisplatinhaltigen Schemata eingesetzt werden. Auf die Gabe anthrazyklinhaltiger Regime sollte verzichtet werden (Evidenzgrad 1a, Empfehlungsgrad A).

### 8.5.2 Integration der Strahlentherapie

Die zusätzliche Strahlentherapie erhöht bei Patienten mit bestrahlungsfähiger Tumorausbreitung die Langzeitüberlebensrate und ist daher fester Bestandteil des Therapiekonzeptes. Die recht große Zahl an Einzelstudien [841–846] ist in Metaanalysen zusammengefasst worden. Nach den Ergebnissen der Metaanalysen [847,848] wird die 3-Jahres-Überlebensrate durch zusätzliche Strahlentherapie im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie um ca. 5% erhöht (Evidenzgrad 1a) (Evidenztab. 8.5.2). Der Effekt scheint insbesondere im Alter unter 55 Jahren stärker als bei älteren Patienten ausgeprägt zu sein. Die Indikationsstellung zur Durchführung der Strahlentherapie sollte daher das biologische Alter und Komorbiditäten berücksichtigen.

### Empfehlungen

Patienten mit bestrahlungsfähiger Primärtumorausdehnung und ohne Fernmetastasierung sollten eine Bestrahlung der Primärtumorregion erhalten (Evidenzgrad 1a, Empfehlungsgrad A).

#### 8.5.2.1 Simultane vs. konsekutive Chemo-Strahlentherapie

In einer Phase-II-Studie der SWOG [849,850] konnte bei 154 Patienten mit simultaner PE- und Strahlentherapieapplikation eine 3-Jahres-Überlebensrate von 34% erreicht werden. Im retrospektiven Vergleich waren diese Daten signifikant günstiger im Vergleich zu allen vorangegangenen SWOG-Studien mit konsekutiver Chemo-Strahlentherapie und haben dazu geführt, dass für viele amerikanische Gruppen das simultane Therapievorgehen zum Standard für die Behandlung der Limited-disease-Patienten wurde (Evidenzgrad 2b).

Randomisiert wurde ein konsekutives gegen ein simultanes Vorgehen in der Phase-III-Studie aus Japan von Takada et al. [851] geprüft. Bei Gabe einer PE Chemotherapie wurde bei 231 Patienten eine hyperfraktionierte Strahlentherapie mit Beginn des 1. Zyklus gegen einen Bestrahlungsbeginn nach Abschluss des 4. Zy-

klus geprüft. Durch die simultane Gabe wurde die mediane Überlebenszeit von 19,7 auf 27,2 Monate verlängert und das 3- bzw. 5-Jahres-Überleben von 20% auf 30% bzw. 19% auf 24% erhöht (Evidenzgrad 1b). Damit verbunden war allerdings auch eine erhöhte Toxizität mit Leukopenieraten WHO-Grad 3 bis 4 von 54% vs. 88% und Thrombozytopenieraten von 26% vs. 37%.

Die Gesamtherddosis der Strahlentherapie beträgt bei konsekutivem Vorgehen in der Regel 50–60 Gy und bei simultanem Vorgehen in der Regel 40–50 Gy. Höhere Gesamtherddosen bis zu 70 Gy sind bei simultaner Chemo-Strahlentherapie in Phase-II-Studien getestet und bei entsprechender Auswahl des Strahlenfeldes tolerabel [852–855] (Evidenzgrad 2b).

Von besonderer Bedeutung ist, dass Patienten mit einer Beendigung des Zigarettenkonsums unter simultaner Chemo-Strahlentherapie eine bessere Prognose aufweisen als Patienten die weiter rauchen [91]. Zur Rauchabstinenz sollte daher auch aus therapeutischen und prognostischen Gründen aufgefordert werden.

### Empfehlungen

- ▶ Die Applikation der Strahlentherapie in den Tumorstadien T3–4N0–1 und T1–4N2–3M0 (Limited disease) sollte nach Möglichkeit simultan zur Chemotherapie mit Cisplatin und Etoposid erfolgen (Evidenzgrad 1b, Empfehlungsgrad A).
- ▶ Patienten unter simultaner Chemo-Strahlentherapie sollten das Rauchen einstellen (Evidenzgrad 2b, Empfehlungsgrad B).

#### 8.5.2.2 Frühe vs. späte Bestrahlung

Randomisierte Studien mit dem Vergleich frühe vs. späte simultane Chemostrahlentherapie haben unterschiedliche Ergebnisse erbracht. Die Studien von Murray et al. 1993 [856] und Spiro et al. 2006 [857] verwendeten ein identisches Design mit einer alternierenden Chemotherapie bestehend aus CAV und PE über 6 Zyklen und randomisierten die Patienten auf eine frühe simultane Strahlentherapie parallel zum 2. Zyklus oder eine späte simultane Bestrahlung parallel zum 6. Zyklus. Während Murray et al. eine Überlegenheit der frühen Bestrahlung mit medianen Überlebenszeiten von 21 vs. 16 Monaten und 3-Jahres-Überleben von 27% vs. 21% nachweisen konnten, waren in der Studie von Spiro et al. keine Unterschiede im medianen Überleben (13,7 versus 15,1 Monate) und 3-Jahres-Überleben (16 versus 22%) nachweisbar. In der Studie von Spiro et al. traten unter früher Bestrahlung deutlich mehr Therapieabbrüche auf, was zu einer verminderten Durchführung der vorgesehenen Chemotherapie in diesem Arm führte.

Die Studie von Jeremic et al. 1997 [858] hatte einen Vorteil für eine frühe hyperfraktionierte akzelerierte Bestrahlung im Vergleich zu einer späten beobachtet. Ebenfalls zeigte die randomisierte Phase-II-Studie von Skarlos et al. 2001 [859] einen Vorteil für einen frühen Bestrahlungsbeginn. Die Studie von Work et al. 1997 [860] konnte diesen Vorteil nicht zeigen, hier erhielten die Patienten allerdings eine alleinige Radiotherapie und keine simultane Chemo-Strahlenbehandlung.

Metaanalysen zum Zeitpunkt der Bestrahlung deuten darauf hin, dass eine frühzeitige Bestrahlung günstigere Ergebnisse als eine spätere Bestrahlung erzielt [861–864]. In diese Metaanalysen sind allerdings Studien mit sehr heterogenen Behandlungskonzepten eingegangen. Es wurden sowohl Studien mit simultaner als auch mit konsekutiver Chemo-Strahlentherapie wie auch Studien mit cisplatinhaltiger und anthrazyklinhaltiger Therapie berücksichtigt. Dies begrenzt die Aussagekraft dieser Metaanalysen. Dennoch weisen diese Metaanalysen einen gewissen Vorteil für

eine frühe simultane Bestrahlung aus bei Verwendung von cisplatinhaltigen Therapieregimen und Abschluss der Strahlentherapie innerhalb der ersten 30 Behandlungstage (Evidenzgrad 2a).

### Empfehlungen

Patienten mit bestrahlungsfähiger Tumorausbreitung sollten nach Möglichkeit eine frühe simultane Chemo-Strahlentherapie erhalten (Evidenzgrad 2a, Empfehlungsgrad B).

#### 8.5.2.3 Konventionelle Fraktionierung versus hyperfraktionierte akzelerierte Bestrahlung

Bei simultaner Chemostrahlentherapie mit Start der Bestrahlung parallel zum ersten Chemotherapiezyklus ist nach den Ergebnissen der Studie von Turrisi et al. 1999 [865] eine hyperfraktionierte akzelerierte Bestrahlung einer konventionell fraktionierten Strahlentherapie mit gleicher Gesamtdosis von 45 Gy überlegen. Insbesondere die lokale Tumorkontrolle konnte durch die hyperfraktionierte akzelerierte Strahlentherapie verbessert werden. Das 5-Jahres-Überleben betrug 26% vs. 16% (Evidenzgrad 1b). In der Studie von Bonner et al. 1999 [866] wurde ebenfalls eine konventionell fraktionierte mit einer hyperfraktionierten akzelerierten Strahlentherapie verglichen. Hier erfolgte die Strahlentherapie simultan zum 4. und 5. Zyklus mit einer Bestrahlungspause, es wurden 6 Zyklen Chemotherapie und pro Zyklus eine höhere Cisplatin- und Etoposiddosierung eingesetzt. Das 5-Jahres-Überleben war mit 20 vs. 21% nicht unterschiedlich [867] (Evidenzgrad 1b).

Nicht sicher geklärt ist, ob der Vorteil der Hyperfraktionierung in der Studie von Turrisi et al. durch eine höhere Gesamtdosis bei konventioneller Fraktionierung oder auch durch Intensivierung der Chemotherapie ausgeglichen werden kann.

### Empfehlungen

Patienten mit bestrahlungsfähiger Primärtumorausdehnung sollten entweder eine frühe (oder simultane) hyperfraktionierte akzelerierte Strahlentherapie mit einer GHD von 45 Gy oder eine konventionell fraktionierte frühe (oder simultane) Strahlentherapie mit höherer GHD von 50–60 Gy erhalten (Evidenzgrad 1b, Empfehlungsgrad B).

#### 8.5.3 Prophylaktische Schädelbestrahlung

Zwei kontrollierte Studien von Arriagada et al. 2002 [868] bei insgesamt 505 Patienten mit LD oder ED und kompletter Remission nach Induktion zeigten eine Reduktion der Entwicklung einer Hirnmetastasierung als erste Rezidivlokalisierung von 37% in der Kontrollgruppe auf 20% in der Gruppe mit prophylaktischer Schädelbestrahlung (PCI). Auch hinsichtlich des Überlebens zeigte sich ein geringer Vorteil für die PCI-Gruppe mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 18% vs. 15%.

Die vorliegenden Studien zur Frage der prophylaktischen Schädelbestrahlung sind in Metaanalysen [869,870] eingegangen, die eine signifikante Erhöhung der 5-Jahres-Überlebensrate um 3% für die schädelbestrahlten Patienten beschreiben (Evidenzgrad 1a) (Evidenztab. 8.5.3).

Die Studie von Le Péchoux et al. 2009 [871] untersuchte 2 unterschiedliche Dosierungen der prophylaktischen Schädelbestrahlung. Hier wurden 720 Patienten mit limited disease und kompletter Remission nach Induktionstherapie eingeschlossen. Es erfolgte eine Randomisierung auf eine Dosierung von 25 Gy über 10 Fraktionen oder eine höhere Dosierung von 36 Gy.

An der Studie nahmen insgesamt 157 Kliniken aus 22 Ländern teil. Die Rate der Hirnmetastasierung wurde durch die höher dosierte Strahlentherapie gering reduziert mit einer Inzidenz von 30% bei 25 Gy und 24% bei 36 Gy nach zwei Jahren. Der Unterschied war allerdings nicht statistisch signifikant mit einem p-Wert von 0,13. Im Gesamtüberleben zeigte sich ein Vorteil für die niedrig dosierte Strahlentherapie mit einer 2-Jahres-Überlebensrate von 42% versus 37% und einem p-Wert von 0,03. Erstaunlicherweise war in der höheren Dosisgruppe insbesondere die intrathorakale Rezidivrate erhöht. Dies mag auf eine nicht ausbalancierte Primärtherapie hinweisen. Letztlich hat die Studie aber keine erhöhte Wirksamkeit der höheren Dosierung nachweisen können (Evidenzgrad 1b). Zu bedenken bleibt zudem, dass mit höherer Dosierung das Risiko für neurologische Schädigungen und Einschränkungen der kognitiven Fähigkeiten zunehmen kann.

### Empfehlungen

Bei allen Patienten mit Remission nach Abschluss der Chemo-Strahlentherapie sollte eine prophylaktische Schädelbestrahlung durchgeführt werden. Bevorzugt sollte eine GHD bis 30 Gy in Einzeldosen von 1,8 bis 2,0 Gy täglich eingesetzt werden (Evidenzgrad 1a, Empfehlungsgrad A).

#### 8.5.4 Neoadjuvante Therapiekonzepte

In einer Untersuchung von Eberhardt et al. 1999 [872] wurde bei Patienten mit bereits klinisch nachweisbarer N2-Situation neoadjuvant eine simultane Chemo-Radiotherapie eingesetzt. Es wurden 8 Patienten in den Stadien I+II mit alleiniger neoadjuvanter Chemotherapie (4×PE) und 38 Patienten in den Stadien IIIA und IIIB mit 4 Zyklen PE und simultaner hyperfraktionierter Radiotherapie mit 45 Gy behandelt und anschließend operiert. Die R0-Resektion betrug 100% in den Stadien I+II, 73% (16/22) im Stadium IIIA und 13% (2/16) im Stadium IIIB. Die 4-Jahres-Überlebensrate betrug für das Gesamtkollektiv 46% (Evidenzgrad 4) (Evidenztab. 8.5.4).

### Empfehlungen

Eine neoadjuvante Therapie ist im Stadium III keine Standardbehandlung. Wird mit neoadjuvanter Therapie eine Komplettremission des mediastinalen Lymphknotenbefalls erreicht, kann eine anatomiegerechte Resektion diskutiert werden. Die Lymphknotennegativität sollte histologisch gesichert werden, eine Pneumektomie ist zu vermeiden (Evidenzgrad 4, Empfehlungsgrad C).

#### 8.5.5 Intensivierte Therapie

Eine Therapieintensivierung ist über eine Zyklusintervallverkürzung und/oder über eine Dosissteigerung zu erreichen. Zyklusintervallverkürzung ist über eine Chemotherapie in ein- oder zweiwöchentlichen Abständen in reduzierter Einzeldosis oder über eine konventionell dosierte Behandlung unter Verwendung von hämatopoetischen Wachstumsfaktoren (CSF) möglich [873]. Eine Dosissteigerung ist bis zu einem Faktor von 1,5–2 ohne Transfusion von hämatopoetischen Stammzellen möglich. Dosissteigerungen darüber hinaus sind im Rahmen der autologen Knochenmark- oder Stammzelltransplantation durchführbar.

### 8.5.5.1 Wöchentliche Chemotherapie

Das Verfahren der wöchentlichen Therapie ist bei Patienten ohne hämatogene Fernmetastasierung in einer randomisierten Studie des MRC in Großbritannien geprüft worden [874] (Evidenzgrad 1b). Dabei ließ sich kein Überlebensvorteil gegenüber einer konventionellen 3-wöchigen Therapie nachweisen.

### 8.5.5.2 Hämatopoetische Wachstumsfaktoren

In frühen Studien wurden hämatopoetische Wachstumsfaktoren bei Therapien mit fixen Dosierungen und Therapieintervallen eingesetzt. In den Untersuchungen von Crawford et al. 1991 [875] und Trillet-Lenoir et al. 1993 [876] war durch G-CSF-Gabe eine Senkung der Infektionshäufigkeit, jedoch keine Verbesserung der Überlebenszeit, nachweisbar (Evidenzgrad 1b). In der Studie von Bunn et al. 1995 [877] führte die parallele GM-CSF-Gabe zu einer simultanen Chemo-Strahlentherapie mit Platin/Etoposid zu einer erhöhten Rate von Infektionen und Thrombozytopenien ohne Überlebensvorteile (Evidenzgrad 1b).

Spätere Studien haben Wachstumsfaktoren mit dem Ziel eingesetzt, die Therapieintervalle zu verkürzen und hierüber eine Intensivierung der Therapie zu erreichen. In der Studien von Steward et al. 1998 [878] und Thatcher et al. 2000 [879] wurden Patienten randomisiert auf längere oder kürzere Therapieintervalle sowie auf die Gabe von CSF oder Placebo. Die Gabe des Wachstumsfaktors hatte keinen Einfluss auf die Prognose, allerdings erreichten kürzere Intervalle gering bessere Ergebnisse als längere (Evidenzgrad 1b). In der multizentrischen deutschen Studie von Wolf et al. 1993 [880] wurden keine festen Zyklusintervalle vorgegeben. Die Weiterbehandlung erfolgte in Abhängigkeit von den Blutbildparametern. Durch die Gabe des Wachstumsfaktors ließ sich das Therapieintervall verkürzen. Diese Therapieintensivierung führte jedoch nicht zu einer Verbesserung der Prognose (Evidenzgrad 1b).

Die EORTC-Studie von Ardizzone et al. 2002 [881] verglich ein Standard-CDE-Protokoll in 3-wöchentlichen Intervallen mit einem intensivierten CDE-Protokoll mit 25%iger Dosiserhöhung und G-CSF-Gabe in 14-tägigen Intervallen. In einem 2 × 2-faktoriellen Design erfolgte darüber hinaus eine Randomisation auf eine prophylaktische Antibiotikatherapie mit Ciprofloxacin plus Roxitromycin jeweils von Tag 4–13 nach jedem Zyklus vs. Placebo. Die Therapieintensivierung war ohne Effekt, die prophylaktische Antibiotikagabe führte zu einer signifikanten Erniedrigung der Episoden febriler Neutropenie [882, 883] (Evidenzgrad 1b).

### 8.5.5.3 Vollbluttransfusionen

Das Konzept der Therapieintensivierung mit Vollbluttransfusion [884] ist in der großen randomisierten Studie von Lorigan et al. 2005 [885] überprüft worden. In die Gesamtstudie wurden 318 Patienten aufgenommen, die entweder alle vier Wochen mit einem Standard-ICE-Regime oder aber mit einem dosisintensiviertem ICE-Regime alle zwei Wochen mit Vollbluttransfusion nach vorhergehender Stammzellmobilisierung behandelt wurden. Die Studie konnte zwar eine doppelte Dosisintensität für die stammzellunterstützte Behandlung nachweisen, die Behandlungsergebnisse waren jedoch absolut identisch mit medianen Überlebenszeiten von 13,9 vs. 14,4 Monaten und 2-Jahres-Überlebensraten von 22 vs. 19% (Evidenzgrad 1b).

### 8.5.5.4 Steigerung der Medikamentendosierung im konventionellen Bereich

Die randomisierte Studie von Arriagada et al. 1993 [886] konnte bei 105 LD-Patienten mit einer um 20% erhöhten Cyclophosphamid- (1000 mg/m<sup>2</sup>) und Cisplatin- (100 mg/m<sup>2</sup>) Dosierung im 1. Zyklus eine höhere CR-Rate (67% vs. 54%) und eine verbesserte 2-Jahres-Überlebensrate (43% vs. 26%) im Vergleich zum Standard zeigen (Evidenzgrad 1b).

Die Nachfolgestudie von Le Chevalier et al. 2002 [887] konnte mit einer weiteren Dosissteigerung von Cyclophosphamid bei 295 Patienten keine weitere Prognoseverbesserung erreichen. Hier waren komplette Remissionsraten (55% vs. 53%) sowie 2-Jahresrezidivfreie Überlebensraten (21% vs 18%) nahezu identisch (Evidenzgrad 1b).

#### 8.5.5.4.1 Hochdosistherapie mit autologer Knochenmarkstransplantation oder Blutstammzelltransplantation

Die Studie von Humblet et al. 1987 [888] randomisierte 45 Responder nach einer Induktionstherapie auf eine Hochdosistherapie oder einen konventionell dosierten Zyklus mit denselben Medikamenten (Cyclophosphamid, Etoposid, BCNU). In der Limited-Disease-Gruppe führte die Hochdosistherapie zu einer Verlängerung der medianen Überlebenszeit von 60 auf 84 Monate und zu einer Erhöhung der 2-Jahres-krankheitsfreien Überlebensrate von 0 auf 20%. Aufgrund der kleinen Fallzahl waren diese Ergebnisse jedoch nicht statistisch signifikant unterschiedlich (Evidenzgrad 2b) (Evidenztab. 8.5.5).

In der Phase-II-Untersuchung von Elias et al. 1999 [889] wurden 36 Patienten mit kompletter oder sehr guter partieller Remission nach Induktion hochdosistherapiert. Hier wurde eine 5-Jahres-Überlebensrate von 41% erreicht (Evidenzgrad 2b). Auch in der Untersuchung von Fetscher et al. 1997 [890] und Seifart et al. 2000 [891] wurden 3-Jahres-Überlebensraten von 45% bzw. 38% beobachtet. Noch günstiger waren die Daten von Kiura et al. 2003 [892] mit einem krankheitsfreien Überleben nach drei Jahren bei 56% der Patienten.

Eine Phase-II-Studie mit repetitiver Hochdosistherapie wurde von Leyvraz et al. 1999 [893] publiziert. Sie bildete die Grundlage für die einzige neuere Phase-III-Studie (Leyvraz et al. 2008 [894]), in der insgesamt 145 Patienten auf ein Standard-ICE-Regime oder auf zwei Mobilisierungszyklen mit Epirubicin und Paclitaxel, gefolgt von drei Hochdosiszyklen mit ICE und peripherer Stammzellunterstützung, randomisiert wurden. Progressionsfreie Überlebenszeit (12,5 versus 8,8 Monate) und mediane Überlebenszeit (19,1 versus 15,0 Monate) waren im Hochdosisarm numerisch günstiger, die 3-Jahres-Überlebensraten waren mit 19% jedoch in beiden Armen identisch (Evidenzgrad 1b).

### Empfehlungen

Der Nachweis einer Prognoseverbesserung durch intensiviertere Therapie konnte bisher nicht erbracht werden. Weder Dosissteigerung bis hin zur Hochdosisbehandlung noch Therapieintervallverkürzungen mit oder ohne Einsatz von Wachstumsfaktoren haben einen wesentlichen Einfluss auf die Prognose genommen. Eine Dosisintensivierung sollte daher nicht außerhalb von Studien zur Anwendung kommen (Evidenzgrad 1b, Empfehlungsgrad A).

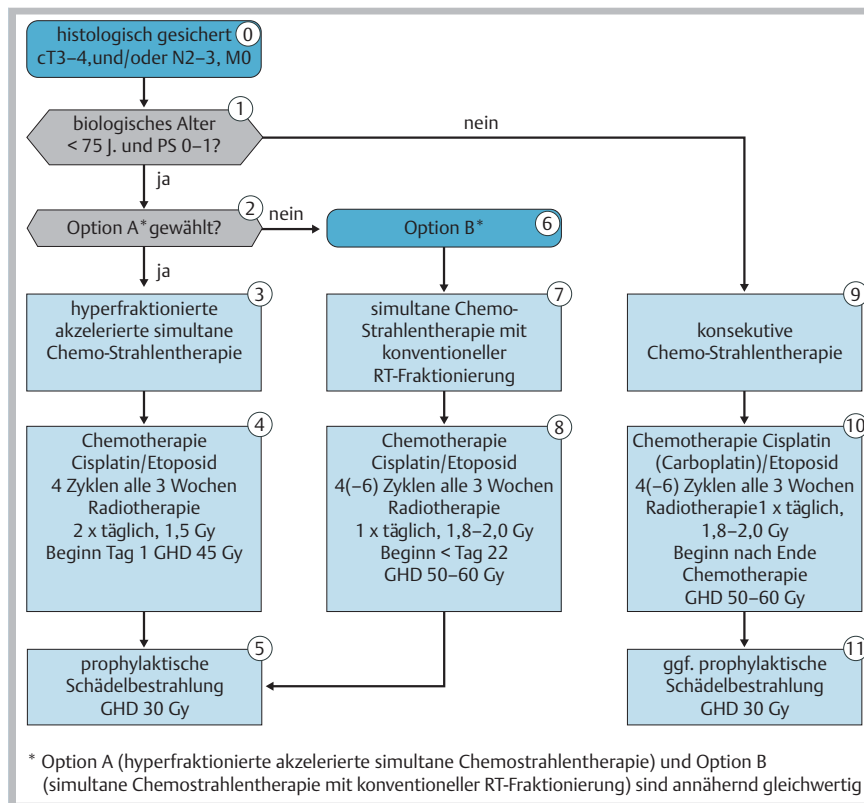
## 8.5.6 Zusammenfassung und Wertung der Empfehlungen

### Zusammenfassende Empfehlungen

- ▶ Patienten mit einer bestrahlungsfähigen Tumorausbreitung eines kleinzelligen Lungenkarzinoms sollten eine kombinierte Chemostrahlentherapie erhalten.
- ▶ Das eingesetzte Chemotherapieprotokoll sollte Cisplatin/Etoposid über 4–(6) Zyklen in 3-wöchigen Intervallen sein. Die Dosis pro Zyklus sollte für Cisplatin 80 mg/m<sup>2</sup> und für Etoposid 300 mg/m<sup>2</sup> i. v., aufgeteilt in 3 Tageseinzeldosen, nicht unterschreiten.
- ▶ Die günstigsten 5-Jahres-Überlebensraten sind mit einer gleichzeitig mit dem ersten Chemotherapiezyklus beginnenden simultanen, hyperfraktionierten, akzelerierten Strahlentherapie mit einer GDH von 45 Gy, appliziert in 2 × täglichen Einzeldosen von 1,5 Gy über 15 Tage, beobachtet worden.
- ▶ Eine alternative Therapiestrategie ist die simultane konventionell fraktionierte Radiotherapie parallel zu zwei PE Zyklen

möglichst frühzeitig im Behandlungsverlauf. Hier ist eine höhere GHD von 50–60 Gy mit täglichen Einzeldosen von 1,8 bis 2,0 Gy anzustreben. Der Beginn der Bestrahlung sollte spätestens mit dem 2. Chemotherapiezyklus erfolgen. Die Gleichwertigkeit der simultanen, konventionell fraktionierten Bestrahlung mit höherer Gesamtdosis im Vergleich zur hyperfraktionierten akzelerierten Bestrahlung ist bisher allerdings nicht in einer prospektiven Studie belegt.

- ▶ Die konsekutive Durchführung von Chemotherapie und nachfolgender Bestrahlung ist bei Patienten in höherem Alter oder bei eingeschränktem Allgemeinzustand bzw. dem Vorliegen von Komorbiditäten angebracht (siehe Kapitel 8.7).
- ▶ Bei allen Patienten mit Remission nach Induktionstherapie muss eine Schädelbestrahlung (GHD 30 Gy in Einzeldosen von 1,8 bis 2,0 Gy) durchgeführt werden.



**Abb. 16** Algorithmus zur Therapie kleinzelliges Lungenkarzinom Stadium T3–4 und/oder N2–3, MO. PS: ECOG/WHO-Performance-Status.

## 8.6 Behandlung des Stadiums M1 (extensive disease)

Bei nicht-bestrahlungsfähiger bzw. metastasierter Tumorausbreitung besteht in aller Regel keine kurative Behandlungsmöglichkeit mehr. Das primäre Therapieziel besteht in einer effektiven Palliation. Standardtherapie ist zunächst die Durchführung einer systemischen Chemotherapie [895] (Evidenztab. 8.6). Lokale Maßnahmen können in Abhängigkeit von der klinischen Situation zusätzlich sinnvoll sein.

### 8.6.1 Wahl der Chemotherapiemedikamente

In randomisierten Phase-III-Studien ist die Wirksamkeit der etablierten Behandlungsprotokolle bei Patienten mit Fernmetastasierung gleichwertig, sodass kein explizit überlegenes Regime nachgewiesen werden konnte. Die Wahl der Chemotherapie-

kombination sollte sich daher am Allgemeinzustand und den vorhandenen Komorbiditäten der Patienten orientieren.

Das Standardtherapieprotokoll im metastasierten Tumorstadium stellt die Kombination aus einem Platinderivat (Cisplatin oder Carboplatin) plus Etoposid dar. Cisplatin und Carboplatin können bei Fernmetastasierung als gleich wirksam angesehen werden. Die deutsche Studie von Wolf et al. 1991 [804] zeigte bei Patienten mit fernmetastasierter Erkrankung gleiche Ansprechraten und Überlebenszeiten für Cisplatin und Carboplatin jeweils in Kombination mit Etoposid (Evidenzgrad 1b), eine griechische (Skarlos et al. 1994 [829]) und eine skandinavische Untersuchung (Lassen et al. 1996 [830]) konnten ebenfalls keine Unterschiede feststellen (Evidenzgrad 1b). Die Carboplatin-Gabe ist mit der

niedrigeren Nebenwirkungsrate und der einfacheren Applikationsweise verbunden (Evidenzgrad 1b, Empfehlungsgrad A). Cis- oder carboplatinhaltige Protokolle sind anthrazyklinhaltigen Regimen wie ACO (CAV) oder ACE (CDE) im metastasierten Stadium nicht signifikant überlegen [828, 896–899] (Evidenzgrad 1b). Der Einsatz anthrazyklinhaltiger Protokolle bleibt daher auch in der first line gerechtfertigt. Bei Einsatz anthrazyklinhaltiger Protokolle sind insbesondere kardiale und hepatische Risikofaktoren zu beachten. Ebenso sollte in jedem Falle eine simultane mediastinale oder eine großvolumige symptomatische Bestrahlung von Fernmetastasen vermieden werden.

Kombinationen mit Einschluss neuerer Zytostatika der dritten Generation sind in einigen randomisierten Phase-III-Studien gegen Standardregime verglichen worden. Die Zugabe von Paclitaxel zum Standard-PE-Regime verbesserte die Überlebenszeit der Patienten nicht. In einer Studie der CALBG [900] wurden insgesamt 587 Patienten mit extensive disease auf eine Therapie entweder nach dem PE-Schema oder aber auf PE plus Paclitaxel randomisiert. Die Ergebnisse waren ohne jeden Unterschied zwischen den beiden Therapiegruppen (Evidenzgrad 1b).

Bei Verwendung der Dreifachkombination Carboplatin/Etoposid/Vincristin (CEV) war der Austausch von Vincristin gegen Paclitaxel mit einer Verbesserung der Ergebnisse verbunden. In dieser Studie von Reck et al. 2003 [901] wurden 303 Patienten mit Limited disease und 303 Patienten mit Extensive disease aufgenommen. Die mediane Überlebenszeit betrug für das Gesamtkollektiv 12,7 Monate für TEC und 11,7 Monate für CEV und die 3-Jahres-Überlebensraten 9% für CEV und 17% für TEC (Evidenzgrad 1b).

Die Kombination Carboplatin/Paclitaxel wurde in der Studie von Baka et al. 2006 [902] gegen ein CAV-Regimen verglichen. Hier wurden insgesamt 219 Patienten mit extensive disease oder limited disease mit schlechtem Prognosescore aufgenommen. Die medianen Überlebenszeiten betrugen für CAV 3 Monate und für Carbo/Paclitaxel 5 Monate, das 1-Jahres-Überleben 6% vs. 13%. Der Unterschied im Überleben zwischen den beiden Armen war statistisch signifikant. Allerdings sind die Therapieergebnisse für den CAV-Arm vergleichsweise ungewöhnlich ungünstig (Evidenzgrad 1b).

Irinotecan in Kombination mit Cisplatin war in der Studie von Noda et al. 2002 [903] dem Standard-PE-Schema bei insgesamt 154 Patienten überlegen mit medianen Überlebenszeiten von 12,8 Monaten vs. 9,4 Monaten und 1-Jahres-Überlebensraten von 58% vs. 38%. Aufgrund dieses hochsignifikanten Therapieergebnisses in der Zwischenanalyse erfolgte ein vorzeitiger Studienabbruch. Ein Vorteil für eine irinotecanhaltige Chemotherapie gegenüber einem Standardregime wurde ebenfalls in der Studie von Hermes et al. 2007 [904] beschrieben. Hier wurde Carboplatin plus Irinotecan gegen Carboplatin plus Etoposid mit vorwiegend oraler Applikation getestet. Zudem war die Dosierung in einem niedrigen Bereich angesiedelt.

In der Bestätigungsstudie von Hanna et al. 2006 [905] wurden bei 336 Patienten keine Unterschiede in den medianen Überlebenszeiten (9,3 vs. 10,2 Monaten) und 1-Jahres-Überlebensraten (35,4% vs. 36,7%) gesehen (Evidenzgrad 1b) (Evidenztab. 8.6.1). Auch die Studie der SWOG [906] konnte keinerlei Vorteil für die irinotecanhaltige Therapie nachweisen. Insgesamt wurden 671 Patienten in die Studie aufgenommen und nach Allgemeinzustand, Anzahl der Metastasenlokalisationen, LDH und Gewichtsverlust stratifiziert. Das Therapieregime entsprach exakt den in der Studie von Noda et al. eingesetzten Dosierungen. Die Remissionsraten betrugen 60% für IP und 57% für EP. Das mittlere progressionsfreie Überleben lag bei 5,7 Monaten vs. 5,2 Monaten,

das mediane Gesamtüberleben bei 9,9 Monaten vs. 9,1 Monaten. Alle diese Unterschiede waren nicht statistisch signifikant. Das 1-Jahres-Überleben betrug 41% vs. 34% (Evidenzgrad 1b).

Die Kombinationen orales Topotecan/Cisplatin ist von Eckardt et al. 2006 [907] in einer großen Studie mit Cisplatin/Etoposid verglichen worden. Bei insgesamt 859 Patienten betrugen die medianen Überlebenszeiten 39 vs. 40 Wochen und das 1-Jahres-Überleben 31% in beiden Armen (Evidenzgrad 1b). Auch die Studie von Heigener et al. 2008 [908] konnte für den Vergleich Cisplatin/i.v. Topotecan vs. Cisplatin/Etoposid keinen signifikanten Überlebensvorteil nachweisen. Hier betrugen die Dosierungen für Cisplatin in beiden Armen 75 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1, Etoposid wurde in einer Dosis von 100 mg Tag 1–3 im Arm A und Topotecan in einer Dosis von 1,0 mg/m<sup>2</sup> Tag 1 bis 5 im Arm B appliziert. Bei auswertbaren 680 Patienten betrug die mediane Überlebenszeit 10,3 Monate im Topotecan-Arm vs. 9,4 Monate im Etoposid-Arm, der Unterschied war nicht statistisch signifikant. Das 1-Jahres-Überleben betrug 36% vs. 40% mit ebenfalls keinem signifikanten Vorteil. Die mediane Zeit bis zur Progression betrug 6 versus 7 Monate und war statistisch signifikant verbessert im Topotecan-Arm. Bezüglich des Tumoransprechens zeigte sich eine 10%ige Erhöhung durch das Topotecan mit 46% vs. 56% (Evidenzgrad 1b). Die topotecanhaltige Therapie war mit einer deutlich höheren Rate an Neutropenie und Thrombozytopenie vergesellschaftet.

Die Kombination Carboplatin/Gemcitabin besitzt ebenfalls eine vergleichbare Wirksamkeit gegenüber dem PE-Protokoll [909, 910]. Eine randomisierte Studie im Vergleich zum Standard Cisplatin/Etoposid wurde James et al. 2002 [911] vorgestellt. Bei 241 eingeschlossenen Patienten wurden vergleichbare Remissionsraten (58% vs 62%) und mediane Überlebenszeiten (8,1 vs. 8,2 Monate) beobachtet (Evidenzgrad 1b).

Die Substanz Pemetrexed kann Etoposid in der Therapie nicht ersetzen. In der GALE-Studie von Socinski et al. 2008 wurde Carboplatin AUC5 Tag 1 und Pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> Tag 1 alle drei Wochen gegen Carboplatin AUC5 Tag 1 und Etoposid 100 mg/m<sup>2</sup> Tag 1 bis 3 alle drei Wochen verglichen. Die Studie wurde nach einem Non-Inferior-Design ausgelegt und war ursprünglich auf eine Gesamtzahl von 1820 Patienten projektiert. Eine Zwischenanalyse war nach 733 auswertbaren Patienten vorgesehen. Diese zeigte eine deutlich unterlegene progressionsfreie Überlebenszeit für Pemetrexed/Carboplatin mit einem mittleren Wert von 3,7 Monaten im Vergleich zu 5,3 Monaten für Carboplatin/Etoposid mit einer Hazard Ratio von 1,79 und einem p-Wert von < 0,0001. Auch das Gesamtüberleben war in der vorläufigen Auswertung signifikant ungünstiger mit 7,3 vs. 9,6 Monaten (Evidenzgrad 1b).

Insgesamt zeigen diese Ergebnisse, dass Paclitaxel, Irinotecan, Topotecan und auch Gemcitabin, jeweils in Kombination mit einem Platinderivat, Substanzen mit nachgewiesener Wirksamkeit bei kleinzelligem Karzinom sind und als alternative Behandlungsprotokolle für die Erstlinientherapie in Betracht kommen. Ein

### Empfehlung

Patienten mit fernmetastasiertem kleinzelligem Lungenkarzinom sollen primär eine Chemotherapie erhalten (Evidenzgrad 1a, Empfehlungsgrad A). Die am häufigsten eingesetzte Kombination besteht aus den Medikamenten Platin und Etoposid. Carboplatin wird gegenüber Cisplatin aufgrund der besseren Verträglichkeit präferiert (Evidenzgrad 1b, Empfehlungsgrad B).

überzeugender Vorteil einer dieser neuen Kombinationen im Vergleich zum Standard-PE-Schema konnte jedoch bisher nicht beobachtet werden.

### 8.6.2 Multidrug-Protokolle

Mehrere Phase-III-Studien konnten einen begrenzten Überlebensvorteil durch Addition einer dritten bzw. vierten Substanz zu einem Standardprotokoll nachweisen. Bereits die ältere Studie von Hirsch et al. 1987 [912] konnte einen Vorteil für die Addition von Etoposid als viertes Medikament zu einer Dreifachkombination zeigen (Evidenzgrad 1b). Die ebenfalls ältere Studie von Hong et al. 1989 [913] hatte einen Vorteil für die Dreifachkombination Cyclophosphamid plus Etoposid plus Vincristin gegen eine Zweifachkombination, bestehend aus Cyclophosphamid und Vincristin, gesehen (Evidenzgrad 1b). Auch die Hinzunahme von Etoposid zu dem üblichen ACO-Schema [914] (Evidenzgrad 1b), sowie die Addition von Ifosfamid zum PE-Schema [915] (Evidenzgrad 1b) führten zu einer Verbesserung der Ergebnisse. In einer neueren französischen Studie [916] wurde durch die Addition von Cyclophosphamid und Adriamycin zum PE-Protokoll (Evidenzgrad 1b) eine deutliche Verbesserung des Überlebens beobachtet. Diese Studie zeigte eine Verlängerung der medianen Überlebenszeit von 9,3 auf 10,5 Monate im 4-fach-Kombinationsarm. Dieser Überlebensvorteil wurde jedoch mit einer erheblichen Toxizität erkauft. Die Leukopenierate Grad III–IV lag bei 99% und die Thrombopenierate Grad III–IV bei 78%, weiterhin benötigten 68% aller Patienten eine intravenöse Antibiotikatherapie. Im intensivierten Therapiearm lag die therapiebedingte Todesrate bei 9%. Die 2-Jahres-Überlebensraten betragen 2% vs. 8% zugunsten des Multidrug-Regimes. Es wurde aber wie üblich bei metastasierten kleinzelligen Lungenkarzinomen nahezu kein Langzeitüberleben beobachtet (Evidenztab. 6.6.2).

Multidrug-Regime erhöhen die Remissionsrate und verlängern die mittlere Überlebenszeit um den Preis einer deutlich gesteigerten Toxizität. Ein kurativer Therapieanspruch ist hiermit jedoch auch nicht gegeben.

#### Empfehlung

Multidrug-Protokolle scheinen in erster Linie für ausgewählte Patienten in gutem Allgemeinzustand eine Alternative zum Standard Platin/Etoposid-Protokoll darzustellen (Evidenzgrad 1b, Empfehlungsgrad B).

### 8.6.3 Dosissteigerungen

Für die beiden Standardchemotherapieprotokolle ACO und PE liegen randomisierte Studien [917,918] vor, in denen eine niedrigere Dosierung gegen eine um 50–70% gesteigerte Dosierung verglichen wurde. In beiden Studien waren keine Überlebenszeitunterschiede nachweisbar (Evidenzgrad 1b). Auch in einer französischen Untersuchung von Pujol et al. 1997 [919] war bei dem Vergleich einer niedrig dosierten gegen eine höher dosierte 4-fach Kombinations-Chemotherapie aus Cyclophosphamid/Adriamycin/Cisplatin/Etoposid kein Überlebensvorteil für das dosisgesteigerte Regime nachweisbar (Evidenzgrad 1b) (Evidenztab. 8.6.3). Somit haben Dosissteigerungen in dieser Größenordnung zu keiner Verbesserung der Prognose geführt.

#### 8.6.3.1 Hochdosistherapien

Die Erfahrungen mit einer Hochdosistherapie sind enttäuschend. In der Studie der EBMT von Leyvraz et al. 1999 [893] wurden 45 Patienten im Stadium extensive disease mit einer dreifachen

sequenziellen Hochdosistherapie mit Stammzellunterstützung behandelt. Hier betrug die mediane Überlebenszeit 8 Monate und die 2-Jahres-Überlebensrate lag unter 5% (Evidenzgrad 2b). Auch in der Studie von Fetscher et al. 1999 [920] waren bei 30 behandelten Patienten im Stadium extensive disease mediane Überlebenszeiten von weniger als 10 Monaten und nahezu kein Langzeitüberleben erreicht worden (Evidenzgrad 2b). Diese Ergebnisse entsprechen den Resultaten, die mit Standardprotokollen zu erzielen sind.

#### Empfehlung

Dosisgesteigerte Therapien sind bei fernmetastasierter Erkrankung ohne Vorteil und sollten nicht eingesetzt werden (Evidenzgrad 1b, Empfehlungsgrad B).

### 8.6.4 Therapieintervallverkürzung

#### 8.6.4.1 Wöchentliche Chemotherapie

Die Gabe einer wöchentlichen Chemotherapie erlaubt eine Erhöhung der pro Zeit applizierbaren Zytostatikadosierungen. Das Konzept ist in mehreren randomisierten Studien geprüft worden. In einer Untersuchung von Sculier et al. 1993 [921] konnte kein Vorteil für eine wöchentliche Chemotherapie gegenüber einem Standardprotokoll beobachtet werden (Evidenzgrad 1b). Das NCI-Kanada [922] hatte initial mit einem wöchentlichen Chemotherapieprotokoll (CODE) über einen Zeitraum von 9 Wochen in einer Phase-II-Studie mediane Überlebenszeiten von 15 Monaten und eine 2-Jahres-Überlebensrate von 30% beschrieben. Das CODE-Schema beinhaltet die Dosisintensivierung von 6 Zyklen ACO alternierend mit PE, wird jedoch innerhalb von 9 anstatt der sonst üblichen 18 Wochen appliziert. Das CODE-Protokoll ist gegen die alternierende Behandlung aus ACO und PE in 2 randomisierten Studien geprüft worden. Sowohl in der kooperativen Studie NCI-Kanada und SWOG [923] (Evidenzgrad 1b) wie auch in der Untersuchung von Furuse et al. aus Japan 1998 [924] (Evidenzgrad 1b) ließen sich keine Überlebenszeitunterschiede und damit kein Vorteil der wöchentlichen Chemotherapie nachweisen (Evidenztab. 8.6.4).

#### 8.6.4.2 Dosisintensivierung mittels hämatopoetischer Wachstumsfaktoren

Die Studien von Steward et al. 1998 [878] und Thatcher et al. 2000 [879], die ein kürzeres Therapieintervall gegen ein längeres testeten, beinhalteten zu etwa 25% auch Patienten im Stadium extensive disease. Beide Studien beschreiben auch für Patienten im Stadium extensive disease eine günstigere mediane Überlebenszeit bei kürzerem Therapieintervall (Evidenzgrad 1b). In der Studie von Ardizzoni et al. 2002 [881] waren zu 43% ED Patienten eingeschlossen. Hier war kein Überlebensvorteil für das kürzere Intervall zu erkennen (Evidenzgrad 1b). Ein gleiches Ergebnis hat die Studie von Sculier et al. 2001 [925] beobachtet (Evidenztab. 8.6.4).

#### Empfehlungen

Ein überzeugender Vorteil durch eine dosisintensivierte Therapie konnte somit bisher nicht nachgewiesen werden. Das Therapieintervall sollte nach Möglichkeit nicht über 3 Wochen hinaus verlängert werden (Evidenzgrad 1b, Empfehlungsgrad B).

### 8.6.5 Reduzierte Chemotherapieintensität

Etoposid kann neben der intravenösen Applikation auch oral über einen längeren Behandlungszeitraum von 10–14 Tagen eingesetzt werden. Die orale Applikation über 21 Tage ist im randomisierten Vergleich der intravenösen Gabe über 3 Tage jeweils in Kombination mit Cisplatin nicht überlegen [926] (Evidenzgrad 1b). Eine alleinige orale Etoposidtherapie weist gegenüber einer Standard-Chemotherapie Nachteile auf. Eine randomisierte Therapiestudie des MRC [927] hat die orale Etoposidgabe mit  $2 \times 50$  mg/Tag für 10 Tage gegen eine Chemotherapie bestehend aus Etoposid und Vincristin oder ACO bei 339 Patienten in reduziertem Allgemeinzustand verglichen. Dabei ließ sich ein signifikanter Überlebensvorteil für die Kombinationschemotherapie nachweisen (Evidenzgrad 1b). In einer zweiten Untersuchung von Souhami et al. 1997 [928] wurde bei 155 Patienten die orale Etoposidgabe über 5 Tage gegen das alternierende Protokoll von ACO und PE verglichen. Es zeigten sich für die intravenöse Chemotherapie signifikant bessere Ergebnisse hinsichtlich des Überlebens, der progressionsfreien Überlebenszeit, der Symptomkontrolle und der Lebensqualität (Evidenzgrad 1b) (Evidenztab. 8.6.5).

Eine Monotherapie mit Carboplatin ist von White et al. 2001 [929] gegen die Standardtherapie CAV untersucht worden. Bei 190 Patienten konnte eine Symptombesserung in 48% unter CAV und 41% unter Carboplatin erreicht werden, Dyspnoe besserte sich in 66% vs. 41% und Husten in 21% vs. 7% zugunsten des CAV-Schemas. Auch war die CAV-Therapie mit einer höheren Remissionsrate von 38% vs. 25% verbunden. Die medianen Überlebenszeiten wiesen jedoch mit 17 Wochen vs. 16 Wochen keinen signifikanten Unterschied auf, ebenfalls nicht die 1-Jahres-Überlebensraten mit 12 vs. 6% (Evidenzgrad 1b).

Nebenwirkungsarme Kombinationstherapien, z.B. bestehend aus Etoposid/Vincristin [930–932] (Evidenzgrad 1b) bzw. Etoposid/Vindesin [933] (Evidenzgrad 1b), sind gegenüber einem Standardprotokoll mit geringeren Ansprechraten, aber nicht in allen Studien mit statistisch signifikanten Überlebensnachteilen verbunden. Dabei bleibt zu beachten, dass nicht-ansprechende Patienten unter nebenwirkungsarmer Therapie im Regelfalle auf die Standardbehandlung umgesetzt wurden und mögliche initiale Nachteile dadurch ausgeglichen werden konnten. Die begleitenden Untersuchungen zur Lebensqualität erbrachten als ein sehr wesentliches Ergebnis, dass die Applikation einer Standardchemotherapie mit einer deutlichen Verbesserung wichtiger Parameter wie Schmerzen und allgemeines körperliches Befinden einherging, während dies für die nebenwirkungsarme Therapie weit weniger der Fall war. Die Verbesserung der Lebensqualität korrelierte dabei streng mit dem Ansprechen auf die Therapie.

#### Empfehlungen

Die Gabe einer primären Monotherapie mit Carboplatin oder oralem Etoposid sowie die Applikation einer wenig intensiven Kombinationsbehandlung mit Etoposid und Vincaalkaloid führt zu einer Reduktion der Remissionsrate und einer signifikanten oder tendenziellen Verkürzung der Überlebenszeiten. Mit der Verschlechterung der Remissionsraten ist eine Verschlechterung der Symptomkontrolle und damit wesentlicher Lebensqualitätsparameter verbunden. Auf die Gabe von Monotherapien oder intensitätsreduzierten Kombinationen sollte daher in der Regel verzichtet werden (Evidenzgrad 1b, Empfehlungsgrad A).

### 8.6.6 Strahlentherapeutische Indikationen bei fernmetastasierten Patienten

#### 8.6.6.1 Konsolidierende Primärtumorbestrahlung

Bei Patienten mit sehr guter Teil- oder Vollremission der Fernmetastasierung deuten die Ergebnisse von Jeremic et al. 1999 [934] darauf hin, dass die konsolidierende Primärtumorbestrahlung die Überlebenszeit verlängern könnte (Evidenzgrad 2b, Empfehlungsgrad B) (Evidenztab. 8.6.6).

#### 8.6.6.2 Symptomorientierte palliative Bestrahlung

Bei unzureichender lokaler Tumorkontrolle durch die alleinige Chemotherapie, chemotherapieresistenter oberer Einflusstauung, drohender oder vorhandener Komplettratektase oder nicht beherrschbarer Tumorinfiltration in lungenangrenzende Organe ist die Indikation zur palliativen Strahlentherapie zu prüfen. Entsprechend ist bei schmerzhaften oder komplikationsdrohenden Knochen- oder Organmetastasen zu verfahren. Die Strahlentherapie hat hier ein ausschließlich palliatives, schmerzlinderndes und komplikationsverhinderndes Ziel und wird nicht primär zum Zwecke der Überlebenszeitverlängerung eingesetzt (Empfehlungsgrad A).

#### 8.6.6.2.1 Bestrahlung bei nachweisbarer zerebraler Metastasierung

Bei Patienten mit primär vorhandener Hirnmetastasierung werden durch alleinige Chemotherapie extrazerebral deutlich höhere Remissionsraten als intrazerebral erreicht [935] (Evidenzgrad 2b). Auch primär asymptomatische Patienten mit zerebraler Metastasierung werden zum Großteil unter alleiniger Chemotherapie im Behandlungsverlauf symptomatisch [936] (Evidenzgrad 2b).

In der EORTC-Studie von Postmus et al. 2000 [937] wurde bei Patienten mit einer zerebralen Metastasierung eine alleinige Chemotherapie gegen eine Bestrahlung mit gleichzeitiger Chemotherapie verglichen. Bei 120 Patienten wurde als Chemotherapie in beiden Armen Teniposid  $120 \text{ mg/m}^2$  Tag 1, 3 und 5 eingesetzt. Im Bestrahlungsarm erfolgte eine Schädelbestrahlung mit 30 Gy. Das Ansprechen betrug nach alleiniger Chemotherapie 21% mit 8% kompletten Remissionen und nach kombinierter Strahlentherapie 57% mit 30% kompletten Remissionen. Auf die mediane Überlebenszeit der Patienten hatte die Bestrahlung nur einen geringen Einfluss (3,2 vs. 3,5 Monate). Es zeigte sich jedoch eine deutliche Erhöhung der Rate der Patienten, die 6 bzw. 12 Monate überlebten. Die Studie hat somit einen Vorteil für eine zusätzliche Strahlentherapie erbracht (Evidenzgrad 1b).

#### Empfehlungen

Patienten mit Hirnmetastasierung sollten frühzeitig im Therapieverlauf bestrahlt werden. Bei symptomatischer Hirnmetastasierung sollte die Ganzhirnbestrahlung unmittelbar nach Diagnosestellung erfolgen, bei asymptomatischer Hirnmetastasierung ist ein frühzeitiger Bestrahlungsbeginn anzustreben (Evidenzgrad 1b, Empfehlungsgrad A). Bei Verwendung eines Standard-Platin/Etoposid-Protokolls kann die Bestrahlung parallel zur Gabe einer Chemotherapie erfolgen.

### 8.6.7 Prophylaktische Schädelbestrahlung

Bei Patienten mit Teil- oder Vollremission nach erfolgter Chemotherapie verlängert die zusätzliche Schädelbestrahlung die Überlebenszeit und erhöht die 1-Jahres-Überlebensrate auch in der Patientengruppe mit primärer Fernmetastasierung. Belegt wurde dies durch die EORTC-Studie von Slotman et al. [938, 939], die insgesamt 283 auswertbare Patienten aufgenommen hatte. Diese hatten unter einer initialen Chemotherapie über 4–6 Zyklen mit einer partiellen oder kompletten Remission angesprochen. Anschließend erfolgte eine Randomisation auf eine prophylaktische Schädelbestrahlung oder keine. Die Rate der symptomatischen Hirnmetastasierung betrug nach einem Jahr in der bestrahlten Gruppe knapp 15% im Vergleich zu 40% bei nicht durchgeführter RT, die 1-Jahres-Überlebensraten betragen 27% vs. 13% für bestrahlte versus nicht bestrahlte Patienten (Evidenzgrad 1b) (Evidenztab. 8.6.7). Der deutliche Überlebensvorteil könnte auch dadurch erklärt werden, dass die prophylaktische Schädelbestrahlung die Rate der Hirnmetastasierung erheblich reduziert und Patienten mit extrazerebraler Progression von einer effektiven Zweitlinientherapie stärker profitieren könnten.

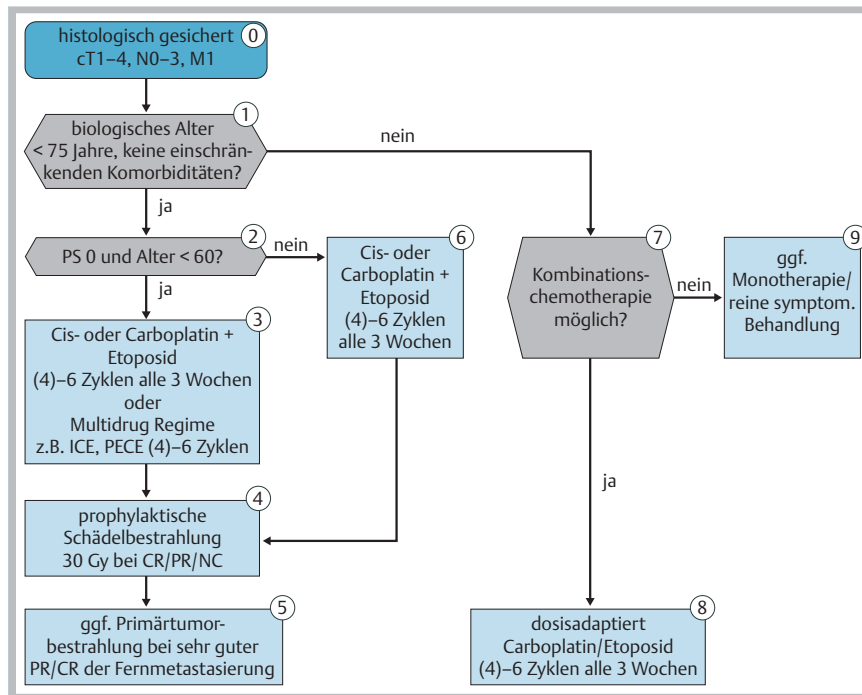
#### Empfehlungen

Patienten mit Ansprechen auf die Erstlinienchemotherapie sollen eine prophylaktische Schädelbestrahlung erhalten (Evidenzgrad 1b, Empfehlungsgrad A).

### 8.6.8 Zusammenfassung und Wertung der Empfehlungen

#### Zusammenfassende Empfehlungen

- ▶ Patienten mit nicht bestrahlungsfähiger Tumorausbreitung sollten primär eine systemische Chemotherapie über in der Regel 6 Zyklen in 3-wöchigen Intervallen erhalten. Eine kürzere Behandlungsdauer erscheint dann gerechtfertigt, wenn der Patient offensichtlich von einer weiteren Fortsetzung der Therapie nicht mehr profitiert. Standardtherapieprotokolle sind Cisplatin/Etoposid und Carboplatin/Etoposid. Die Dosierungen pro Zyklus sollten für Cisplatin 80 mg/m<sup>2</sup> und für Carboplatin AUC 5 nicht unterschreiten. Etoposid sollte an 3 aufeinanderfolgenden Tagen in einer kumulativen Gesamtdosis von zumindest 300 mg/m<sup>2</sup> eingesetzt werden (Evidenzgrad 1b, Empfehlungsgrad A).
- ▶ Eine Therapiealternative stellen anthrazyklinhaltige Regime wie ACO oder ACE dar. Ebenso vergleichbar wirksam sind Kombinationen aus Cis- oder Carboplatin plus Topoisomerase-I-Inhibitoren (Topotecan bzw. Irinotecan), Paclitaxel oder Gemcitabin (Evidenzgrad 1b, Empfehlungsgrad B).
- ▶ Patienten mit Remission sollen im Anschluss an die Chemotherapie eine zusätzliche Schädelbestrahlung erhalten (Evidenzgrad 1b, Empfehlungsgrad A). Bei sehr guter Remission der Fernmetastasierung ist ebenfalls eine Primärtumorbestrahlung indiziert (Evidenzgrad 2b, Empfehlungsgrad B).
- ▶ Patienten mit Hirnmetastasierung sollten frühzeitig im Behandlungsverlauf eine Schädelbestrahlung erhalten (Evidenzgrad 1b, Empfehlungsgrad A). Die weiteren strahlentherapeutischen Indikationen ergeben sich symptomorientiert.



**Abb. 17** Algorithmus der Behandlung des kleinzelligen Lungenkarzinoms im Stadium der Fernmetastasierung M1 (Extensive disease). PS: ECOG/WHO-Performance-Status  
ICE: Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid  
PECE: Cisplatin, Etoposid, Cyclophosphamid, Epirubicin



## 8.7 Therapie der älteren Patienten

### 8.7.1 Aspekte der Chemotherapie

Alter per se ist kein negativer Prognosefaktor, und grundsätzlich unterscheidet sich die Wirksamkeit der Chemotherapie bei älteren Patienten nicht im Vergleich zu einem jüngeren Patientenkollektiv.

Bisher liegen nur wenige Studien zur Chemotherapiewirksamkeit explizit bei älteren Patienten vor [940,941]. Diese belegen, dass insbesondere die Kombination Carboplatin/Etoposid auch bei älteren Patienten eine hohe Effektivität mit tolerablen Nebenwirkungen besitzt (Evidenzgrad 2b). Auch in der Phase-II-Studie von Quoix et al. 2001 [1382] mit Einsatz der Kombination Etoposid und Carboplatin wurden bei 38 Patienten mit einem medianen Alter von 76 (70–88) Jahren eine Remissionrate von 76%, eine mediane Überlebenszeit von 237 Tage und ein 1-Jahres-Überleben von 26% erreicht.

Die japanische Untersuchung von Okamoto et al. 2005 [942] hat Carboplatin/Etoposid gegen ein auf drei Tage gesplittetes Cisplatin in Kombination mit Etoposid geprüft. Eingeschlossen wurden insgesamt 220 überwiegend ältere Patienten mit extensive disease. Carboplatin wurde in einer Dosis von AUC5 in Kombination mit Etoposid 80 mg/m<sup>2</sup> Tag 1–3 gegeben. Cisplatingabe erfolgte mit 25 mg/m<sup>2</sup> Tag 1–3 in Kombination mit Etoposid 80 mg/m<sup>2</sup> an den gleichen Tagen. Die Auswertung der Studie zeigte keinerlei Unterschied zwischen den beiden Therapiearmen. Die Remissionsrate lag bei 73%, das mittlere Überleben bei 10,6 versus 9,8 Monaten und das 1-Jahres-Überleben bei 41 vs. 35%. Cisplatin/Etoposid und Carboplatin/Etoposid scheinen somit auch bei älteren Patienten eine vergleichbare Wirksamkeit zu besitzen. Bei Cisplatin/Etoposid ist die Nebenwirkungsrate offenbar durch Aufteilen der Cisplatingabe zu senken (Evidenzgrad 1b) (Evidenztab. 8.7.1).

#### Empfehlungen

Bei Patienten im Alter über 70 Jahren muss sich die Auswahl der Chemotherapieprotokolle an den vorhandenen Komorbiditäten der Patienten orientieren. Insbesondere die Gabe der Substanz Cisplatin sollte nur bei ausgewählten Patienten mit gutem Allgemeinzustand erfolgen. Ebenso sind bei der Gabe von anthrazyklinhaltigen Schemata die besonderen kardialen und hepatischen Risikofaktoren zu beachten. Bei grundsätzlich vorhandener Behandlungsfähigkeit stellt die Kombination Carboplatin/Etoposid für ältere Patienten das am besten geprüfte Regime und damit die Therapie der ersten Wahl dar (Evidenzgrad 2b, Empfehlungsgrad B).

### 8.7.2 Aspekte der Bestrahlung

In der Patientengruppe limited disease konnte in der Metaanalyse zur Strahlentherapie [847] kein Überlebensgewinn durch eine Primärtumorbestrahlung im Alter von über 70 Jahren nachgewiesen werden (Evidenzgrad 1a). Die Indikation zur Strahlentherapie muss daher beim älteren Patienten besonders kritisch überprüft werden.

Bei geeigneter Patientenauswahl ist jedoch auch bei älteren Patienten grundsätzlich die Durchführung einer simultanen Chemo-Strahlentherapie analog zum Behandlungsprotokoll der jüngeren Patienten mit limited disease möglich. Die Untersuchung von Schild et al. 2005 [943] hat eine Subgruppenanalyse für die ältere Patientengruppe in der NCCTG-Studie hinsichtlich hyperfraktionierter versus konventionell fraktionierter simultaner Chemo-Strahlentherapie durchgeführt. In diese Studie wurden

insgesamt 209 jüngere und 54 ältere Patienten > 70 Jahre aufgenommen. Der Vergleich der 2- und der 5-Jahres-Überlebensraten zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen den verschiedenen Altersgruppen mit 2-Jahres-Überlebensraten von 48% vs. 33% und 5-Jahres-Überlebensraten von 22% vs. 17% (Evidenzgrad 1b) (Evidenztab. 8.7.2).

#### Empfehlungen

- ▶ Entscheidendes Auswahlkriterium für den Einsatz der Strahlentherapie bei älteren Patienten scheint eher der Allgemeinzustand der Patienten als das kalendarische Alter zu sein.
- ▶ In einem Alter zwischen 70 und 75 Jahren ist auch die Durchführung einer simultanen Chemostrahlentherapie bei sehr gutem Allgemeinzustand möglich mit Ergebnissen, die denen der jüngeren Patienten vergleichbar sind. In diesem Alter sollte daher ein simultanes Vorgehen erwogen werden (Evidenzgrad 1b, Empfehlungsgrad B).
- ▶ Im Alter über 75 Jahren liegen zur simultanen Chemo-Strahlentherapie keine Daten vor. Aufgrund der erhöhten Toxizität sollte bei diesen Patienten auf ein simultanes Vorgehen verzichtet werden. Hier kann eine konsolidierende Primärtumorbestrahlung bei gutem Allgemeinzustand und fehlenden Komorbiditäten erwogen werden (Evidenzgrad 3b, Empfehlungsgrad C).
- ▶ Die Indikationen zur prophylaktischen Schädelbestrahlung entsprechen denen des jüngeren Patientenkollektivs (Evidenzgrad 3b, Empfehlungsgrad C). Zerebro-vaskuläre Begleitrisiken der Patienten sollten hierbei adäquate Beachtung finden.

### 8.7.3 Operation bei älteren Patienten

Auch bei älteren Patienten ist bei Vorliegen einer sehr begrenzten Erkrankung (T1–2N0–1M0) grundsätzlich eine anatomiegerechte Operation möglich. Dabei ist allerdings zu beachten, dass das grundsätzliche operative Risiko mit dem Alter steigt und insbesondere Pneumektomien und Lobektomien bei älteren Patienten mit höherem Risiko als bei jüngeren Patienten verbunden sind. Sind die Kriterien für ein operatives Vorgehen (s. Kapitel 4) gegeben, so ist grundsätzlich auch bei älteren Patienten die Möglichkeit der operativen Resektion zu prüfen (Empfehlungsgrad D). Diese Empfehlung basiert auf der Annahme, dass das operative Risiko beim kleinzelligen Lungenkarzinom ähnlich dem des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms ist. Studien zur Operation bei kleinzelligen Karzinomen im höheren Alter stehen nicht zur Verfügung.

## 8.8 Erhaltungstherapie

### 8.8.1 Chemotherapie

Erhaltungstherapien mit Fortsetzung der Erstlinienchemotherapie über den 5.–6. Zyklus hinaus bis zur Gabe von 12 Behandlungszyklen sind in mehreren Untersuchungen prospektiv randomisiert geprüft worden. Diese Studien konnten in der Summe eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, jedoch keine Verlängerung des Gesamtüberlebens nachweisen [843,944–948] (Evidenzgrad 1b).

Weitere Studien haben von der Erstlinienchemotherapie differente Substanzen in der Erhaltungstherapie eingesetzt. In einer Studie konnte ein Überlebensvorteil durch eine Etoposid-Erhaltungstherapie nach platinhaltiger Vortherapie beobachtet werden [840] (Evidenzgrad 1b). Andere Studien hingegen haben keine signifikanten Vorteile gesehen, so auch eine Untersuchung

zur Topotecanerhaltung nach PE-Chemotherapie [949] (Evidenzgrad 1b).

Eine Metaanalyse von Bozcuk et al. 2005 [950] hat 14 randomisierte Studien mit insgesamt 2550 Patienten eingeschlossen. Methodisch beruhte die Analyse nicht auf individuellen Patientendaten. Die Metaanalyse zeigte für den Erhaltungstherapieansatz eine Verbesserung der Behandlungsergebnisse. Es wurde eine Erhöhung der 1- und 2-Jahres-Überlebensrate von 9% bzw. 4% beschrieben. Eine Erhöhung der Langzeitüberlebensraten ist jedoch durch die Erhaltungstherapie nicht zu erreichen (Evidenzgrad 8.8.1).

### Empfehlung

Insgesamt kann der Stellenwert einer Erhaltungstherapie trotz einer positiven Metaanalyse als nicht gesichert betrachtet und damit ihr routinemäßiger Einsatz nicht empfohlen werden (Evidenzgrad 1b, Empfehlungsgrad A).

### 8.8.2 Biologische Substanzen

Biologische Substanzen in der Erhaltungstherapie konnten bisher die Prognose der Patienten ebenfalls nicht verbessern.

Interferonerhaltungstherapien sind in mehreren Studien geprüft, ohne dass ein zweifelsfreier Überlebensvorteil nachweisbar war [951–953] (Evidenzgrad 1b).

Die Zugabe von Antikoagulantien ist in mehreren Studien untersucht worden. Weder für Cumarinderivate [954–956] noch für die Zugabe von Acetylsalicylsäure [957] ließ sich dabei eine Prognoseverbesserung belegen (Evidenzgrad 1b).

Einige Untersuchungen haben eine Immunisierungsstrategie mit Gabe von BCG (Bacillus Calmette Guerin) als Erhaltungstherapie eingesetzt [958–960]. Auch hierüber konnte keine Verbesserung der Überlebensraten erzielt werden (Evidenzgrad 1b).

Der Stellenwert einer Erhaltungstherapie mit dem MMP-Inhibitor Marimastat wurde in der placebokontrollierten Studie von Shepherd et al. 2002 [961] untersucht. In diese Studie wurden insgesamt 555 Patienten mit kompletter oder partieller Remission nach Erstlinientherapie aufgenommen und auf Placebo oder Marimastat 10 mg p.o. zweimal täglich über 2 Jahre randomisiert. Die medianen Überlebenszeiten waren mit 9,5 Monaten in beiden Armen ebenso identisch wie die 2-Jahres-Überlebensraten mit 20% (Evidenzgrad 1b).

Die adjuvante Vakzinierungsstudie mit Bec2 [962] zeigte für die Gesamtgruppe der Patienten keinen Überlebensvorteil durch die Immunisierungsbehandlung. Bec2 ist ein anti-idiotypischer monoklonaler Mausantikörper, der das GD3-Oberflächengangliosid imitiert. GD3 wird auf Tumorzellen neuroektodermaler Herkunft überexprimiert. Bei ca. 60% der kleinzelligen Lungenkarzinome lässt sich diese Überexpression nachweisen. Eine Vakzinierung mit Bec2 in Kombination mit Bacille Calmette-Guerin führte bei 20%–33% der Patienten zu einer messbaren Anti-GD3-Antikörperbildung. Insgesamt 515 Patienten mit limitiertem kleinzelligen Lungenkarzinom erhielten als Induktionstherapie eine Chemotherapie mit entweder simultaner oder konsekutiver Strahlenbehandlung. Bei Erreichen einer kompletten oder partiellen Remission erfolgte anschließend eine Randomisation auf einen Beobachtungsarm oder eine Vakzinierungstherapie mit BEC-2 und BCG. Die Analyse der Überlebenszeiten zeigte mediane Werte von 14,3 Monaten im BEC-2-Arm und 16,3 Monaten im Beobachtungsarm. Die 2-Jahres-Überlebensrate lag mit 35,7 vs. 37,4% ebenfalls eng beieinander (Evidenzgrad 1b).

Trotz des negativen Gesamtergebnisses war interessant, dass bei Patienten, die eine humorale Immunantwort nach der Vakzinierung entwickelten, ein Trend für ein besseres Überleben zu beobachten war. Insgesamt wurde bei 71 Patienten eine humorale Response mit Nachweis von Bec2-Antikörpern gefunden, in 142 Fällen war die humorale Response negativ. Im Vergleich dieser beiden Gruppen zeigte sich eine Verlängerung der medianen Überlebenszeit von 13,9 auf 19,2 Monate. Möglicherweise deuten diese Daten an, dass eine Immunisierungsstrategie doch erfolgreich sein könnte, wenn es gelänge, den Anteil der auch tatsächlich erfolgreich immunisierten Patienten zu erhöhen.

Neue Phase-III-Untersuchungen zeigen ebenfalls keinen Vorteil für eine antiangiogenetische Erhaltungstherapie mit Thalidomid [963] bei randomisierten 92 Patienten mit extensive disease und Ansprechen auf eine Vierfachchemotherapie entweder auf Nachbeobachtung oder eine Thalidomidhaltung mit 400 mg täglich. Die Thalidomidhaltung sollte über 2 Jahre durchgeführt werden. Etwa ein Drittel der Thalidomidpatienten musste die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen vorzeitig beenden. Die Therapieergebnisse wiesen eine Verlängerung der medianen Überlebenszeit von 8,7 auf 11,7 Monate durch die Thalidomidhaltung aus, die 18-Monate- und 2-Jahres-Überlebensraten waren allerdings wieder gleich. Der Vergleich der Überlebenskurven war statistisch nicht signifikant unterschiedlich (Evidenzgrad 8.8.2). Auch die Studie von Lee et al. 2007 [964] zeigte keinen Vorteil für eine Thalidomidtherapie. In diese Studie wurden insgesamt 714 Patienten mit limited oder extensive disease aufgenommen und auf eine Therapie mit Carboplatin und Etoposid mit entweder Placebo oder Thalidomid randomisiert. Nach 6 Zyklen Chemotherapie wurde die Thalidomid/Placebo-Einnahme als Erhaltungstherapie fortgesetzt. Progressionsfreies Überleben (Median 7,5 Monate in beiden Armen) und Gesamtüberleben waren nicht unterschiedlich (Evidenzgrad 1b).

### Empfehlung

Eine Erhaltungstherapie mit biologischen oder molekular-gezielten Substanzen kann zum jetzigen Zeitpunkt nicht empfohlen werden (Evidenzgrad 1b, Empfehlungsgrad A).

## 8.9 Rezidivtherapie

### 8.9.1 Definitionen

Ein **refraktäres Rezidiv (refraktäre Erkrankung)** liegt vor, wenn kein Ansprechen auf eine Erstlinientherapie erreicht wird und die Erkrankung unter den ersten beiden Therapiezyklen primär progredient ist.

Ein **resistentes Rezidiv (resistente Erkrankung)** liegt vor, wenn zwar unter der Erstlinienchemotherapie eine Remission oder ein no change erreicht wurde, die Erkrankung jedoch innerhalb von 90 Tagen nach Gabe der letzten Chemotherapie wieder progredient wurde.

Ein **sensibles Rezidiv** liegt vor, wenn unter der Erstlinientherapie eine Remission oder ein no change erreicht wurde und die Erkrankung später als 90 Tage und früher als 6 Monate nach der letzten Chemotherapie wieder progredient wurde.

Ein **Spätrezidiv** liegt vor, wenn unter der Erstlinientherapie eine Remission oder ein no change erreicht wurde und die Erkrankung später als nach 6 Monaten nach Gabe der letzten Chemotherapie wieder progredient wurde.

### 8.9.2 Refraktäre Erkrankung

Für Patienten mit primär refraktärer Erkrankung lässt sich aus den zur Verfügung stehenden Studiendaten keine Standardtherapie ableiten. Einzelstudien mit begrenzter Patientenzahl zeigen eine Remissionsrate von 15%–40% für Platin/Etoposid nach ACO [800,896] (Evidenzgrad 2b). Bei primär platinrefraktärer Erkrankung liegt die Remissionsrate für ACO unter 10% [896] (Evidenzgrad 2b). Auch Topotecan erreicht bei refraktärer Erkrankung keine Remissionsrate über 10% [965] (Evidenzgrad 2b). In kleineren Phase-II-Studien geprüfte Optionen sind auch die Gabe von paclitaxel- [966] und irinotecanhaltigen [967] Kombinationsprotokollen (Evidenzgrad 2b).

#### Empfehlung

- ▶ Bei gutem Allgemeinzustand bietet sich das Umsetzen auf eine zweite Kombinationschemotherapie an. (Evidenzgrad 2b, Empfehlungsgrad B).
- ▶ Bei Patienten in reduziertem Allgemeinzustand ist auch die Beschränkung auf symptomorientierte Maßnahmen zu rechtfertigen, da der Nachweis der Wirksamkeit einer zweiten Kombinationschemotherapie bei refraktärer Erkrankung bisher nicht überzeugend gelungen ist.
- ▶ Geprüft werden sollte bei lokal refraktärer Erkrankung stets die Möglichkeit der palliativen Primärtumorbestrahlung.

### 8.9.3 Resistente Erkrankung

Die Second-line-Studie von O'Brien et al. 2006 [968] hat ein Best-supportive-care-Vorgehen gegen eine Monotherapie mit Topotecan verglichen. In die Studie wurden insgesamt 141 Patienten eingeschlossen, deren Rezidiv nach Ende der Erstlinienbehandlung aufgetreten war. Diese wurden entweder mit Topotecan oral (2,3 mg/m<sup>2</sup> über 5 Tage) plus Best supportive care (BSC) oder mit BSC alleine therapiert. Die Fallzahlkalkulation basierte auf der Annahme, dass Topotecan die Überlebenszeit des BSC-Armes von zwölf Wochen auf zwanzig Wochen verlängern kann. Die Studie zeigte einen signifikanten Überlebensvorteil für die mit Topotecan behandelten Patienten mit einem medianen Überleben von 25,9 Wochen vs. 13,9 Wochen. Auch die Überlebensrate nach 6 Monaten verdoppelte sich nahezu von 26% für BSC auf 49%.

Patienten mit einem reduzierten Allgemeinzustand (mediane Überlebenszeit 20,9 vs. 7,7 Wochen) profitierten ebenso wie Patienten mit einem therapiefreien Intervall von weniger als 60 Tagen (mediane Überlebenszeiten von 23,3 vs. 13,2 Wochen). Die Lebensqualitätsanalyse konnte einen zweifelsfreien Vorteil für die Topotecan-behandelten Patienten nachweisen.

Neben der kontrollierten Studie von O'Brien wurden einige Phase-II-Studien mit Testung alternativer Therapieregime durchgeführt. Paclitaxelhaltige [969,966,970] und irinotecanhaltige [967,971] Protokolle haben hierin Remissionsraten von bis zu 40% erreicht und stellen somit ebenfalls eine Therapieoption dar.

#### Empfehlung

- ▶ Für Patienten mit einer resistenten Erkrankung ist die Gabe der Topotecan-Monotherapie durch die Studienergebnisse am besten belegt (Evidenzgrad 1b, Empfehlungsgrad A).
- ▶ Mögliche Behandlungsansätze stellen auch die Gabe eines platinhaltigen Regimes nach Anthrazyklin-Vorbehandlung und vice versa sowie der Einsatz paclitaxel- oder irinotecanhaltiger Protokolle dar (Evidenzgrad 2b, Empfehlungsgrad B).

### 8.9.4 Sensitives Rezidiv

Die Studie von O'Brien et al. 2006 [968] hat die Überlegenheit von oralem Topotecan gegenüber best supportive care auch in dieser Untergruppe belegt (Evidenzgrad 1b).

Die Aktivität ist ferner durch die Phase-II-Studie von Arduini et al. 1997 [965] mit einer Remissionsrate von 40% gut belegt. Somit stellt diese Therapie die erste Behandlungsoption dar. Eine Alternative ist die Gabe einer Kombinationschemotherapie mit dem ACO-Protokoll, die in einer randomisierten Studie der Topotecan-Monotherapie gleichwertig war [972] (Evidenzgrad 1b). In dieser Studie waren etwa 60% der Patienten platinvorbehandelt, die übrigen hatten bereits in der Erstlinie ein anthrazyklinhaltiges Protokoll erhalten. Das Nebenwirkungsprofil sowie die Lebensqualitätsparameteranalyse präferierten in dieser Studie eher die Topotecan-Monotherapie.

Die Wirksamkeit von intravenösem oder oralem Topotecan in der Rezidivsituation ist vergleichbar [973]. In der randomisierten Studie von Eckardt et al. 2007 [974] wurden 309 Patienten auf Topotecan oral 2,3 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche Tag 1 bis 5 oder Topotecan i.v. 1,5 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche Tag 1 bis 5 alle drei Wochen randomisiert. Hinsichtlich des Überlebens zeigte sich kein Unterschied mit medianen Überlebenszeiten von 33 und 35 Wochen. Die 1-Jahres-Überlebensrate betrug 33% für oral und 29% für i.v. Das orale Topotecan war mit weniger Neutropenien und Anämien, jedoch einer etwas höheren Thrombozytopenierate vergesellschaftet. Die Rate von Infektionen war in beiden Therapiearmen gleich. Die Studie hat die Gleichwertigkeit von oralem und intravenösem Topotecan in der Second-line-Therapie bestätigt, sodass beide Applikationsformen eingesetzt werden können (Evidenzgrad 1b).

Wie bei resistenter Erkrankung kommt nach anthrazyklinhaltiger Vortherapie eine platinhaltige Rezidivtherapie mit einer zu erwartenden Remissionsrate von über 30% in Betracht [975,896,976] (Evidenzgrad 2b). Paclitaxelhaltige [970] und irinotecanhaltige [967,977] Protokolle sind lediglich in Phase-II-Studien getestet. Hier werden Remissionsraten von bis zu 70% beschrieben, eine kontrollierte Überprüfung ist jedoch nicht verfügbar (Evidenzgrad 2b).

Eine neuere Alternative stellt Amrubicin dar. Amrubicin ist ein neues Anthracyclinderivat. In die Studie von Inoue et al. 2008 [978] wurden 60 Patienten entweder auf Amrubicin oder auf Topotecan randomisiert, 36 von ihnen hatten ein sensitives und 23 ein refraktäres Rezidiv. Die Remissionsrate betrug 38% für den Amrubicinarm und 13% für den Topotecanarm. Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit war ebenfalls mit 3,5 Monaten für Amrubicin besser als mit 2,2 Monaten für Topotecan. In der

#### Empfehlung

- ▶ Bei sensitivem Rezidiv ist in jedem Falle die Durchführung einer erneuten Chemotherapie indiziert. Durch eine Phase-III-Studie abgesichert ist die Gabe einer Topotecan-Monotherapie. Eine gleiche Wirksamkeit ist für eine Kombinationschemotherapie mit ACO belegt (Evidenzgrad 1b, Empfehlungsgrad A).
- ▶ Bei nicht-platinhaltiger Vortherapie ist die Gabe einer platinhaltigen Therapie sinnvoll. Als weitere Alternativen sollten insbesondere paclitaxelhaltige und irinotecanhaltige Regime in Erwägung gezogen werden. Diese stehen bei Patienten mit sensitivem Rezidiv ggf. auch noch für die Drittlinientherapie zur Verfügung (Evidenzgrad 2b, Empfehlungsgrad B).

Gesamtüberlebensanalyse ergab sich im Median kein Unterschied. Hier war die 1-Jahres-Überlebensrate für den Topotecan-arm eher sogar etwas günstiger.

### 8.9.5 Spätrezidiv

Für die Situation des Spätrezidivs liegen nur wenige klinische Studien vor. Kleine Phase-II-Studien zeigen für eine Reinduktionstherapie mit dem Erstlinienchemotherapieprotokoll Remissionsraten von über 50% [979] (Evidenzgrad 2b).

#### Empfehlung

Die erneute Gabe des primär eingesetzten Behandlungsprotokolls stellt zunächst die Behandlung der ersten Wahl dar. Diese Therapie sollte insbesondere bei einem therapiefreien Intervall von mehr als 6 Monaten eingesetzt werden (Evidenzgrad 2b, Empfehlungsgrad B).

### 8.9.6 Zusammenfassung und Wertung der Empfehlungen

#### Zusammenfassende Empfehlungen

- ▶ Bei refraktärer Erkrankung ist die Wirksamkeit einer Zweitlinienchemotherapie nicht gesichert oder durch Studien belegt. In der klinischen Praxis erscheint ein Versuch bei gutem Allgemeinzustand und Wunsch des Patienten gerechtfertigt.
- ▶ Bei resistentem Rezidiv ist die Überlegenheit von oralem Topotecan gegenüber best supportive care gesichert. Die Gabe von Topotecan stellt somit in dieser Gruppe die erste Therapieoption dar.
- ▶ Bei sensitivem Rezidiv ist ebenfalls die Überlegenheit von Topotecan gegenüber best supportive care gesichert. Hier ist die Kombinationstherapie mit ACO gleich wirksam. Bei anthrazyklinhaltiger Vortherapie sollte eine platinbasierte Zweitlinie Anwendung finden.
- ▶ Bei Spätrezidiv ist eine Reinduktionstherapie die Behandlung der ersten Wahl.
- ▶ Paclitaxel- und irinotecanhaltige Protokolle sind in der Rezidivsituation wirksam, ihr Einsatz kann bei primär refraktärer Erkrankung oder in der dritten Behandlungslinie erwogen werden.

## 8.10 Neue Substanzen

### 8.10.1 Kontrollierte Studien

Die Zugabe von Resistenz-modulierenden Substanzen und Hormontherapien ist in kontrollierten Studien untersucht worden. Die Untersuchung von McClay et al. 2005 [980] hat den Effekt von Tamoxifen additiv zur Chemotherapie untersucht und keine Verbesserung der Prognose beschrieben (Evidenzgrad 1b). Auch die Zugabe von Megestrolacetat [981,982] war ohne Effekt auf die Überlebenswahrscheinlichkeiten (Evidenzgrad 1b). Verapamil als resistenzmodulierende Substanz ist in der Studie von Milroy et al. 1993 [983] ebenfalls mit negativem Ergebnis untersucht worden (Evidenzgrad 1b).

### 8.10.2 Bisher nicht in Phase III geprüfte Zytostatika und Biologicals

Eine autokrine bzw. parakrine Wachstumsstimulation durch Sekretion des Liganden-Stammzellfaktors und die dadurch korrespondierende Aktivierung des c-kit-Tyrosinkinase-Rezeptors ist ein bekannter Wachstumsmechanismus bei kleinzelligem Lungenkarzinom. Die Untersuchung von Rohr et al. 2004 [984] hat eine c-kit-Expression bei 88% von 203 Patienten nachweisen können. Bei vorhandener c-kit-Expression war die Prognose der Patienten günstiger mit einem medianen Überleben von 151 vs. 358 Tagen. Auch die Höhe der c-kit-Expression hatte prognostischen Einfluss. Bei mehr als 75% positiven Zellen betrug die mediane Überlebenszeit 424 Tage verglichen zu 295 Tage bei einer Positivität von 25 bis 75 Zellen.

Da c-kit somit in hoher Inzidenz bei SCLC nachweisbar ist, wurde in mehreren Studien der Einsatz von Imatinib geprüft [985]. In der Studie von Krug et al. 2005 [986] wurden 12 Patienten mit 800 mg Imatinib/Tag behandelt. Kein Patient sprach auf die Behandlung an (Evidenzgrad 2b). Ähnliche Erfahrungen wurden von Dy et al. 2005 [987] berichtet. Hier wurden 29 Patienten mit erhöhter c-kit-Expression therapiert. Die mittlere Zeit bis zur Progression betrug einen Monat und das mediane Überleben etwa vier Monate. Es wurde keine objektivierbare Remission und keine Krankheitsstabilisierung über sechs Wochen beobachtet, sodass eine weitere Rekrutierung in die Studie nicht vorgenommen wurde (Evidenzgrad 2b). Eine Untersuchung von Tompson et al. 2005 [988] kombinierte die Imatinib-Therapie mit Carboplatin/Irinotecan bei nicht vorbehandelten Patienten mit extensive disease SCLC. 68 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen. Es fand sich eine Remissionsrate von 67%. Das mittlere Überleben lag bei 5,7 Monaten. Somit sind die Daten im histori-

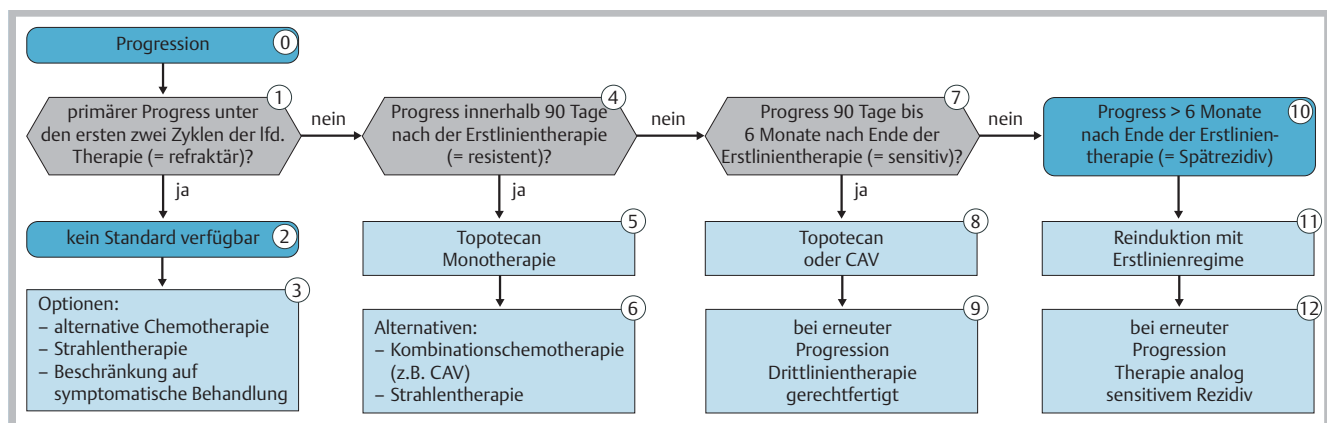


Abb. 18 Algorithmus zur Rezidivtherapie des kleinzelligen Lungenkarzinoms.

schen Vergleich nicht günstiger als üblicherweise zu erwarten (Evidenzgrad 2b).

Vandetanib (ZD6474) ist ein Multi-Tyrosinkinase-Inhibitor, der hohe Affinität zum VEGF-Rezeptor 2 und eine etwas geringere Affinität zum EGF-Rezeptor besitzt. Die Studie von Arnold et al. 2007 [989] testete Vandetanib versus Placebo als Erhaltungstherapie bei Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom. Es wurden 107 Patienten mit Ansprechen auf die Primärtherapie aufgenommen, von ihnen wiesen 46 ein limitiertes und 61 ein fortgeschrittenes Stadium auf. Die Patienten wurden randomisiert auf Vandetanib-Erhaltung oder Placebogabe. Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit war identisch mit 2,7 und 2,8 Monaten. Das Gesamtüberleben lag für den Vandetanibarm bei 10,6 Monaten und für den Placeboarm bei 11,9 Monaten. Der Unterschied im Überleben war nicht statistisch signifikant, jedoch tendenziell im Placeboarm eher günstiger (Evidenzgrad 2b).

Eine antiangiogenetische Therapie durch den VEGF-Antikörper Bevacizumab ist in kleineren Studien als Erhaltungstherapie eingesetzt worden. Die Studie von Sandler et al. 2007 [990] schloss 64 Patienten ein, die zunächst mit Cisplatin/Etoposid vorbehandelt waren und anschließend eine Erhaltungstherapie mit Bevacizumab bis zur Progression erhielten. Es wurden keine Grad-III- oder -IV-Hämorrhagien beobachtet. Die Remissionsrate betrug 69% und die progressionsfreie Rate nach 6 Monaten 33% (Evidenzgrad 2b).

Die Studie von Ready et al. 2007 [991] setzte die primäre Kombination Cisplatin/Irinotecan in Kombination mit Bevacizumab in der Erstlinientherapie ein. Hier wurden 72 Patienten eingeschlossen. Bevacizumab wurde primär zur Chemotherapie vom 1. Zyklus an hinzugegeben. Es wurden einige Grad-III- oder -IV-Toxizitäten beobachtet, wie Diarrhoen in 17 Fällen, Darmperforation in 2 Fällen, Infektionen in 14 Fällen, Schlaganfälle in 4 Fällen und Thrombosen in 3 Fällen. Drei Patienten verstarben unter der Therapie. Die Remissionsrate der Behandlung betrug 62%, die mediane progressionsfreie Überlebenszeit 7,0 Monate und das gesamte mediane Überleben 10,6 Monate (Evidenzgrad 2b).

BCL-2 ist in der Mehrzahl der Fälle (bis zu 90%) mit kleinzelligem Lungenkarzinom exprimiert und könnte mit einer Chemotherapieresistenz verknüpft sein. BCL-2 inhibiert die Apoptose. G-3139 (Oblimersen) ist ein BCL-2-Antisense-Oligonukleotid. Durch Ausschaltung der BCL-2-Funktion konnte experimentell eine Erhöhung der Antitumoraktivität einer zytostatischen Chemotherapie nachgewiesen werden [992]. In der Studie von Rudin et al. 2008 [993] erhielten alle Patienten eine Chemotherapie bestehend aus Carboplatin und Etoposid und wurden im Verhältnis 3:1 auf Oblimersen oder keine zusätzliche Therapie randomisiert. Insgesamt wurden 56 Patienten aufgenommen. Die Remissionsrate betrug für die Patienten mit Oblimersen 61% und ohne 60%. Die 1-Jahres-Überlebensrate lag für Patienten mit Oblimersen bei 24% im Vergleich zu 47% ohne Oblimersen. Die Hazard Ratio für das Gesamtüberleben betrug 2,13 bei einem p-Wert von 0,02 und ließ einen eher ungünstigen Ausgang für die Patienten mit dem Oblimersen vermuten (Evidenzgrad 2b).

Eine Therapie mit dem Farnesyl-Transferase-Inhibitor R115777 konnte bei Patienten mit sensitivem Rezidiv keine wesentliche Wirksamkeit erreichen und kann daher als nicht effektiv angesehen werden [994] (Evidenzgrad 2b).

Temsirolimus ist ein Hemmstoff von m-Tor, das eine zentrale Funktion in der Proteintranslation ausübt. In die Studie von Pandya et al. 2007 [1383] wurden 87 Patienten eingeschlossen, die zunächst eine Chemotherapie mit Platin plus Irinotecan erhielten. Anschließend erfolgte eine Randomisierung auf zwei ver-

schiedene Dosierungen von Temsirolimus. Die Ergebnisse für die Gesamtgruppe zeigten ein medianes Überleben vom Zeitpunkt der Randomisierung von 7,8 Monaten und ein progressionsfreies Überleben von 2,2 Monaten. Patienten mit hoher Temsirolimusdosierung wiesen ein besseres Überleben mit einer medianen progressionsfreien Überlebenszeit von 2,5 vs. 1,8 Monaten und einer medianen Überlebenszeit von 9,0 vs. 6,5 Monaten auf (Evidenzgrad 2b).

### Empfehlung

Da der Nachweis einer Prognoseverbesserung aussteht, ist ein Einsatz neuerer Medikamente nur im Rahmen klinischer Studien gerechtfertigt (Evidenzgrad 2b, Empfehlungsgrad B).

## 9 Behandlung des Lungenkarzinoms mit interventionellen Verfahren



### 9.1 Maligner Pleuraerguss

Der maligne Pleuraerguss<sup>1</sup> ist eine häufige Komplikation eines Lungenkarzinoms. Wenn die systemische Behandlung versagt, sollte eine möglichst effektive und wenig eingreifende Therapie verwendet werden. Die thorakoskopische Talkumpleurodese ist die wirksamste Methode, wenn sichergestellt ist, dass die Lunge ausdehnungsfähig ist [268, 995–999] (Evidenzgrad 1b) (Evidenztab. 9.1). Die respiratorische Komplikationsrate nach Poudrage (13,5%) ist höher als nach Gabe des Talkums über eine Thoraxdrainage (5,6%) [996] (Evidenzgrad 1b). Die Rate an respiratorischen Komplikationen ist bei der Verwendung von Talkum mit einer Partikelgröße über 10 µm geringer [1000, 1001] (Evidenzgrad 2a). Die Poudrage kann in Allgemeinnarkose oder Lokalanästhesie durchgeführt werden [1002–1006] (Evidenzgrad 1a). Die Applikation der Pleurodese über eine Thoraxdrainage ist weniger effektiv als eine Poudrage, aber effektiver als eine Drainage alleine [1007, 996] (Evidenzgrad 1b). Die Substanzen Tetrazyklin, Bleomycin oder andere Chemikalien sind weniger effektiv als Talkum [997, 1008, 1009] (Evidenzgrad 3a). Die rotierende Lagerung des Patienten nach Injektion von Talkum über eine Thoraxdrainage ist nicht sinnvoll [1010] (Evidenzgrad 2b). Dauerdrainagen oder pleuroperitoneale Shunts sind bei gefangener Lunge einsetzbar, die Komplikationsrate ist jedoch, bedingt durch Verlegung der Drainage oder Infektionen (15–21%), hoch [1011–1013] (Evidenzgrad 4).

Die Publikationen haben nicht das Symptom Luftnot, sondern isoliert den Effekt der Maßnahmen auf den Pleuraerguss untersucht. In Abhängigkeit von der Ausdehnung des Primärtumors oder einer Lungenmetastasierung ist es möglich, dass die Symptome des Patienten durch die Evakuierung des Pleuraergusses nicht beeinflusst werden. Man kann davon ausgehen, dass die Behandlung des rezidivierenden und symptomatischen Pleuraergusses durch eine einzelne effektive Maßnahme im Gegensatz zu wiederholten Interventionen von dem Patienten als günstiger erlebt wird. Die Mortalität ist als Folge der fortgeschrittenen Grunderkrankung hoch. Die 30-Tage-Letalität wird mit bis zu 10%, die mediane Lebenserwartung mit 3–6 Monaten angegeben.

<sup>1</sup> Definition: Ein Pleuraerguss wird dann als maligne bezeichnet, wenn darin bösartige Zellen oder Gewebe nachgewiesen werden.

### Empfehlungen

- ▶ Durch entsprechende Untersuchungen (Bronchoskopie/CT-Thorax) sollte sichergestellt sein, dass die Ausdehnungsfähigkeit der Lungen nicht durch eine bronchiale Obstruktion verhindert wird (Evidenzgrad 4, Empfehlungsgrad C). Durch Pleurapunktion oder eine dünnlumige Drainage sollte geprüft werden, ob sich die Lunge entfalten kann (Evidenzgrad 4, Empfehlungsgrad C).
- ▶ Das optimale Verfahren bei Patienten mit Lungenkarzinom und rezidivierendem, symptomatischem, malignen Pleuraerguss stellt die thorakoskopische Poudrage mit Talkum (5–10 g) dar (Evidenzgrad 1a, Empfehlungsgrad A). Das Verfahren kann in Narkose oder Lokalanästhesie erfolgen (Evidenzgrad 1a, Empfehlungsgrad B).
- ▶ Das verwendete Talkum sollte auf eine Partikelgröße > 10 µm eingestellt sein (Evidenzgrad 2a, Empfehlungsgrad B).
- ▶ Eine komplikationsärmere, aber weniger effektive Alternative ist die Behandlung über eine Thoraxdrainage mit Talkumsuspension oder einem Tetracyklinderivat (Doxycyclin 500 mg). Eine Pleurodesis mit lokalen Zytostatika wird nicht empfohlen (Evidenzgrad 1a, Empfehlungsgrad B).
- ▶ Im Falle einer gefangenen Lunge kann eine Thoraxdauerdrainage oder ein pleuroperitonealer Shunt verwendet werden (Evidenzgrad 4, Empfehlungsgrad C).

## 9.2 Hämoptysen

Hämoptysen sind eine häufige Komplikation des Lungenkarzinoms (20%), besonders bei zentralen Lungenkarzinomen. Etwa 3% der Patienten versterben am Blutsturz. Die potenzielle Lebensbedrohlichkeit resultiert aus der Verlegung der zentralen Atemwege durch Blut und/oder Koagula, nicht aus der hämodynamischen Konsequenz der Blutung [1014–1016] (Evidenzgrad 2b).

Blutungsquelle sind zumeist Bronchial- oder Interkostalarterien. Blutungsursache sind fragile Gefäße der Neovaskularisation des Tumors, welche durch Nekrose, Traumatisierung durch Husten oder nach iatrogenen Irritation beschädigt wurden.

Eine massive Hämoptoe mit Expektorat von mindestens 200 ml Blut in 24 Stunden ist mit einer hohen Letalität von ca. 40% behaftet [1016, 1017] (Evidenzgrad 2c). Leichte Hämoptysen erfordern häufig keine Interventionen, Patienten mit stärkeren Hämoptysen sollten jedoch einer blutstillenden Therapie mit palliativer oder kurativer Zielsetzung zugeführt werden.

### 9.2.1 Notfallmaßnahmen und Diagnostik

Die kurative Therapie mittels Resektion des blutenden Lungenareals ist wegen der Inoperabilität des Tumors zumeist nicht möglich. Folglich stehen im Falle einer Hämoptoe zunächst die Offenhaltung der zentralen Atemwege und die Oxygenierung im Vordergrund. Die Intubation und Blockung eines kontralateralen Hauptbronchus ist effektiv, um die nicht blutende Lunge zu schützen. Dabei erleichtern großlumige Tuben die Bronchialtoilette und die bronchoskopische Intervention.

Die wichtigste diagnostische Maßnahme ist die Bronchoskopie. Zur Blutungslokalisation oder zum Staging kann darüber hinaus ein CT des Thorax notwendig werden [1018] (Evidenzgrad 1c).

### 9.2.2 Therapie

Die Bronchoskopie dient diagnostisch der Identifikation der Blutungsquelle und therapeutisch der Entfernung von Blut und/oder Koagula. Bei der bronchoskopischen Blutstillung kommen mit der Intention der Vasokonstriktion Eiswasser und/oder vasoaktive Substanzen (z.B. 1 ml Adrenalin 1 : 10000 auf 10 ml isotonische NaCl-Lösung) zum Einsatz. Bei Hämoptoe kann bronchoskopisch der entsprechende Lappenbronchus mittels Ballonkatheter tamponiert werden, der nachfolgend für 24–48 Stunden belassen wird [1019] (Evidenzgrad 3b).

Bei Fortbestand der Hämoptoe nach lokalen Maßnahmen ist die Bronchialarteriografie und nachfolgende Bronchialarterienembolisation (BAE) klinische Praxis. Die Studienlage ist allerdings limitiert. Es liegen 12 Studien vor: Im Ergebnis dessen wird, ungeachtet des Embolisationsmaterials, eine primäre Blutstillungsrate in 77–100% der Fälle mit der BAE erreicht [1020–1024] (Evidenzgrad 2b). Als Embolisate dienten vornehmlich Platin-Coils, Gelatine- und Polyvenylalkohol-Partikel, bzw. Kombinationen [1021, 1024]. Ernsthafte Komplikationen, z.B. Aortendissektion, Perforation oder neurologische Defizite treten selten (2–4%) ein [1022, 1020] (Evidenzgrad 2b).

Rezidive treten bei 9% innerhalb des ersten Monats [1023] (Evidenzgrad 4) und bis zu 53% innerhalb des ersten Jahres auf [1020, 1024] (Evidenzgrad 3a). Bei Rezidiven kann die BAE mit unveränderter Erfolgswahrscheinlichkeit wiederholt werden [1022, 1024, 1025] (Evidenzgrad 2b). Die Patienten profitieren hinsichtlich Palliation und Lebensdauer. Nach BAE wurde im Vergleich zu einer konservativ behandelten historischen Kontrollgruppe eine signifikante Verbesserung der medianen Überlebenszeit (138 Tage vs. 69 Tage) nachgewiesen. Letale Blutungen wurden vor allem bei Blutungsrezidiven ohne BAE beobachtet [1024] (Evidenzgrad 2b).

Blutungen zentral gelegener Tumorerläsionen sind vorzugsweise einer Laserkoagulation (Nd-YAG-Laser), Elektrokoagulation oder Argon-Plasma-Coagulation (APC) zugänglich. Damit wird in ca. 60% der Fälle eine Blutstillung erreicht [1026] (Evidenzgrad 3b). APC erzielte im Verlauf von drei Monaten eine rezidivfreie Blutstillung [1027] (Evidenzgrad 3b).

### Empfehlungen

- ▶ Bei Hämoptysen ist eine Bronchoskopie zur Identifikation der Blutungsquelle und Blutstillung mittels lokaler Maßnahmen indiziert (Evidenzgrad 2a, Empfehlungsgrad B).
- ▶ Die Bronchialarterienembolisation ist eine effektive und sichere Methode zur Therapie massiver oder mäßiger, rezidivierender Hämoptysen. Bei Rezidivblutung sollte sie wiederholt werden (Evidenzgrad 2a, Empfehlungsgrad B).

## 9.3 Vena-cava-superior-Syndrom

Bis zu 40% der Vena-cava-superior-Syndrome (VCSS) werden durch ein SCLC verursacht [1028]. Die Diagnose gründet sich auf die Symptomatik mit Zunahme des Hals- und/oder Armmuffens, Kopfschmerzen, Dyspnoe, Heiserkeit, Schluckstörungen und das Computertomogramm.

Die klinische Dramatik mit Asphyxiegefahr bei Glottisödem erfordert eine rasche, effektive Behandlung [1029, 1028]. Zur Wirksamkeit und Sicherheit unterschiedlicher Therapieoptionen liegen 5 Studien mit 103 Patienten vor, davon 93 Lungenkarzinome und zwei systematische Reviews, eine historische und eine Cochrane-Review von 2005.

Die effektivste Akutmethode ist die perkutane, endovasale Implantation eines selbstexpandierenden Wallstents in die Vena cava superior, zumeist nach Ballonangioplastie der V. cava bzw. brachiocephalica. Das Verfahren ist seit den 90er-Jahren Therapiestandard und führt in 86–100% der Fälle innerhalb von 24–48 Stunden zu deutlicher Regredienz der Symptome [1030,1032]. Die überwiegende Zahl der Patienten (83–93%) bleibt während des weiteren Krankheitsverlaufs rezidivfrei [1030,1033]. Die Methode ist sicher und gut tolerabel [1030]. Komplikationen sind sehr selten, im Schrifttum finden sich Einzelfallbeschreibungen einer Stentmigration, einer retroperitonealen Blutung und einer Thrombose der V. cava bei nicht antikoaguliertem Patienten [1031]. Die Stentimplantation in die V. cava kann zu jedem Zeitpunkt im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzeptes erfolgreich eingesetzt werden [1032]. Eine Antikoagulation ist nicht erforderlich. Bei Nachweis von Thromben wurde unter Therapie mit niedermolekularen Heparinen keine Stentthrombosierung beobachtet.

Nach Chemotherapie oder Radiatio bzw. der Kombination beider wird eine Symptomregredienz bei 60–77% der Behandelten erreicht [1034]. Für das kleinzellige Karzinom wurde eine effektive Palliation des Vena-cava-superior-Syndroms in 76,9% der Fälle, bei kombinierter Radiochemotherapie in 83% der Fälle erreicht. Die Besserung tritt im Unterschied zur Stentimplantation erst nach durchschnittlich 7 bis 14 Tagen ein. Beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom liegen die Erfolgsraten beträchtlich niedriger, eine Symptomlinderung wurde mittels Chemotherapie bei 59% der Patienten, mittels Bestrahlung bei 63% erzielt [1034]. Der Effekt der medikamentösen Therapie mit Diuretika und Kortison ist nicht belegt [1029,1035]. Die Antikoagulation kann symptomlindernd wirken [1036,1029].

#### Empfehlung

Die Methode der Wahl zur Palliation des Vena-cava-superior-Syndroms ist die perkutane intravasale Stentimplantation, die eine rasche und sichere Palliation ermöglicht. Beim therapie-naiven kleinzelligen Lungenkarzinom ist primär eine Chemo- und/oder Radiotherapie angezeigt, die Stentimplantation ist Patienten mit therapierefraktärem oder rezidivierendem Vena-cava-superior-Syndrom vorbehalten. (Evidenzgrad 2a, Empfehlungsgrad B).

### 9.4 Tracheobronchiale Tumorobstruktion

Bei symptomatischen Stenosen der zentralen Atemwege können endoskopische Maßnahmen zur sofortigen Linderung der Beschwerden (Luftnot, Husten, Sekretverhalt) und zur Auflösung einer poststenotischen Pneumonie führen [1037] (Evidenzgrad 2c).

Primärziel ist die Verbesserung der Lebensqualität, eine Lebenszeitverlängerung kann durch eine Verbesserung der klinischen Gesamtsituation und die Symptomkontrolle erzielt werden (Evidenzgrad 4).

Messbare Funktionsverbesserungen können nur erzielt werden, falls funktionsfähiges, perfundiertes Parenchym durch die Tumordesobliteration rekrutiert werden kann.

Kleine, frühe Tumore konnten bei funktionell inoperablen Patienten eradiziert werden, in Einzelfällen konnte technische Operabilität erzielt werden.

#### Empfehlung

Die palliativen, endoskopischen Methoden zur Behandlung der tracheobronchialen Tumorobstruktion sollten jedem Tumorpatienten zugänglich sein, auch wenn die primär behandelnde Abteilungsabteilung diese nicht im eigenen Haus vorhält (Evidenzgrad 5, Empfehlungsgrad D). Es stehen verschiedene Verfahren der Desobliteration und der lokalen Tumorbehandlung zur Verfügung.

#### 9.4.1 Mechanische Verfahren, Abtragung

Exophytische Tumoranteile können mit der Kante des starren Bronchoskops, mit Zangen oder Ballons abgetragen werden. Da hierbei primär keine Blutstillung erfolgt, ist das Risiko höher als bei anderen Verfahren. Lebensqualitätsverbesserungen sind kasuistisch beschrieben [1038,1039]. Arbeiten mit dem flexiblen Bronchoskop und Ballons ist möglich, Unterstützung der Atmung durch Jet-Ventilation erleichtert die Prozedur [1040] (Evidenzgrad 3b).

#### Empfehlung

Die mechanischen Verfahren der Abtragung exophytischer Tumoranteile mit der Kante des starren Bronchoskops, mit Zangen oder Ballons haben Sofortwirkung, können aber nur noch für Notfallsituation empfohlen werden, falls keine anderen Verfahren zur Verfügung stehen (Evidenzgrad 4, Empfehlungsgrad C). Ballondilatation mit dem flexiblen Bronchoskop ist möglich (Evidenzgrad 3b, Empfehlungsgrad C).

#### 9.4.2 Lasertherapie

Das etablierteste, nicht-mechanische Verfahren zur Abtragung von intraluminalen Fremdgewebe ist die Laserkoagulation. [1041,1042] Infrarotes Licht aus Dioden oder Nd-YAG-Lasern wird über Fasern durch den Arbeitskanal auf das Tumorgewebe geleitet. Abhängig von der Energie wird koaguliert oder vaporisiert. Die Eindringtiefe liegt bei ca. 5–8 mm. Bei Trachealbefall kann eine Symptomverbesserung (Lebensqualität) in über 80% der Fälle erzielt werden [1042,1043] (Evidenzgrad 3b). Der Effekt tritt sofort ein. Bei Befall von Lappenbronchien liegt der klinische Erfolg bei ca. 40%. Ohne lokale Differenzierung bessert sich die Lungenfunktion bei 70–80% der Patienten, der Peakflow steigt um 25%, Perfusion und Sauerstoffsättigung bessern sich in 30% der Fälle [1044,1045] (Evidenzgrad 4).

Das Verfahren ist sicher, die Komplikationsraten (Blutung, Perforation, Asphyxie, Brand, Pneumothorax) liegen unter 2% [1037,1046,1047] (Evidenzgrad 4). Der Laserschmauch kann zu relevanten Atemwegsreizungen führen [1048]. Arbeiten mit dem flexiblen Bronchoskop ist möglich [1049,1050], die starre Bronchoskopie wird bevorzugt und als sicherer angesehen, ohne dass dies durch Studien belegt ist [1041,1051–1053,1037] (Evidenzgrad 4).

In Einzelfällen konnten bei inoperablen Patienten kleine Früh-tumore eradiziert werden (Fallberichte, z.B. [1052]) (Evidenzgrad 4).

Lebenszeitverlängerungen bis zu 4 Monaten sind bei palliativer Anwendung zu erwarten, falls eine komplette Rekanalisation der zuvor verschlossenen Bronchien gelingt. Diese ist größer als bei alleiniger Notfallstrahlentherapie [1050,1054,1043] (Evidenzgrad 3b).

Der Laser kann sinnvoll mit anderen Verfahren wie Stenteinlage, Brachytherapie und perkutaner Strahlentherapie kombiniert werden [1037, 1052, 1043] (Evidenzgrad 3b).

### Empfehlungen

- ▶ Bei zentralem Tumorbefall, besonders bei Befall der Trachea und der Hauptbronchien mit exophytischem Fremdgewebe führt die Anwendung des Lasers zur sofortigen Symptomlinderung (Evidenzgrad 3b, Empfehlungsgrad C).
- ▶ Arbeiten mit dem starren Bronchoskop wird empfohlen, besonders bei großen Tumoren in der Trachea (Evidenzgrad 4, Empfehlungsgrad C).
- ▶ Kombination mit Stenteinlage und/oder Brachytherapie stabilisiert den positiven Effekt (Evidenzgrad 3b, Empfehlungsgrad B).
- ▶ In Einzelfällen können kleine Schleimhauttumore eradiziert werden, sofern sie auf die intraluminalen Oberfläche beschränkt sind. Dies sollte nur bei inoperablen Patienten erwogen werden (Evidenzgrad 4, Empfehlungsgrad C).

### 9.4.3 Elektroverfahren

Es stehen Kontaktverfahren [1055, 1056] und der kontaktlose Argon-Plasma-Koagulator [1057, 1037] zur Verfügung. Mit allen Hochfrequenzstrom-Geräten ist ebenso wie bei der Laseranwendung eine sofortige Desobliteration bei zentralem Tumorbefall zu erzielen. Die Eindringtiefe des APC ist mit ca. 2–3 mm geringer als die des Lasers. Die zunehmende Verbreitung spricht dafür, dass die Verfahren nicht nur preiswerter sondern auch bezüglich der klinischen Anwendbarkeit dem Laser ebenbürtig sind [1058, 1056] (Evidenzgrad 4). Es gibt noch keine verwertbare Vergleichsstudie.

Neben der Schneidwirkung nutzt man besonders die Koagulationsfähigkeiten des APC. Zur Blutstillung aus zentralem Tumorgebe ist der Argon-Plasma-Koagulator allen anderen Verfahren überlegen [1027] (Evidenzgrad 3b).

Zur Abtragung kombiniert man die Elektroverfahren sinnvoll mit einer mechanischen Abtragung. Besonders effizient ist dies in starrer Technik mit größeren Zangen. Verbesserungen von Funktion und Lebensqualität hängen wie bei der Anwendung des Lasers davon ab, wie viel rekanalisiert werden kann. Bei Trachealbefall profitieren 80% der Patienten [1057] (Evidenzgrad 4).

In Einzelfällen können Frühumore eradiziert werden [1058, 1059] (Evidenzgrad 3b).

Der Argon-Plasma-Koagulator ist für den Nichtkontakt-Modus konzipiert. Hinweisen muss man auf die Möglichkeit, dass sich Argon-Gasembolien mit kardialen und zerebralen Folgen bilden können, falls die APC-Sonde versehentlich mit hohem Gasfluss im Inneren von Tumoren aktiviert wird [1060].

### Empfehlungen

- ▶ Endobronchiale Elektroverfahren, besonders der Argon-Plasma-Koagulator, sind eine kostengünstige Alternative zum ND-YAG-Laser zur Desobliteration bei Befall der zentralen Atemwege. Die Lebensqualität wird verbessert (Evidenzgrad 4, Empfehlungsgrad C).
- ▶ Zur Blutstillung ist der APC allen anderen lokalen Verfahren überlegen (Evidenzgrad 3b, Empfehlungsgrad C).
- ▶ In Einzelfällen können kleine Tumore der Schleimhaut eradiziert werden. Dies sollte nur bei inoperablen Patienten erwogen werden (Evidenzgrad 4, Empfehlungsgrad D).

### 9.4.4 Kryotherapie

Ebenso wie Hochfrequenzablationssonden können flexible Kältesonden durch den Arbeitskanal starrer oder flexibler Bronchoskope an Tumore herangeführt werden [1061, 1062]. Bei Anwendung der Kryotherapie tritt der Effekt mit zeitlicher Verzögerung von bis zu sechs Tagen ein. Da Knorpelgewebe eine hohe Kältetoleranz besitzt, wird das Verfahren bei vergleichbarer Effizienz als etwas sicherer angesehen als die Elektro- und Lasertherapie [1061] (Evidenzgrad 4). Symptomverbesserungen treten in 70–80% der Fälle ein [1063, 1064] (Evidenzgrad 3b). Eine Kombination mit Radiofrequenzablation ist möglich und kann sowohl vor als auch nach Strahlentherapie durchgeführt werden [1065] (Evidenzgrad 3b). Wie bei dem Laser verbessert eine vorherige, vollständige Tumorabtragung mit der Kryosonde das Outcome der Strahlentherapie [1066] (Evidenzgrad 4). Eine mögliche Strahlensensibilisierung und eine Sensibilisierung gegen Chemotherapeutika wird nach experimentellen Studien postuliert [1066, 1067], klinische Daten, die dies bestätigen würden, gibt es nicht.

Bei Frühumoren unter 2 cm Längsausdehnung, die auf die Schleimhaut beschränkt sind, wurden Kurationsraten von 80% beschrieben. Innerhalb von 4 Jahren gab es aber 28% Lokalrezidive [1068] (Evidenzgrad 3b).

### Empfehlung

- ▶ Die endobronchiale Kryotherapie mit starrer oder flexibler Sonde ist schonend, sicher und dabei vergleichbar wirksam wie Laser und APC. Der Effekt tritt aber später ein. Zur Tumorabtragung bei nicht akut bedrohten Patienten kann sie empfohlen werden (Evidenzgrad 3b, Empfehlungsgrad C).
- ▶ Zur Kuration kleiner Schleimhauttumore kann die Kryotherapie versucht werden (Empfehlungsgrad B). Wegen der hohen Rezidivrate sollte dies nur bei inoperablen Patienten erwogen werden (Evidenzgrad 3b, Empfehlungsgrad C).

### 9.4.5 Photodynamische Therapie

Bei der photodynamischen Therapie (PDT) wird ein Sensitizer Stunden bis Tage vor dem endoskopischen Eingriff (meistens intravenös) appliziert. Die Selektivität von Tumorgewebe beruht auf fehlender kompetitiver Hemmung eines Endproduktes, einer aktiven Stoffwechselleistung oder einer herabgesetzten Clearance des Sensitive aus den Krebszellen. Bei Bestrahlung mit rotem Licht aus einer Laserquelle entstehen zytotoxische Produkte, die zum direkten Tumorzerfall oder zum Tumorfarkt durch Verschluss seiner Gefäße führen. Es gibt sehr viele Publikationen mit kleinen Fallzahlen, besonders aus Japan. Das Design der Studien ist zumeist von begrenzter Qualität. Viele Reviews und Metaanalysen mit Daten von mehr als 1200 Patienten betonen die Bedeutung der Methode [1069, 1062] (Evidenzgrad 2c) (Evidenztab. 9.4.5).

Es gibt noch immer technische Probleme, die Tumorregion vollständig und gleichmäßig auszuleuchten. Überschreitet ein invasiver Tumor die Wand, ist wegen der Lichtabschwächung eine Tumornichtung nicht zu erreichen. Durch Computertomografie sollte eine tiefere Invasion ausgeschlossen werden [1070–1072] (Evidenzgrad 4). Der endobronchiale Ultraschall ist dem hochauflösenden CT überlegen und kann die notwendigen Informationen über den Invasionsgrad liefern [1073] (Evidenzgrad 3b).

Bezüglich Symptomkontrolle und Lebenszeitverlängerung gibt es Hinweise auf eine Überlegenheit der PDT gegenüber dem YAG-Laser, aber die Studien weisen methodische Probleme auf [1074, 1071] (Evidenzgrad 3b).



Hauptnebenwirkung der jetzt zur Verfügung stehenden Sensitizer ist die allgemeine Lichtempfindlichkeit (Sonnenbrand bei normalem Tageslicht). In der palliativen Situation ist die Methode deshalb weitgehend verlassen worden. Klinisch überzeugende Beweise, dass die noch nicht zugelassenen Sensitizer überlegen sind, gibt es derzeit nicht (Evidenzgrad 5).

Zur Eradikation kleiner, auf die Schleimhaut begrenzter Tumore liegen gute Daten vor. Bei Tumoren < 1 cm Durchmesser wurden Kurationsraten von 92% erzielt. Bei Tumordurchmessern > 2 cm sinkt die Kurationsrate unter 50% [1072, 1075, 1076] (Evidenzgrad 3b). Kombiniert man PDT und Brachytherapie, steigt die Erfolgsrate wieder über 80% [1077] (Evidenzgrad 3b).

Eine PDT kann wiederholt werden, mit anderen Methoden kombiniert und bei voroperierten Patienten angewendet werden. In Einzelfällen kann durch eine vorausgehende PDT lokale Operabilität erzielt werden [1078 – 1080] (Evidenzgrad 4).

### Empfehlungen

- ▶ Die photodynamische Therapie ist zur Symptomkontrolle in der Palliation dem konventionellen Laser nur gering überlegen. Die Lebensqualität wird wegen der Hautsensibilisierung unverhältnismäßig beeinträchtigt. Mit den derzeit zur Verfügung stehenden Sensitizern kann eine PDT zur Palliation kaum empfohlen werden, dies kann sich ändern, falls neue Sensitizer zugelassen werden (Evidenzgrad 3b, Empfehlungsgrad C).
- ▶ Zur Eradikation von Frühstumoren unter 1 cm Durchmesser, die auf die Schleimhaut beschränkt sind, ist die PDT das wirksamste Verfahren. Eine vorherige Untersuchung mit dem endobronchialen Ultraschall sollte erfolgen, um eine tiefere Invasion auszuschließen (Evidenzgrad 3b, Empfehlungsgrad C).
- ▶ Bei Tumurlängen zwischen 1 cm und 2 cm ohne tiefere Invasion sollte eine Kombination mit Brachytherapie erfolgen (Evidenzgrad 3b, Empfehlungsgrad C).
- ▶ Die Verfahren können derzeit nur in Studien empfohlen werden, die Chirurgie, auch mit bronchoplastischen Eingriffen, bleibt zunächst Standard. Eine PDT kann bei inoperablen Patienten gerechtfertigt werden (Empfehlungsgrad D).
- ▶ In Einzelfällen kann lokale Operabilität durch die PDT erzielt werden (Empfehlungsgrad D).

### 9.4.6 Bronchiale und tracheale Stents

Stents werden bei endobronchialen und endotrachealen Stenosen zur lokalen palliativen Behandlung von Dyspnoe und Retentionssymptomen eingesetzt. Zur Verfügung stehen Silikon- und selbstexpandierende Metallstents, welche in die Trachea und in zentrale Bronchien eingebracht werden. Indikationen sind im Allgemeinen symptomatisches endoluminales Tumorwachstum und/oder eine extrinsische Kompression.

Es wurden 33 Studien selektiert, die sich aus Fallberichten bzw. retrospektiven/prospektiven Fallserien mit 1 – 162 Patienten zusammensetzen. Alle Studien entsprachen Evidenzgrad 4 [348, 1081 – 1112]. Randomisierte Untersuchungen existieren nicht. Die Indikation bestand immer in einer symptomatischen tumorbedingten, hochgradigen zentralen Atemwegsstenose. Die Nachbeobachtungszeit betrug zwischen einem und 2571 Tagen (Evidenztab. 9.4.6).

Durch die Stentimplantation kommt es zu einer unmittelbaren und deutlichen Verbesserung des Stenosegrades und der Dyspnoe sowie von Lungenfunktionsparametern. Vereinzelt handelte es sich um Notfall-Eingriffe mit lebensrettendem Charakter.

Der größte Effekt wird bei Interventionen im Bereich der Trachea erzielt. Die Erfolgsrate lag insgesamt bei über 80%. Die lokale Kontrolle konnte in vielen Fällen über eine lange Zeit, teils bis zum Lebensende aufrecht erhalten werden. Eine Lebensverlängerung ist zu folgern, ist aber in Ermangelung randomisierter Vergleiche nicht nachweisbar. Typische Komplikationen sind das Einwachsen von Tumorgewebe in den Stent, die Stentmigration und die Sekretverlegung mit einer Häufigkeit von jeweils 10 – 30%.

### Empfehlung

Die Implantation bronchialer, trachealer und tracheobronchialer Stents ist zur palliativen Behandlung symptomatischer zentraler Atemwegsstenosen geeignet. Der Therapieeffekt tritt sofort ein. Sie kann und sollte mit anderen Methoden (z.B. Lasertherapie, Brachytherapie) kombiniert und nicht prinzipiell als letzte verfügbare Methode eingesetzt werden. Bei Tumorregredienz können Stents grundsätzlich wieder entfernt werden. Die Stentimplantation sollte bei gebogener Indikation im Rahmen der interventionellen Versorgung jedem Patienten angeboten werden bzw. zugänglich sein (Evidenzgrad 4, Empfehlungsgrad C).

### 9.4.7 Endobronchiale Brachytherapie

Bei der endoluminalen Brachytherapie wird ein radioaktiver Strahler über einen Ausführkatheter, der bronchoskopisch gelegt und kontrolliert werden kann, temporär endobronchial in den Lungentumor eingebracht. Dabei wird der tumorbefallene Bereich des Bronchus zuzüglich eines kleinen Sicherheitsraumes behandelt. Die Aufenthaltszeiten an den verschiedenen Haltpunkten des Strahlers, der heute ferngesteuert ohne Belastung des Personals aus- und eingefahren wird, werden vor der Therapie entsprechend der verordneten Dosis berechnet.

Randomisierte Studien zum Einsatz der Brachytherapie in der palliativen Therapie des stenosierend wachsenden Lungenkarzinoms haben deren Effektivität nachgewiesen. Nach Laserdebulking zentral stenosierender Lungentumore wird durch die endoluminale Brachytherapie die rezidivfreie Zeit im Vergleich zur alleinigen Laserintervention verlängert [1113] (Evidenzgrad 2b). Jedoch war die Brachytherapie nach der Studie von Stout et al. [1114] der perkutanen Strahlentherapie bei Patienten mit endoluminal wachsendem Lungenkarzinom ohne strahlentherapeutische Vorbehandlung unterlegen, für die bei weit fortgeschrittener Erkrankung eine lokal kurative Therapie nicht infrage kam. Die perkutane Strahlentherapie führte zu einer höheren Rate an Symptomverbesserungen 8 Wochen nach Therapie und die so behandelten Patienten bedurften seltener einer erneuten lokalen Behandlung (Evidenzgrad 2b). Die endoluminale Brachytherapie kann als Boost im Anschluss an eine perkutane Strahlentherapie zu einer verbesserten Wiederbelüftungsrate und einer längeren Dauer der Symptomreduktion bei stenosierenden, zentralen Lungentumoren führen [1115, 1116], jedoch kann auch durch eine höherdosierte perkutane Strahlentherapie eine ähnliche Steigerung des palliativen Effekts erzielt werden (Evidenzgrad 2b).

Ung et al. fanden in einer systematischen Review über die randomisierten und nicht-randomisierten, prospektiven Studien zur Palliation von Symptomen mit der Brachytherapie Ansprechraten bezüglich Dyspnoe von 24 – 88%, Hämoptoe von 69 – 100% und Schmerzen von 43 – 88% [1117] (Evidenzgrad 2a).

Auch nach strahlentherapeutischer Vorbehandlung können mit der endobronchialen Brachytherapie länger andauernde Tumorrückbildungen erzielt werden [1118] (Evidenzgrad 3b). Risiken der Brachytherapie sind die Ausbildung von Fisteln und Blutungen.

Dosierung der endobronchialen Brachytherapie: Der makroskopisch sichtbare Tumoranteil sollte in Bronchuslängsrichtung sicher erfasst werden. Der Afterloadingkatheter sollte in Bronchusmitte zentriert werden. Übliche Dosen pro Fraktion reichen von 5–10 Gy, appliziert mit hoher Dosisleistung (HDR). Die Dosierung erfolgt in der Regel berechnet auf 10 mm Achsabstand. Zusätzlich zu einer perkutanen Strahlentherapie wird die Brachytherapie in einer Dosierung von  $2 \times 4,8$  bis  $2 \times 7,5$  Gy mit einem Zeitabstand von mindestens einer Woche eingesetzt [1115]. Als alleinige Maßnahme wurden von der American Endocurietherapy Society eine Dosierung von  $4 \times 5$  Gy empfohlen, aber es wurden auch Einmalbestrahlungen von  $1 \times 10$  Gy eingesetzt [1119]. Im Einzelfall kann die Brachytherapie bei bronchoskopisch nachgewiesenen, frühen, invasiven oder In-situ-Karzinomen in kurativer Intention zum Einsatz kommen, wenn eine chirurgische Resektion hier nicht bevorzugt wird [1062] (Evidenzgrad 5). Als Alternative zur endoluminalen Brachytherapie für kleine Tumorumfänge stehen heute auch perkutane Präzisionsstrahlentherapiemethoden zur Verfügung.

### Empfehlungen

Bei Patienten ohne strahlentherapeutische Vorbelastung ist der Einsatz der Brachytherapie in palliativer Intention im Einzelfall bei zentral stenosierendem Tumor geeignet. Wenn keine strahlentherapeutische Vorbelastung vorliegt, sollte die Brachytherapie mit einer perkutanen Strahlentherapie kombiniert werden (Empfehlungsgrad B). Bei einem Tumor mit Stenose der zentralen Luftwege und strahlentherapeutischer Vorbelastung kann die endoluminale Brachytherapie im Einzelfall geeignet sein (Empfehlungsgrad C). Die Brachytherapie als Boost zur perkutanen Strahlentherapie in Therapiekonzepten in kurativer Situation ist umstritten und sollte nur innerhalb von Studien durchgeführt werden (Empfehlungsgrad D).

## 10 Psychoonkologische Versorgung von Patienten mit Lungenkarzinomen

Eine psychoonkologische Versorgung ist integraler Bestandteil der Behandlung von Lungenkarzinompatienten. Dazu sind psychoonkologische Fachkräfte in das jeweilige Behandlungsteam zu integrieren.

### 10.1 Grundprinzipien psychoonkologischer Versorgung

Die Psychoonkologie ist heute eine eigene Fachdisziplin, deren Aufgabe es ist, die verschiedenen psychosozialen Aspekte in Entstehung, Behandlung und Verlauf einer Krebserkrankung wissenschaftlich zu erforschen und die entsprechenden Erkenntnisse in der Versorgung und Behandlung der Patienten umzusetzen [1120–1123]. Die psychoonkologische Mitbehandlung von Tumorkranken ist über alle Behandlungssektoren hinweg, also in der Diagnostik, Behandlung und Nachsorge, ein zentraler und unverzichtbarer Bestandteil. Über entsprechende Fachgesellschaften werden in Deutschland Fort- und Weiterbildungscurricula angeboten, um die fachliche Qualifikation psychoonkologischer Tätigkeit sicherzustellen. Adressaten dieser Fortbildungen

sind Ärzte, Psychologen und Sozialpädagogen (im Folgenden: psychoonkologische Fachkräfte). Eine psychoonkologische Zusatzqualifikation ist Voraussetzung für die Anerkennung als psychoonkologische Fachkraft. Die psychoonkologische Versorgung wird interdisziplinär zwischen allen an der Behandlung beteiligten Berufsgruppen realisiert. Dies impliziert, dass eine psychoonkologische Fachkraft im jeweiligen Versorgungssetting (stationäre und ambulante Behandlung, stationäre Rehabilitation, ambulante Nachsorge) in das Behandlungsteam integriert ist und in regelmäßigem Austausch mit den medizinisch Behandelnden steht. Dieser Austausch sollte in Form von Fallbesprechungen oder Stationskonferenzen geregelt und strukturiert werden [1124–1126].

### 10.2 Psychosoziale Belastungen und Diagnostik bei Lungenkarzinompatienten

Neben unspezifischen psychosozialen Belastungen (Konfrontation mit einer lebensbedrohlichen Diagnose; häufig radikale, langwierige und nebenwirkungsreiche Behandlung mit ungewissem Ausgang und gravierenden körperlichen wie seelischen Folgen; ggf. Krankheitsprogredienz) müssen Lungenkarzinompatienten eine Reihe von krankheitsspezifischen Belastungen (ungünstige Prognose, Krankheitsprogress häufig nach kurzem Therapieintervall etc.) bewältigen. Dazu kommen schwerwiegende Symptome, z. B. Leistungseinschränkungen, Bluthusten, Atemnot, Fatigue, Schmerzen [1127–1129], durch die sich eine höhere Belastung im Vergleich zu anderen Tumorarten ergibt [1130–1132]. Gelingt den Patienten die Bewältigung dieser häufig massiven Belastungen nicht, dann kommt es unter Umständen zu gravierenden psychischen Störungen (z. B. Depressionen und/oder Angst- und Panikstörungen).

Das hohe Ausmaß psychischer Komorbidität bei Lungenkarzinompatienten ist in der Literatur gut dokumentiert: Zwischen 22–43% der untersuchten Patienten leiden unter klinischer Depression und/oder Angst [1133–1137]. In einer Studie weisen 62% der Stichprobe eine klinisch relevante psychosoziale Belastung auf [1138]. Die große Variation der Prävalenzangaben ergibt sich aus methodischen Unterschieden der Studien (verschiedene Messzeitpunkte, verschiedene Messinstrumente etc.). Eine hohe Symptombelastung erweist sich als aussagekräftiger Prädiktor für Depression [1133, 1139]. Jüngere Patienten sind psychisch stärker belastet als ältere [1140]. Es finden sich auch Hinweise, dass eine größere psychische Belastung bei Patienten mit SCLC im Vergleich zu Patienten mit NSCLC auftritt. Diese Belastung persistierte zu 50% nach Beendigung der Therapie [1133]. Ein Review [1141] kommt auf der Basis von 14 Studien zu dem Ergebnis, dass jeder vierte Lungenkarzinompatient unter klinisch relevanten psychischen Symptomen leidet, die auch nach Beendigung der Therapie anhielten. Diese psychosozialen Probleme, die die Lebensqualität erheblich beeinträchtigen und daher unbedingt behandlungsbedürftig sind, können pharmakotherapeutisch und durch psychoonkologische Interventionen effektiv behandelt werden. Als wirksam erwiesen haben sich hier auch Interventionen durch speziell ausgebildete Pflegemitarbeiter [1142–1144]. Carlsen empfiehlt den Einsatz von geeigneten Screening-Instrumenten (gebräuchlich ist z. B. die „Hospital Anxiety and Depression Scale“, HADS, Zigmond AS et al., 1983 [1145]; Herrmann C et al., 1995 [1146]).

Eine hohe Rate an organisch bedingten mentalen Störungen (Delir, Stupor, Panik-Attacken etc.) aufgrund ZNS-Metastasierung oder paraneoplastischer Syndrome erfordert zusätzlich zur psychischen auch stets eine somatische Diagnostik [1147].

### 10.3 Psychoonkologische Behandlung

Um Patienten bei der Verarbeitung der genannten belastenden Situationen und der sich daraus ergebenden psychosozialen Probleme zu unterstützen, wurden eine Reihe von psychoonkologischen Interventionen entwickelt, die sich diagnoseübergreifend als wirksam erwiesen haben. Dies wird durch Internationale Leitlinien belegt (Canada: CAPO, 1999; Australien: NHMRC, 2003; USA: NCCN; 2007). Bei Lungenkrebspatienten kommen psychoonkologische Interventionen zum Einsatz, die an Patienten mit anderen Tumorentitäten (meist gemischte Stichproben) entwickelt und erprobt wurden. Die Literaturrecherche erbrachte nur wenige Studien zu psychoonkologischen Interventionen, die ausschließlich mit Lungenkarzinompatienten durchgeführt worden sind [1148 – 1150]. Es besteht aber in der Fachwelt Konsens darüber, dass die Ergebnisse aus Interventionsstudien mit anderen Tumorstichproben im Analogie-Schluss auf die Versorgung von Lungenkarzinompatienten zu übertragen sind. Für die folgenden Empfehlungen werden daher die in den genannten Leitlinien aufgeführten Ergebnisse zugrunde gelegt.

Psychoonkologische Versorgung beinhaltet patientengerechte Information und Beratung [1151 – 1157], qualifizierte psychologische Diagnostik und Bedarfsfeststellung [1158 – 1160] sowie gezielte psychoonkologische Behandlung zur Unterstützung bei der Bewältigung der Erkrankungs- und Behandlungsfolgen [1161, 1162], insbesondere auch symptomorientierte Interventionen [1151, 1163]. Da die soziale Unterstützung im Rahmen der Krankheitsverarbeitung einen hohen Stellenwert besitzt, sollten die Angehörigen frühzeitig in die Betreuung einbezogen werden [1164, 1165].

#### Zielbereiche psychoonkologischer Interventionen sind:

- ▶ Depression, Angst, Belastungserleben [1166, 1161, 1167]
- ▶ Krankheitsverarbeitung [1161, 1167]
- ▶ Behandlungcompliance und -adherence [1168]
- ▶ gesundheitsbezogene Lebensqualität [1169]
- ▶ Therapienebenwirkungen, z. B. Übelkeit und Erbrechen [1161]
- ▶ Schmerzen [1170 – 1172]
- ▶ Fatigue [1173 – 1175]
- ▶ soziale Beziehungen, Kommunikation [1172, 1176]
- ▶ Selbstkonzept und Körperbild [1177 – 1179]
- ▶ Sexualität [1152, 1177 – 1179]
- ▶ neuropsychologische Beeinträchtigungen (Aufmerksamkeit, Gedächtnis, Konzentrationsfähigkeit) [1180]

#### Speziell bei Lungenkarzinompatienten:

- ▶ Atemnot [1181, 1182]
- ▶ Lebensqualität in der Palliativsituation [1148]

**Psychoonkologische Interventionen** umfassen mit unterschiedlicher Schwerpunktsetzung im Akutkrankenhaus und der akuten ambulanten Versorgung, in der Rehabilitationsklinik und im weiteren Verlauf der Nachsorge bzw. palliativen Versorgung folgende Maßnahmen:

- ▶ supportives Einzelgespräch [1161, 1183, 1157, 1184]
- ▶ Krisenintervention [1152]
- ▶ Patientenschulung, psychoedukative Gruppenintervention [1161, 1183, 1185 – 1188]
- ▶ Entspannungsverfahren und gelenkte Imagination [1189, 1190]
- ▶ neuropsychologisches Training [1180]
- ▶ künstlerische Therapieverfahren (Kunst-, Musik- und Tanztherapie) [1191]
- ▶ Paar- und Familiengespräch [1177, 1161, 1157]
- ▶ Anbahnung und Vermittlung der Nachsorge (NHMRC 2003)

- ▶ sozialrechtliche Beratung (NHMRC 2003)
- ▶ Sterbebegleitung [1148, 1192]

Sofern krankheitsbedingt psychische Störungen auftreten (z. B. akute Belastungsreaktionen, Anpassungsstörungen, Depression, Angst- und Panikstörungen, posttraumatische Belastungsreaktionen), sollten psychoonkologisch-psychotherapeutische Interventionen von Ärzten oder Psychologen durchgeführt werden, die über eine psychoonkologische Zusatzausbildung und darüber hinaus über eine psychotherapeutische Weiterbildung verfügen.

#### Empfehlungen

- ▶ Psychoonkologische Behandlungsmaßnahmen sind in das Gesamtkonzept der onkologischen Therapie zu integrieren, um physische sowie psychosoziale Krankheits- und Behandlungsfolgen zu reduzieren, die Krankheitsverarbeitung zu erleichtern, die Lebensqualität sowie die Behandlungcompliance zu verbessern. Angehörige sollten einbezogen werden (Empfehlungsgrad D).
- ▶ Alle Patienten und deren Angehörige sollten von ärztlicher Seite frühzeitig über Möglichkeiten psychoonkologischer Hilfestellungen informiert werden (Empfehlungsgrad D).

### 10.4 Bedarfsfeststellung

Vor dem Hintergrund der unter Punkt 10.2 genannten Daten kann von einem hohen Bedarf an psychoonkologischer Unterstützung bei Lungenkarzinompatienten ausgegangen werden. Die Mannigfaltigkeit und Komplexität der individuellen Reaktionen auf die Tumorerkrankung in unterschiedlichen Krankheits- und Behandlungsphasen erfordert, dass der psychosoziale Behandlungsbedarf von Fall zu Fall festgestellt wird und eine psychoonkologische Fachkraft bei Bedarf hinzugezogen wird. Nur so kann auf die unterschiedlichen Problemlagen und Belastungen adäquat eingegangen werden. Grundsätzlich sollten alle Lungenkarzinompatienten auf eigenen Wunsch, nach dem klinischen Urteil des medizinischen Behandlungsteams oder der psychoonkologischen Fachkraft Zugang zu psychoonkologischen Leistungen haben. Routinemäßig eingesetzte Screening-Instrumente, z. B. Psychoonkologische Basisdokumentation (Po-BADO: [1193]), die Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS: [1145, 1146]), der Fragebogen zur Belastung von Krebskranken (FBK-R23: [1194]), der Hornheider Fragebogen [1195] oder das Distress-Thermometer [1196] liefern Anhaltspunkte für einen Betreuungsbedarf (Übersicht bei: [1197]). Bei Patienten mit erhöhten Schwellenwerten ist eine diagnostische Abklärung durch eine psychoonkologische Fachkraft erforderlich.

#### Empfehlungen

Psychoonkologische Interventionen sind am individuellen Bedarf der Patienten auszurichten und sollten frühestmöglich angeboten werden. Zur Bedarfsfeststellung sollten neben dem klinischen Urteil validierte Screening-Instrumente eingesetzt werden. Bei überschwelligen Belastungswerten sollte eine weitere diagnostische Abklärung und gegebenenfalls Behandlung durch eine psychoonkologische Fachkraft erfolgen (Empfehlungsgrad D).

### 10.5 Kontinuierliche psychoonkologische Versorgung

Eine wirkungsvolle psychoonkologische Versorgung beschränkt sich nicht auf die Situation der Akutbehandlung. Erfahrungsgemäß benötigen Lungenkarzinompatienten auch in der stationären Rehabilitation und in der ambulanten Nachsorge Unterstützung bei der Bewältigung der Erkrankung und der damit einhergehenden psychosozialen Belastungen. Entsprechende Angebote in Rehabilitationseinrichtungen und im ambulanten Bereich müssen daher vorhanden sein. Besonders Selbsthilfeangebote können ergänzend zu professionellen Hilfen zu einer psychischen Stabilisierung beitragen.

#### Empfehlung

Um eine kontinuierliche psychoonkologische Betreuung nach der stationären Behandlung zu gewährleisten, sind die Patienten über weiterführende ambulante und nachsorgende Angebote (wie Psychosoziale Krebsberatungsstellen, Selbsthilfegruppen, niedergelassene Psychotherapeuten, Sozialdienste etc.) zu informieren. Eine enge Verzahnung der stationären und ambulanten psychoonkologischen Leistungsanbieter ist anzustreben (Empfehlungsgrad D).

### 10.6 Regelmäßige Erfassung der Lebensqualität im Krankheitsverlauf

Es hat sich als hilfreich erwiesen, neben den klassischen Parametern für die Beurteilung und Planung der Diagnostik und Therapiemaßnahmen auch Informationen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („health-related quality of life“) einzubeziehen. So können Probleme frühzeitig identifiziert sowie Symptomveränderungen und Therapiereaktionen rechtzeitig erkannt werden. Außerdem wird durch die regelmäßige Erfassung der Lebensqualität die Kommunikation und das Vertrauensverhältnis zwischen Arzt, Patient und Angehörigen gefördert [1198]. Die Selbstbeurteilung durch den Patienten ist der Fremdbeurteilung durch den Arzt vorzuziehen, es gibt Hinweise, dass Ärzte dazu neigen, die Schwere der Symptome zu unterschätzen. Für die Messung der Lebensqualität sollten strukturierte, aber auch praktikable und in der Routine einsetzbare Selbstbeurteilungsinstrumente verwendet werden. Übliche Messinstrumente erheben Daten zu Dimensionen wie körperliche Verfassung, psychisches Befinden, kognitive Leistungsfähigkeit, soziale Beziehungen und Funktionsfähigkeit im Alltag sowie zu einer Reihe von Symptomen wie Fatigue, Schmerzen etc.

In deutscher Übersetzung liegen eine Reihe von Fragebogen vor (Auswahl):

- ▶ EORTC QLQ-C30 – Kernfragebogen zur Erfassung gesundheitsbezogener Lebensqualität von der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (30 Fragen)
- ▶ FACT – Skalen – Functional Assessment of Cancer Therapy (32 Fragen)
- ▶ FLIC – Functional Living Index Cancer (22 Fragen)
- ▶ SF-36 Health Survey (36 Fragen)

Neben diesen allgemeineren Instrumenten zur Erfassung von Lebensqualität stehen auch Fragebogen zur speziellen Situation beim Bronchialkarzinom zur Verfügung, die zusätzlich eingesetzt werden können (z. B. Lung Modul in Ergänzung zum EORTC QLQ C30; Lung Cancer Symptom Scale LCSS).

Die Verfahren sind in aufwendigen Studien hinsichtlich ihrer Messgüte (Reliabilität, Validität und Sensitivität) überprüft worden [1199, 1200]. Kontrollierte Studien zum Einsatz in der Routine der praktischen Patientenversorgung liegen vor [1198, 1201,

1202]. Es sollte von Fall zu Fall entschieden werden, welches Instrument für ein bestimmtes Setting geeignet ist und einem Patienten zugemutet werden kann.

#### Empfehlung

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten sollte regelmäßig im Krankheitsverlauf durch den behandelnden Arzt beurteilt werden. Hierbei können, soweit die Krankheits-situation der Patienten es zulässt, geeignete standardisierte Fragebogen eingesetzt werden, welche die Lebensqualität im Selbsturteil des Patienten abbilden (Empfehlungsgrad D).

## 11 Supportive Behandlung beim Lungenkarzinom

### 11.1 Definition supportive Behandlung

Die supportive Behandlung beinhaltet, unabhängig vom Krankheitsstadium, nicht-Tumor-gerichtete unterstützende und begleitende therapeutische Maßnahmen, deren Ziel es ist, Therapie-bedingte Nebenwirkungen und tumorbedingte Symptome zu verhindern oder zu bessern. Dies schließt auch die Behandlung von psychosozialen und spirituellen Problemen ein, die durch die Tumorerkrankung selbst oder die Therapie hervorgerufen werden.

### 11.2 Antiemetische Prophylaxe und Therapie

Die wirksamste antiemetische Maßnahme ist eine antiemetische Prophylaxe bei Patienten mit potenziell emetogener Therapie. Für den Einsatz von Antiemetika bzw. zur Verhütung von Chemotherapie- und Radiotherapie-induziertem Erbrechen gibt es zwei aktuelle Leitlinien [1203, 1204], deren Empfehlungen für durch Chemotherapie hervorgerufene Übelkeit und Erbrechen überwiegend eine hohe Evidenz aufweisen (Evidenztab. 11.2.1). Dagegen ist die Datenlage hinsichtlich durch Strahlentherapie induzierten Erbrechens deutlich schlechter. Übereinstimmend orientiert sich die antiemetische Prophylaxe in beiden Leitlinien hauptsächlich am emetogenen Potenzial der Tumorthherapie.

#### 11.2.1 Chemotherapie

Ziel der antiemetischen Prophylaxe ist es, sowohl akute als auch verzögerte Chemotherapie-induzierte Übelkeit und Erbrechen zu verhüten. Das wichtigste Kriterium für die Auswahl der antiemetischen Prophylaxe ist das emetogene Potenzial der Chemotherapie (▶ Tab. 22). Daneben gibt es patientenbezogene Risikofaktoren für Übelkeit und Erbrechen, wie z. B. weibliches Geschlecht und frühere Erfahrungen mit Übelkeit/Erbrechen, die ebenfalls berücksichtigt werden sollten.

#### Empfehlungen

Es wird empfohlen, bei niedrig, moderat und hoch emetogener Chemotherapie eine medikamentöse antiemetische Prophylaxe zu verwenden, die sich am emetogenen Potenzial der eingesetzten Chemotherapie orientiert und das Risikoprofil des Patienten berücksichtigt (Empfehlungsgrad A). Lediglich bei Zytostatika mit minimalem emetogenen Risiko, d. h. unter 10%, wird keine routinemäßige antiemetische Prophylaxe empfohlen (Empfehlungsgrad D).

**Tab. 22** Emetogenes Risiko intravenöser Zytostatika, die beim Lungenkarzinom verwendet werden [1203].

hohes Risiko (Erbrechen ohne antiemetische Prophylaxe > 90 %)	– Cisplatin
moderates Risiko (Erbrechen ohne antiemetische Prophylaxe 30 – 90 %)	– Carboplatin – Cyclophosphamid – Doxorubicin – Epirubicin – Ifosfamid – Irinotecan – Paclitaxel
geringes Risiko (Erbrechen ohne antiemetische Prophylaxe 10 – 30 %)	– Docetaxel – Etoposid – Gemcitabin – Pemetrexed – Topotecan
minimales Risiko (Erbrechen ohne antiemetische Prophylaxe < 10 %)	– Bevacizumab – Vincristin – Vinorelbin

**Tab. 23** Prophylaktische antiemetische Therapie bei Chemotherapie nach ASCO und MASCC Leitlinien entsprechend dem emetogenen Risiko ohne Antiemetikagabe [1203, 1204].

emetogenes Risiko der Chemotherapie	antiemetische prophylaktische Therapie
hoch (> 90 %)	5-HT <sub>3</sub> -Rezeptorantagonist an Tag 1* Dexamethason an Tag 1 – 3 <sup>§</sup> Aprepitant an Tag 1 – 3
moderat (30 – 90 %)	5-HT <sub>3</sub> -Rezeptorantagonist an Tag 1* Dexamethason an Tag 1 (plus Aprepitant an Tag 1 – 3 bei Kombination von Anthrazyklin/Cyclophosphamid und Risikofaktoren)
niedrig (10 – 30 %)	Dexamethason an Tag 1
minimal (< 10 %)	keine routinemäßige antiemetische Prophylaxe

\*5-HT<sub>3</sub>-Rezeptorantagonisten sind bei äquivalenten Dosierungen gleich effektiv und sicher. <sup>§</sup>5-HT<sub>3</sub>-Rezeptorantagonisten (in Kombination mit Dexamethason) bringen keinen zusätzlichen Nutzen gegen verzögerte Übelkeit/Erbrechen [1205].

Eine Indikation für Metoclopramid besteht nur noch bei Patienten, die trotz adäquater Prophylaxe Chemotherapie-assoziierte Übelkeit oder Erbrechen haben.

### 11.2.2 Strahlentherapie

Die Datenlage für Empfehlungen hinsichtlich der antiemetischen Therapie/Prophylaxe während einer Strahlentherapie ist spärlich [770] (Evidenztab. 11.2.2). In der Regel kann die alleinige lokale Strahlentherapie für das Lungenkarzinom als minimal emetogen eingeschätzt werden und erfordert keine prophylaktische Antiemese. Die Ganzhirnbestrahlung ist ebenfalls mit einem minimalen Emesisrisiko verbunden. Die kraniospinale Bestrahlung ist, ebenso wie eine Bestrahlung im unteren Thoraxbereich, nach den aktuellen Leitlinien der MASCC und der ASCO mit einem niedrigen Risiko für Erbrechen verbunden [1203, 1204]. Nach den ASCO-Leitlinien wird prophylaktisch vor jeder Bestrahlung mit niedrigem Risiko die Gabe eines 5-Hydroxytryptamin-3-(5-HT<sub>3</sub>)-Rezeptorantagonisten empfohlen, nach den MASCC-Leitlinien ist sowohl die prophylaktische Gabe als auch die Gabe erst bei Auftreten von Übelkeit/Erbrechen, im Sinne einer „Rescue-Therapie“, möglich.

### Empfehlungen

- ▶ Bei alleiniger lokaler Strahlentherapie eines Lungenkarzinoms wird keine routinemäßige antiemetische Prophylaxe empfohlen (Empfehlungsgrad C).
- ▶ Bei Strahlentherapie mit niedrigem Emesisrisiko (kraniospinale Achse, Einbeziehung des unteren Thorax) kann eine Prophylaxe während der gesamten Behandlung oder eine Medikation mit einem 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptorantagonisten erst bei Auftreten von Erbrechen gegeben werden (Empfehlungsgrad B).
- ▶ Im Rahmen einer Radiochemotherapie sollte sich die antiemetische Prophylaxe nach dem emetogenen Potenzial der eingesetzten Zytostatika richten (Empfehlungsgrad D).

### 11.3 Anämiebehandlung

Bei Tumor- oder Chemotherapie-induzierter Anämie reduzieren nach einer Metaanalyse rekombinante humane Erythropoetine (Epoetin, Darbepoetin) das Risiko für Erythrozytentransfusionen signifikant (RR = 0,64, 95 % CI = 0,60 – 0,68) [1206] (Evidenzgrad 1a). Die Behandlung mit Epoetin oder Darbepoetin erhöht jedoch das Risiko für thromboembolische Ereignisse signifikant (RR = 1,67, 95 % CI = 1,35 – 3,84). Es besteht eine zunehmende Unsicherheit, wie Erythropoetine das Überleben beeinflussen (HR = 1,08, 95 % CI = 0,99 – 1,18) [1206, 1207].

Bei Patienten mit Lungenkarzinom ergab sich in älteren Studien, in denen Erythropoetin während der zytostatischen Behandlung eingesetzt wurde, kein Einfluss auf die Überlebenszeit [1208, 1209]. Dagegen wurde in einer kürzlich publizierten und vorzeitig abgebrochenen Studie mit Epoetin alpha bei Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit nicht-Chemotherapie-assoziiertes Tumoranämie ein signifikant kürzeres medianes Überleben in der Epoetingruppe im Vergleich zu Placebo gefunden (HR 1,84, 95 % CI 1,01 – 3,35; p = 0,04), wobei der Ziel-Hämoglobinwert in dieser Studie zwischen 12 und 14 g/dl lag [1207].

Auch hinsichtlich eines Einflusses der Erythropoetingabe auf die Lebensqualität bei Patienten mit Lungenkarzinom sind die Daten nicht homogen. Es gibt Studien, welche eine Verbesserung einiger Lebensqualitätsparameter zeigten, und eine Studie, in der kein Unterschied zwischen Placebo und Epoetin gefunden wurde [1209, 1210, 1206] (Evidenzgrad 1b).

### Empfehlungen

- ▶ Erythropoetin kann bei anämischen Patienten mit Lungenkarzinomen zur Minderung der Notwendigkeit für Transfusionen während der Chemotherapie gegeben werden (Empfehlungsgrad B).
- ▶ Ein Ziel-Hb von 12 g/dl sollte nicht überschritten werden (Empfehlungsgrad A).
- ▶ Besondere Vorsicht ist geboten bei Patienten mit hohem thromboembolischem Risiko.
- ▶ Beim Einsatz von Erythropoetinen zur Anämiebehandlung unter Chemotherapie bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom sollte darauf hingewiesen werden, dass ein negativer Einfluss auf die Überlebenszeit nicht ausgeschlossen werden kann (Empfehlungsgrad B).
- ▶ Zurzeit wird, außerhalb von Studien, von Erythropoetin zur Behandlung von Tumoranämie bei Patienten mit nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen, welche keine Chemotherapie erhalten, abgeraten (Empfehlungsgrad B).

Die aktuellen EORTC-Leitlinien empfehlen beim Einsatz von Erythropoetin bei anämischen Tumorpatienten, dass nur bis zu einem Ziel-Hämoglobinwert von 12 (bis maximal 13 g/dl) behandelt wird [1211].

Bei älteren Patienten mit Lungenkarzinom unter Chemotherapie besteht eine Korrelation zwischen dem Grad der Anämie und kognitiven bzw. funktionellen Fähigkeiten. Erythropoetin hat in dieser Patientengruppe möglicherweise einen günstigen Einfluss während einer Chemotherapie durch eine Erhöhung der Hämoglobinwerte [1212] (Evidenzgrad 4) (Evidenzt. 11.3).

#### 11.4 Behandlung mit Wachstumsfaktoren der Granulopoese

Mit einer prophylaktischen Gabe von G-CSF (Filgrastim, Lenograstim oder Pegfilgrastim) lässt sich beim kleinzelligen Lungenkarzinom die Rate an febrilen Neutropenien und Infektionen unter Chemotherapie reduzieren (Evidenzgrad 1a) [1213, 1214]. Auch die infektionsassoziierte Mortalität kann mit granulopoetischen Wachstumsfaktoren gesenkt werden, doch wurde bisher kein signifikanter Einfluss auf das Gesamtüberleben gefunden [1213]. Neben der Chemotherapie sind bei der Einschätzung des Risikos für eine febrile Neutropenie patientenbezogene Faktoren wie z. B. das Alter, der Allgemeinzustand, Komorbiditäten u. a. bedeutsam [1214].

Falls nicht spezielle Risiken vorliegen (beispielsweise zytostatische Vortherapien), ist bei den meisten Standardchemotherapien, welche bei Patienten mit nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen eingesetzt werden, das Risiko für eine febrile Neutropenie unter 20% [1213]. Zu den Chemotherapieregimen mit einem über 20%igen Risiko gehören z. B. ACE, ICE und Topotecan [1213, 1214].

Eine sekundäre Prophylaxe wird bei Patienten empfohlen, die im vorhergehenden Zyklus ohne Wachstumsfaktorgabe eine neutropenische Komplikation erlitten haben und bei denen eine Dosisreduktion der Chemotherapie den Therapieeffekt mindern würde [941] (Evidenzt. 11.4).

#### Empfehlungen

- ▶ Die Primärprophylaxe mit einem granulopoetischen Wachstumsfaktor während der Chemotherapie wird bei Patienten mit einem über 20%igen Risiko für eine febrile Neutropenie empfohlen, bzw. bei Patienten mit einem niedrigeren Risiko von 10 bis 20% unter Berücksichtigung von patientenbezogenen Risikofaktoren (Empfehlungsgrad A).
- ▶ Granulopoetische Wachstumsfaktoren sollten nicht routinemäßig bei Patienten mit afebriler Neutropenie oder therapeutisch zusätzlich zur Antibiose bei Patienten mit febriler Neutropenie gegeben werden. Sie sind jedoch zu erwägen bei Patienten mit Fieber und Neutropenie, wenn ein hohes Risiko für infektionsassoziierte Komplikationen besteht, wie z. B. Alter über 65 Jahre, Pneumonie oder Sepsis (Empfehlungsgrad C).
- ▶ Während einer Radiochemotherapie wird keine prophylaktische Gabe von G-CSF empfohlen (Empfehlungsgrad D).

#### 11.5 Antibiotikaprophylaxe unter Chemotherapie

Eine antibiotische Prophylaxe kann das Risiko febriler Neutropenien im 1. Behandlungszyklus bei Patienten mit Lungenkarzinomen signifikant vermindern (Evidenzgrad 1b) [1215, 882]. In einer prospektiven, placebokontrollierten Studie mit einem Anteil von 25% Patienten mit Lungenkarzinom wurde mit Levofloxacin

im 1. Chemotherapiezyklus die Rate febriler Neutropenien signifikant gesenkt (3,5 vs. 7,9%,  $p < 0,001$ ) [1215]. In einer multivariaten Analyse hatten in dieser Studie, nach Patienten mit Hodenkarzinomen, Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im 1. Chemotherapiezyklus mit 9,1% das höchste Risiko für eine febrile Neutropenie [1215]. Sie profitierten sowohl im 1. als auch den folgenden Therapiezyklen am meisten von der Antibiotikaprophylaxe.

Der Effekt einer Antibiotikaprophylaxe ist umso geringer ausgeprägt, je weniger intensiv die Chemotherapie ist. Bei einem breiten prophylaktischen Antibiotikaeinsatz ist das Risiko für Resistenzentwicklungen zu berücksichtigen und gegen den klinischen Nutzen abzuwägen.

Bei intensiveren Chemotherapien verringert die Kombination aus G-CSF und prophylaktischer Antibiose die Rate febriler Neutropenien im 1. Chemotherapiezyklus stärker als die Antibiose alleine [1216]. Ob diese Kombination gegenüber einer primären Prophylaxe mit G-CSF einen zusätzlichen Nutzen bringt, ist unklar (Evidenzt. 11.5).

#### Empfehlungen

- ▶ Im 1. Zyklus der Chemotherapie kann zur Reduktion des Risikos für eine febrile Neutropenie eine antibiotische Prophylaxe gegeben werden (Empfehlungsgrad B).
- ▶ Vor- und Nachteile einer prophylaktischen Antibiotikagabe sollten sorgfältig gegeneinander abgewogen werden.

#### 11.6 Mukositisprophylaxe und -therapie

Daten zur Mukositisprophylaxe und -therapie unter Strahlentherapie sind beim Lungenkarzinom spärlich. Es existieren Leitlinien der MASCC aus 2006, welche Patienten mit Lungenkarzinom einschließen. Eine sicher wirksame, evidenzbasierte Prophylaxe der Mukositis beim Lungenkarzinom ist derzeit nicht bekannt. Die Daten zu Amifostin sind widersprüchlich.

Bei Auftreten einer Mukositis ist eine adäquate symptomatische Therapie, insbesondere die analgetische Therapie und die Sicherstellung der Ernährung vorrangig. Bei Superinfektion ist eine entsprechende antiinfektive Therapie erforderlich.

#### Empfehlung

Derzeit kann keine Empfehlung zur medikamentösen Mukositisprophylaxe bei Patienten mit Lungenkarzinom gegeben werden (Empfehlungsgrad D).

#### 11.7 Prophylaxe und Behandlung von Nebenwirkungen der Strahlentherapie an Haut und Lunge

##### 11.7.1 Haut

Die Intensität der Hautreaktion wird bestimmt durch die Dosisbelastung an der Haut. Diese kann in vielen Fällen durch hochenergetische Photonen und eine Mehrfeldertechnik auf unter 10–30% der Tumordosis minimiert werden. Das Erythemrisiko ist abhängig von verschiedenen Parametern:

- ▶ Lokalisation: Erythemgefährdete Bereiche sind insbesondere der vordere HNO-Bereich, die Ellenbeugen und Kniekehlen, Leisten und Axillen. Bauch, Thoraxwand und Mammae gelten als mäßig erythemgefährdet. Hände sind nicht sensibel.
- ▶ Dosierung und Fraktionierung (Einzel-, Gesamtdosis, Fraktionierungsintervall)
- ▶ simultane Chemotherapie: verstärkte Reaktionen nach Taxol, Adriamycin, Gemcitabin u. a.

- ▶ erhöhte Hautdosis durch Nutzung von Keilfiltern, Maskenmaterial, Bolusmaterial
- ▶ exogene Reize (z. B. Druck, Reibung, Wärme, Eis, Sonneneinstrahlung)
- ▶ Patientenbesonderheiten (Adipositas, Hautfalten usw.)
- ▶ sensibilisierende Substanzen (Johanniskraut u. a.)
- ▶ genetische Prädisposition

Eine effektive Prophylaxe der akuten Hautreaktion ist nicht bekannt. Während der Strahlentherapie sollten zusätzliche Reize (Spray, Wärme/Kälte, Reibung usw.) vermieden werden. Das früher empfohlene Waschverbot gilt heute als überholt. Pudern der Haut hat keine prophylaktische Wirkung und zeigt keinen Vorteil gegenüber einer Pflege mit Creme oder Lotionen, unabhängig von der Substanz. Eine Vielzahl von Substanzen, Cremes, Lotionen usw. wurde mit dem Ziel der Minimierung der akuten Hautreaktion getestet. Es konnte in keiner Studie ein Vorteil für eine bestimmte Pflege oder Substanz nachgewiesen werden.

Die Therapie von Grad-3-Toxizitäten beinhaltet die symptomatische Therapie sowie die Prophylaxe und Therapie einer Superinfektion. Auch hier konnte kein Vorteil für eine bestimmte Substanz nachgewiesen werden. Bei Epitheliolysen haben sich Alginateverbände bewährt, bei superfizierten Epitheliolysen können Silber-Kohle-Verbände verwendet werden.

#### Empfehlung

Während der Strahlentherapie sollten zusätzliche intensive physikalische Reizungen der Haut vermieden werden (Empfehlungsgrad D).

#### 11.7.2 Lunge

Eine Pneumonitis ist dosislimitierend. Eine Prophylaxe der Pneumonitis erfolgt derzeit durch eine subtile Bestrahlungsplanung mit Einhaltung der Toleranzdosen der Lungen. Eine effektive medikamentöse Prophylaxe ist derzeit nicht bekannt. Die Therapie der Pneumonitis beinhaltet die Gabe von initial 50 mg Prednisolon pro Tag. Die Dosisreduktion sollte vorsichtig erfolgen. Die Therapie sollte über 4–8 Wochen weitergeführt werden, um einen Rebound-Effekt zu vermeiden. Eine prophylaktische Antibiotikabehandlung wird nicht empfohlen, sie kann in Einzelfällen bei Risikofaktoren hilfreich sein.

### 11.8 Störungen des Elektrolythaushalts

#### 11.8.1 Hyponatriämie

Das paraneoplastische Syndrom der inadäquaten Sekretion von antidiuretischem Hormon (SIADH) ist definiert durch folgende Symptome: a) Hyponatriämie, b) Hypoosmolalität des Plasma, c) keine Diuretikaaufnahme, d) kein extrazelluläres Volumendefizit, e) Urinosmolalität größer als Plasmaosmolalität, f) normale Nierenfunktion, g) normale Nebennierenfunktion, h) Euthyreose [1381]. Es tritt gehäuft beim kleinzelligen (klinisch manifest in ca. 4%, biochemisch in ca. 10–15%) und selten beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (0,7% biochemisch manifest) auf, kann aber auch bei anderen malignen und nicht-malignen Erkrankungen (z. B. Niereninsuffizienz, nephrotisches Syndrom, Herzinsuffizienz, Leberzirrhose, Hyperthyreose, Hyperglykämie etc.) vorkommen oder medikamentös bedingt sein (z. B. durch Zytostatika, Diuretika, Antidepressiva, Benzodiazepine und Neuroleptika). Das führende Symptom, die Hyponatriämie, kann gelegentlich akut lebensbedrohlich sein. In solchen Notfallsituationen kann das Infundieren hypertoner Kochsalzlösung sinnvoll sein. Für eine langfristige Kontrolle entscheidend ist aber eine wirksame

antineoplastische Therapie (Chemotherapie oder/und Bestrahlung bzw. Operation), evtl. verbunden mit einer restriktiven Flüssigkeitszufuhr, denn nur sie führt zum Sistieren des SIADH und somit auch der Hyponatriämie (Evidenzgrad 2b).

Diesbezüglich gibt es aber bisher keine prospektiv randomisiert erhobenen Daten beim Lungenkarzinom.

#### Empfehlungen

- ▶ Zur ursächlichen Behandlung eines SIADH im Rahmen eines Lungenkarzinoms wird die rasche Durchführung der entsprechenden antineoplastischen Therapie (Chemotherapie, Strahlentherapie bzw. Operation) empfohlen (Empfehlungsgrad B).
- ▶ Zur initialen symptomatischen Therapie wird eine restriktive Flüssigkeitszufuhr und eine vorsichtige Kochsalzsubstitution empfohlen (Empfehlungsgrad D).

#### 11.8.2 Hyperkalzämie

Die Hyperkalzämie gehört zu den häufigsten lebensbedrohlichen, metabolischen Komplikationen von Tumorerkrankungen einschließlich der Lungenkarzinome. Patienten mit und ohne Knochenmetastasen können eine Hyperkalzämie entwickeln. Aminobisphosphonate sind die wirksamsten Medikamente gegen die Tumorhyperkalzämie. Daneben beinhaltet die Behandlung, abhängig vom Ausmaß der Hyperkalzämie, vor allem die Gabe von Flüssigkeit (physiologische Natriumchloridlösung), Kortikosteroiden und gegebenenfalls Schleifendiuretika.

In einer prospektiv randomisierten Studie bei 773 Patienten, von denen annähernd 50% ein nicht-kleinzelliges und 8% ein kleinzelliges Lungenkarzinom hatten, reduzierte Zoledronat die Rate an Skelettkomplikationen, einschließlich Hyperkalzämie signifikant, verglichen mit Placebo (Evidenzgrad 1b) [780]. Mit Zoledronat wurde in einer weiteren Studie ein signifikant höherer Anteil von Patienten mit Tumorhyperkalzämie nach 10 Tagen normokalzämisch als mit Pamidronat, 88,4% mit 4 mg Zoledronat vs. 69,7% mit 90 mg Pamidronat ( $p = 0,002$ ) (Evidenzgrad 1b) [1217] (Evidenztab. 11.8.2).

Zum prophylaktischen Einsatz von Bisphosphonaten bei Skelettmastasen siehe Kapitel 7.5.6.7.

#### Empfehlung

Bei Patienten mit Lungenkarzinom und einer Hyperkalzämie sind, neben einer ausreichenden Flüssigkeitszufuhr, Aminobisphosphonate die Behandlungsform der ersten Wahl (Empfehlungsgrad A).

#### 11.9 Komplementärmedizin

Umfragen unter Patienten in Deutschland legen nahe, dass bis zu 80% aller Krebskranken zu irgendeinem Zeitpunkt ihres Krankheitsverlaufs sogenannte „komplementärmedizinische“ Verfahren anwenden. Die Vielfalt dieser Verfahren ist groß und reicht von pflanzlichen Präparaten über biotechnologische Methoden bis zu spirituellen Praktiken [1218].

Nach einer Definition von Cassileth et al. ist eine „komplementärmedizinische“ Behandlung dadurch gekennzeichnet, dass die Verfahren zeitgleich zur konventionellen Therapie angewendet werden mit dem Ziel, Symptome besser zu kontrollieren, Beschwerden zu mindern und Lebensqualität zu verbessern [1219]. Viele dieser Behandlungen sind allerdings dadurch gekennzeichnet, dass ihre behauptete klinische Wirksamkeit nicht oder noch nicht ausreichend belegt und die Sicherheit vielfach nicht geprüft ist [1220].

### 11.9.1 Krankheitsauseinandersetzung

Die Beschäftigung mit „Komplementärmedizin“ ist für Betroffene immer auch Teil ihrer Auseinandersetzung mit der Erkrankung. Es geht hierbei um Perspektiven, die Hoffnung geben bei Gefühlen der Unsicherheit, Angst und Verzweiflung, und den Wunsch, „nichts zu versäumen“ oder aktiv zur Behandlung beizutragen [1221].

Allerdings entspricht nicht jeder Wunsch nach „Komplementärmedizin“ einem wirklich inneren Bedürfnis des Patienten. Manche Betroffene werden von außen, etwa durch wohlgemeinte Ratschläge von Freunden und Verwandten, dazu gedrängt oder durch eine reißerische Berichterstattung der Medien oder naive und unseriöse Versprechungen medizinischer Außenseiter verleitet.

### 11.9.2 Ärztliche Beratung

Die Beratung zu „komplementärmedizinischen“ Behandlungen sollte durch onkologisch erfahrene Fachleute durchgeführt werden und hat als wichtige Ziele:

- ▶ das therapeutische Bündnis zwischen Betroffenen und Behandlern zu stärken
- ▶ Betroffene vor Schäden zu schützen, die aus nicht qualifizierter Anwendung „komplementärmedizinischer“ Behandlungen resultieren können
- ▶ Unterstützung bei der Krankheitsverarbeitung zu leisten
- ▶ Initiativen der Betroffenen bezüglich einer gesundheitsbezogenen, aktiven und individuellen Rolle im Behandlungskonzept zu fördern [1222]

Die fachkundige Beratung vermittelt zwischen Bedürfnissen und Interessen der Betroffenen, wissenschaftlichen Daten, Aspekten des Verbraucherschutzes und einem verantwortungsvollen Umgang mit begrenzten Ressourcen im Gesundheitswesen. Kompetenz im kommunikativen Umgang mit dem Thema bedeutet, das Anliegen und Erleben der Patienten zu verstehen sowie Authentizität und Integrität des ärztlichen Handelns verständlich zu machen [1223, 1224]. Eine schroff ablehnende Haltung gegenüber der Anwendung „komplementärmedizinischer“ Verfahren kann Vertrauen in die Patienten-Arzt-Beziehung mindern, die Compliance verschlechtern und bis zum Therapieabbruch führen [1225–1227].

### 11.9.3 Medikamentöse Verfahren

Neben Änderungen der Ernährung und der Einnahme verschiedenster Nahrungsergänzungsmittel zählen pflanzliche Präparate (z. B. Mistelextrakte) und solche aus Tierorganen (z. B. Thymusextrakte) oder Mischpräparate (z. B. Enzympräparate) zu den am weitesten verbreiteten „komplementärmedizinischen“ Verfahren in Deutschland. Zu keinem dieser Verfahren reichen die Ergebnisse klinischer Studien aus, um eindeutige Empfehlungen für die onkologische Praxis zu geben [1220, 1223, 1228].

Bei einigen pflanzlichen Präparaten (z. B. Johanniskrautextrakte) können durch Induktion oder Inhibition gastrointestinaler und/oder hepatischer Enzyme Wechselwirkungen mit konventionellen Medikamenten auftreten [1229].

Aufgrund der teils widersprüchlichen, teils unklaren Datenlage sollten Stoffe mit antioxidativen Wirkungen, wie z. B. Selen, Vitamin C,  $\beta$ -Karotin oder Vitamin E, nicht in höheren Dosierungen zeitgleich zur Radio- und/oder Chemotherapie gegeben werden [1230–1233].

### 11.9.4 Ernährung

Durch eine wissenschaftlich fundierte Ernährungsberatung, die sich individuell an den Beschwerden und Bedürfnissen der Betroffenen orientiert, krankheits- oder therapiebedingte Defizite an Nährstoffen berücksichtigt und gegebenenfalls ernährungstherapeutisch tätig wird, kann die Hoffnung der Betroffenen, mit diätetischen Maßnahmen positiv auf den Krankheitsverlauf einzuwirken, auf gesicherte Empfehlungen und Maßnahmen gerichtet und so die Anwendung unausgewogener Krebsdiäten und Einnahme nicht erforderlicher Nahrungsergänzungsmittel vermieden werden [1234–1236].

### 11.9.5 Entspannungs- und Achtsamkeitsverfahren

Der fachkundige Einsatz von Entspannungs- und Achtsamkeitsverfahren wie auch von körperbezogenen Verfahren einschließlich Akupunktur und Akupressur kann erkrankungs- oder therapiebedingte Beschwerden und Belastungen mindern und helfen, dass der Umgang mit der Erkrankung erleichtert wird [1237].

Übersichtsarbeiten [1238–1241] und klinische Studien [1242–1250] bei Menschen mit unterschiedlichen Krebserkrankungen legen nahe, dass Verfahren wie Imagination, Meditation, progressive Muskelrelaxation und Hypnose zur Minderung von Angst, Niedergeschlagenheit Erschöpfung und Schmerzen beitragen.

Auch die Ergebnisse klinischer Studien zur Anwendung von Akupunktur- und Akupressurverfahren bei Menschen mit unterschiedlichen Krebserkrankungen weisen daraufhin, dass durch diese Verfahren die konventionelle Behandlung therapiebedingter Übelkeit und Erbrechen und die Schmerztherapie hilfreich ergänzt werden kann [1251–1255].

### Empfehlungen

- ▶ Betroffene, die an Lungenkrebs erkrankt sind oder waren, sollten aktiv nach der Inanspruchnahme „komplementärmedizinischer“ Medikamente und Verfahren gefragt werden. Sie sollten die Möglichkeit bekommen, in einem offenen und an ihren Bedürfnissen orientierten Gespräch verlässliche Informationen und fachkundig Rat zu diesem Thema zu erhalten (Empfehlungsgrad B).
- ▶ Der Einsatz von Substanzen, bei denen eine behauptete Wirksamkeit auf das Überleben, das Tumoransprechen oder die Lebensqualität und damit verbundene Faktoren nicht durch aussagekräftige Studien nachgewiesen ist, wird außerhalb klinischer Studien nicht empfohlen (Empfehlungsgrad D)
- ▶ Bei der Einnahme pflanzlicher Präparate sollte geklärt werden, ob pharmakodynamische oder pharmakokinetische Interaktionen mit gleichzeitig eingesetzten konventionellen Medikamenten oder Diagnostika möglich sind (Empfehlungsgrad A).
- ▶ Während Chemo- oder Strahlentherapie sollten antioxidativ wirkende Nahrungsergänzungsmittel nicht in Dosierungen gegeben werden, welche die von Fachgesellschaften in Deutschland, Österreich und der Schweiz angegebenen Referenzwerte für den täglichen Bedarf übersteigen (Empfehlungsgrad B).
- ▶ Betroffenen, die an Lungenkrebs erkrankt sind oder waren, sollte eine fachkundige, der Krankheitssituation, der aktuellen Therapie und den Bedürfnissen angepasste Ernährungsberatung angeboten werden (Empfehlungsgrad B).
- ▶ Wenn immer möglich, sollte auch der Einsatz nicht-medikamentöser Verfahren zur Minderung erkrankungs- oder therapiebedingter Beschwerden und Belastungen erwogen werden (Empfehlungsgrad B).



## 12 Palliativmedizinische Behandlung beim Lungenkarzinom



### 12.1 Definition palliative Behandlung

Palliativmedizin ist ein Ansatz zur Verbesserung der Lebensqualität von Patienten und ihren Familien, die mit den Problemen konfrontiert sind, die mit lebensbedrohlichen Erkrankungen einhergehen, und zwar durch Vorbeugen und Lindern von Leiden, durch frühzeitiges Erkennen, und sorgfältige Einschätzung und Behandlung von Schmerzen sowie anderen belastenden Beschwerden körperlicher, psychosozialer und spiritueller Art (Definition Palliative Care WHO 2002).

### 12.2 Dyspnoe

Dyspnoe ist ein komplexes, multidimensionales und subjektives Symptom [1256, 1258]. Physikalische, psychologische, emotionale und funktionelle Faktoren beeinflussen die Einschränkungen der Atmung. Diese Faktoren sowie die subjektive Wahrnehmung des Patienten, bestimmen den Schweregrad der Dyspnoe und die Beeinträchtigung der Lebensqualität [1182]. Dyspnoe belastet 50 bis fast 80% aller Patienten in palliativer Behandlungssituation am Lebensende [1259, 1260]. Bei Lungenkrebspatienten ist es das häufigste Symptom.

Das akute Atemversagen tritt bei Krebspatienten relativ häufig auf, nicht notwendigerweise in Zusammenhang mit einer Progression der Tumorerkrankung [1261].

Die tumorbedingten Ursachen für Dyspnoe bei Patienten mit Lungenkarzinom sind vielfältig (s. [Tab. 24](#)).

**Tab. 24** Ursachen und Therapie der Dyspnoe bei Lungenkarzinom.

Symptom/Krankheitsmanifestation	Therapieoptionen	Leitlinienkapitel
tracheobronchiale Tumorobstruktion	s. Kap. 9.4	Kap. 9 (Behandlung des Lungenkarzinoms mit interventionellen Verfahren)
Pleuraerguss	s. Kap. 9.1	
Vena-Cava-Superior-Syndrom	s. Kap. 9.3	
Perikarderguss, Perikardtampnade	Perikarddrainage, Perikardiodese	
Pneumothorax	Thoraxdrainage	
pulmonale Tumormanifestation	Chemotherapie	Kap. 7 (Therapie des NSCLC) und 8 (Therapie des SCLC)
Lymphangiosis carcinomatosa	Chemotherapie	
Aszites	Entlastungspunktion	
Obstipation	medikamentös-physikalische Interventionen	

In Abhängigkeit vom klinischen Zustand des Patienten, dem Schweregrad des Symptoms, dem Krankheitsstadium, seiner Belastbarkeit, den Begleiterkrankungen und der Verfügbarkeit sollten die Möglichkeiten einer kausalen Therapie geprüft werden. Eine Reihe pharmakologischer (insbesondere Bronchodilatoren, Kortikosteroide, Analgetika, Anxiolytika, Antidepressiva und Opioide) und nicht-pharmakologischer Maßnahmen zur symptomatischen und palliativen Behandlung werden ergänzend oder in therapierefraktären Fällen alternativ empfohlen [1259, 1262, 1258, 1149, 1263].

Zur Schweregraderfassung der Dyspnoe hat sich eine (5 – 10-teilige) Analogskala bewährt [1182, 1264, 1256, 1263].

### 12.2.1 Medikamentöse Therapie

#### 12.2.1.1 Opioide

Durch die Senkung des Atemantriebs, Anxiolyse und leichte Sedierung sind oral und parenteral applizierte Opioide für die Behandlung akuter Atemnotattacken und progredienter Atemnot geeignet [1259, 1258, 1263]. Es ist unklar, ob alle Opioide diesbezüglich gleich effektiv sind. Üblicherweise beträgt die Anfangsdosis bei opioidnaiven Patienten 3 – 5 mg rasch wirksames Morphin (z.B. 2% Morphin-Lösung) alle 4 Stunden. Entsprechend der Wirksamkeit wird die Dosis angepasst. Bei vorbestehender Opioidtherapie zur Analgesie wird eine um 25 – 50% höhere Opioiddosis eingesetzt. Bei regelhafter Dosierung besteht keine Gefahr einer Atemdepression. Die Literaturergebnisse zeigen keine negativen Effekte der Opioide auf arterielle Blutgaskonzentrationen bzw. die Sauerstoffsättigung [1263, 1258]. Gegen mögliche opioidbedingte Nebenwirkungen (insbesondere Übelkeit und Obstipation) sollte eine Prophylaxe erfolgen [1258].

Für den Einsatz inhalierbarer Opioide gibt es keinen ausreichenden Wirksamkeitsnachweis. Einzelne Studien zeigten eine Besserung der Dyspnoe, die jedoch im Vergleich mit einer Salzlösung nicht signifikant besser war (Evidenzgrad 1a) [1263, 1258].

#### 12.2.1.2 Sedativa

Obwohl Benzodiazepine zur Behandlung der tumorassoziierten Dyspnoe häufig eingesetzt werden, gibt es keine kontrollierten klinischen Studien bei dieser Patientengruppe. Für die Behandlung von Dyspnoe-assoziiierter Angst und Panikattacken können Benzodiazepine hilfreich sein [1263].

### 12.2.2 Nichtpharmakologische Maßnahmen

#### 12.2.2.1 Sauerstoff

Von einer Sauerstoffgabe bei Dyspnoe profitiert der Patient nur, wenn es zu einem nachweisbaren Anstieg der Sauerstoffsättigung bzw. des kapillären Sauerstoffpartialdruckes kommt [1263]. Der routinemäßige Gebrauch von Sauerstoff während Belastung kann nicht empfohlen werden [1264]. Andere Autoren beschreiben einen geringen Vorteil der Inhalation von Sauerstoff gegenüber Luft, im Sinne einer rascheren Symptomlinderung und verlängerten Gehstrecke [1260].

Die Sauerstofftherapie kann ein Teil der palliativen Therapie sein, ist aber nicht allein ausreichend. Im Krankheitsverlauf kann der Sauerstoffbedarf rasch wechseln, eine regelmäßige Kontrolle von Bedarf und Effekt sind notwendig [1260].

#### 12.2.2.2 Pflegedienst

Spezielle Kenntnisse des Pflegedienstes im Umgang mit dem Patienten und seinen Angehörigen bei Atemnot haben einen positiven Einfluss auf Symptomkontrolle, Coping-Strategien und Lebensqualität [1182, 1262, 1265, 1266].

#### 12.2.2.3 Physiotherapeutische Maßnahmen

Gezielte physiotherapeutische Maßnahmen haben sich begleitend in allen Phasen der Lungenkrebskrankung als günstig für die Symptomkontrolle und Stärkung der individuellen Coping-Strategien gezeigt [1263]. Sie umfassen Massagen, Inhalationen, Atem- und Aromatherapie.

#### 12.2.2.4 Psychologische Methoden

Die Anwendung psychologischer Methoden sollte der Erkrankungsphase und der Kooperationsfähigkeit des Patienten angepasst werden. Als erfolgreich haben sich Entspannungstechniken, Gesprächstherapie und psychoonkologische Begleitung gezeigt. Für die Symptomkontrolle bei Dyspnoe, die Leistungsfähigkeit und den emotionalen Status zeigten Interventionsprogramme (detaillierte Befragung und Beratung zu Dyspnoe und auslösenden Faktoren, Schulung von Atem- und Relaxationstechniken im Umgang mit dem Symptom, regelmäßige Überwachung der Effektivität pharmakologischer und medizinischer Therapien) durch speziell geschulte Pflegekräfte eine Verbesserung in der Interventionsgruppe gegenüber alleiniger best supportive care [1182]. Der Begleitung der Angehörigen durch Aufklärung und Schulung wird für die bestmögliche Symptomkontrolle der Dyspnoe bei Patienten in der palliativen Krankheitssituation von mehreren Autoren eine besondere Bedeutung zugeschrieben [1182, 1263, 1266].

#### 12.2.2.5 Nicht-invasive Beatmung

Es gibt erste, teilweise positive Erfahrungen über den Einsatz der nicht-invasiven Beatmung zur Behandlung des akuten respiratorischen Versagens bei Patienten mit fortgeschrittenem Lungenkarzinom, wenn das akute Organversagen nicht Tumorfolge ist [1261].

#### 12.2.2.6 Perikarderguss/Perikardtampnade

Ein Perikarderguss tritt nicht selten als Komplikation eines fortgeschrittenen Lungenkarzinoms auf. In Abhängigkeit von Volumen und zeitlichem Verlauf können eine erhebliche Beeinträchtigung der Lebensqualität bis hin zu einer lebensbedrohlichen Einschränkung der Herzfunktion durch Perikardtampnade die Folge sein. Durch perkutane Perikardpunktion ist eine kurzfristige Entlastung möglich. In 40% der Fälle tritt jedoch ein Rezidiv auf [1267]. Die Perikardpunktion, gegebenenfalls mit intraperikardialer Sklerotherapie, die intraperikardiale Ballonperikardiotomie und die operative Perikardfensterung werden als drei alternative lokale Behandlungsmöglichkeiten eines Perikardergusses bzw. einer Perikardtampnade genannt. Nach Meinung einiger

Autoren ist eine Perikardpunktion in Kombination mit einer intraperikardialen Sklerotherapie mit geeigneten Zytostatika (z. B. Mitoxantron) den chirurgischen Verfahren vorzuziehen, da Rezidiv- und Komplikationsrate gering sind [1267 – 1269]. Es fehlen randomisierte, kontrollierte Studien mit ausreichend großen Fallzahlen.

### 12.3 Schmerzen

#### 12.3.1 Definition

Schmerz ist ein körperliches Symptom, dessen Charakter und Ausmaß nur der Patient selbst beurteilen kann. Das Schmerzempfinden ist wesentlich durch die psychische Wahrnehmung und Verarbeitung geprägt.

Bei Tumorpatienten sind Schmerzen überwiegend tumorbedingt (60–90%), seltener therapiebedingt (10–25%), tumorassoziiert (5–20%) oder tumorunabhängig (3–10%).

Zu unterscheiden sind Nozizeptorschmerzen, die durch die direkte Reizung von Schmerzrezeptoren ausgelöst werden, und neuropathische Schmerzen, welche durch Irritation und Kompression peripherer Nerven entstehen.

#### 12.3.2 Schmerzerfassung

Aufgrund der Subjektivität der Wahrnehmung ist die Erfassung von Schmerzart und -intensität von zentraler Bedeutung für die Therapie. Verwiesen wird in diesem Zusammenhang auf die verbale (VRS) und numerische (NRS) Rating-Skala bzw. die visuelle Analog-Skala (VAS), wie sie in den Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft und der AWMF zur Schmerztherapie etabliert sind.

#### 12.3.3 Medikamentöse Schmerztherapie

Für die medikamentöse Schmerztherapie bei Patienten mit Lungenkarzinom liegen keine gesonderten Studien vor. Sie erfolgt daher gemäß o.g. Leitlinien für den Einsatz von Nicht-Opioid-Analgetika der WHO-Stufe I (Paracetamol, Ibuprofen, Naproxen, Diclofenac, Metamizol, Coxibe) sowie bei nicht ausreichender Effizienz für die Kombination mit Opioid-Analgetika der WHO-Stufen II (Tramadol, Tilidin) oder III (Morphin, Hydromorphon, Oxycodon, Fentanyl, Buprenorphin, L-Methadon). Die Schmerztherapie orientiert sich an Schmerzart und -intensität. Mit dem Abschluss der Einstellphase sollte für die ambulante und längerfristige Applikation von Opioiden auf oral verfügbare Retardpräparate oder transdermale Systeme zurückgegriffen werden. Die Wirkstoff-spezifischen Anwendungsbeschränkungen und Kontraindikationen sind besonders bei der Wahl der geeigneten Nicht-Opioid-Analgetika zu berücksichtigen. Bei Opioidtherapie ist eine kontinuierliche Obstipationsprophylaxe zu beachten.

Ko-Analgetika (Kortikosteroide, Amitriptylin, Gabapentin, Pregabalin, Carbamazepin, Bisphosphonate) haben in Ergänzung zur Schmerzbehandlung einen therapeutischen Stellenwert in Abhängigkeit von der jeweiligen Schmerzursache und Schmerzart.

#### 12.3.4 Interventionelle Schmerztherapie bei Knochenmetastasen

Schmerzen durch lokalisierte Knochenmetastasen können durch eine palliative Strahlentherapie sehr effektiv behandelt werden. Der schmerzlindernde Effekt kann durch eine zusätzliche Bisphosphonatgabe verbessert werden.

Eine Schmerzlinderung ist bei 60 bis über 90% der Patienten erreichbar, eine komplette Schmerzfreiheit bei 20–40%. Der schmerzlindernde Effekt ist dabei weitestgehend unabhängig von Dosierung und Fraktionierung der Strahlentherapie. Das individuelle Fraktionierungsschema sollte in Abhängigkeit von Art

#### Empfehlungen

- ▶ Für die palliative, symptomatische Therapie der Dyspnoe wird die orale bzw. parenterale Gabe von Opiaten empfohlen (Empfehlungsgrad A).
- ▶ Eine inhalative Applikation von Opiaten kann derzeit nicht empfohlen werden (Empfehlungsgrad C).
- ▶ Bei Nachweis einer Hypoxämie führt die nasale Gabe von Sauerstoff zu einer Verbesserung der Atemnot (Empfehlungsgrad B).
- ▶ Sedativa können bei Dyspnoe-begleitenden Panikattacken und Angst gegeben werden (Empfehlungsgrad D).
- ▶ Nicht-pharmakologische Maßnahmen wie Atemtechnik, Lagerung, Ernährungsmanagement, Physiotherapie und Psychotherapie sind in der Behandlung des Symptoms Dyspnoe bei Patienten mit Lungenkrebs ein wichtiger Bestandteil (Empfehlungsgrad B).
- ▶ Wegen fehlender Studien kann derzeit keine bevorzugte Empfehlung für eine der alternativen Therapieoptionen für maligne Perikardergüsse gegeben werden.
- ▶ Bei einer Perikardtampnade wird eine rasche lokale Drainagebehandlung empfohlen (Empfehlungsgrad D).

und Ausbreitung des Tumorleidens sowie vom Allgemeinzustand des Patienten gewählt werden, insbesondere ist hier von Interesse, ob lediglich die Schmerzlinderung oder auch eine Rekalzifikation des Knochens intendiert sind:

- ▶ bei gutem Allgemeinzustand und günstiger Tumorsituation, Rekalzifikation beabsichtigt: fraktionierte Bestrahlung, z. B.  $10 \times 3 \text{ Gy}/2 \text{ Wochen}$
- ▶ bei schlechtem Allgemeinzustand, ungünstiger Tumorsituation, Schmerzlinderung im Vordergrund stehend: Einzeitbestrahlung mit 8 Gy (Evidenzgrad 1a)
- ▶ Im Übrigen wird auf das Kapitel „Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms“ dieser Leitlinie („Skelettmetastasen“, Kap. 7.5.6) verwiesen.
- ▶ In Fällen multipler schmerzhafter Knochenmetastasen, die durch eine umschriebene perkutane Strahlentherapie nicht sinnvoll angebar und medikamentös schlecht behandelbar sind, kann eine Radionuklidtherapie (z. B. Samarium-153 oder Strontium-89) in Betracht gezogen werden. Dabei ist die Knochenmarksreserve nach möglicherweise intensiver multimodaler Vorbehandlung zu berücksichtigen (Evidenzgrad 2b).

### Empfehlungen

- ▶ Die medikamentöse Schmerztherapie erfolgt nach dem WHO-Stufenschema (Empfehlungsgrad A).
- ▶ Zur Behandlung umschriebener Schmerzen bei Knochenmetastasen eignet sich insbesondere die Strahlentherapie (Empfehlungsgrad A), alternativ kann bei multiplen schmerzhaften Knochenmetastasen die Radionuklidtherapie eingesetzt werden (Empfehlungsgrad B).

## 12.4 Anorexie/Kachexie/Dysphagie

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung weisen mehr als 60% aller Patienten mit einem Lungenkarzinom einen Gewichtsverlust auf. 15% haben mehr als 10% ihres ursprünglichen Gewichts verloren [1270]. Kommt es innerhalb eines Zeitraums von 6 Monaten zu einem Gewichtsverlust von 5%, spricht man definitionsgemäß von einem Kachexiesyndrom [1271], das häufig mit einer Anorexie vergesellschaftet ist („Kachexie/Anorexie-Syndrom“). Das Kachexie/Anorexie-Syndrom ist als unabhängiger negativer Prognosefaktor beim Lungenkarzinom anerkannt [1272]. Es mindert die Lebensqualität, erhöht die Mortalitäts- und perioperative Morbiditätsrate erheblich und kann zu einer erhöhten chemotherapiebedingten Toxizität führen [1273]. Der multifaktorielle Entstehungsprozess ist bislang im Detail noch nicht verstanden, sodass eindeutig wirksame Therapieansätze bisher fehlen. Das Zusammenspiel unterschiedlicher humoraler Faktoren des Immunsystems und der Tumorzellen scheint beim Pathomechanismus des primären Anorexie/Kachexie-Syndroms von entscheidender Bedeutung zu sein.

Prospektiv randomisiert erhobene, konsistente und valide Daten zu unterschiedlichen therapeutischen Ansätzen fehlen nicht nur beim Lungenkarzinom, sondern generell bei der Behandlung des Anorexie/Kachexie-Syndroms. Wichtig erscheint ein frühzeitiges multidimensionales Assessment von Patienten mit Ernährungsproblemen, um behandelbare Ursachen zu erkennen („sekundäre Anorexie/Kachexie“) und frühzeitig zu intervenieren, da in späteren Stadien mit fortgeschrittenem Gewichtsverlust („wasting“) therapeutische Maßnahmen in der Regel erfolglos sind [1274, 1275]. Die Behandlung des primären Kachexie/Anorexie-Syndroms durch Nahrungssupplemente, enterale oder parenterale Ernährung bewirkt keine Gewichtszunahme, da die Ursachen

hier nicht in einer mangelnden Kalorienzufuhr liegen [1271]. Für eine medikamentöse Therapie beispielsweise mit Kortikosteroiden, nichtsteroidalen Antiphlogistika, Progestinen, Omega-3-Fettsäuren, Thalidomid, Cannabinoiden gibt es keine eindeutige Evidenz.

Unter Dysphagie versteht man die Störung des Schluckaktes mit Druckgefühl oder Schmerz hinter dem Sternum oder im Oberbauch. Hauptgründe sind Fehlfunktionen des Ösophagus. Ursachen beim Lungenkarzinom sind insbesondere entzündliche Schleimhautprozesse (Toxizität von Chemo- und/oder Strahlentherapie) und stenosierende Prozesse durch Tumorkompression von außen. Ob erstere durch primär schleimhautprotektive Maßnahmen (z. B. Amifostin, einem organischen Thiophosphat) reduziert werden können, ist umstritten (siehe auch Kap. 11.6). Stenosierende Prozesse durch Tumorkompression von außen sind, wenn möglich, durch lokale Therapieverfahren (Operation, Radiatio, Endoskopie mit Stentversorgung) zu beheben. Ziel muss es aus Sicht der Lebensqualität sein, den Schluckakt so rasch wie möglich wieder herzustellen. Sekundär muss die enterale Nahrungsaufnahme mittels einer PEG gesichert werden oder, falls technisch nicht möglich, die parenterale Ernährung eingeleitet werden.

### Empfehlungen

- ▶ Ein frühzeitiges multidimensionales Assessment von Patienten mit Ernährungsproblemen ist indiziert, um behandelbare Ursachen zu erkennen („sekundäre Anorexie/Kachexie“) und frühzeitig zu intervenieren (Empfehlungsgrad D).
- ▶ Die Behandlung des primären Kachexie/Anorexie-Syndroms durch Nahrungssupplemente, enterale oder parenterale Ernährung bewirkt keine Gewichtszunahme.
- ▶ Für eine medikamentöse Therapie können derzeit keine evidenzbasierten Empfehlungen ausgesprochen werden.
- ▶ Stenosierende Prozesse durch Tumorkompression von außen sind, wenn möglich, durch lokale Therapieverfahren (Operation, Radiatio, interventionelle Endoskopie) zu beheben.
- ▶ Ist dies nicht möglich, sollte die enterale Nahrungsaufnahme mittels einer PEG gesichert werden oder, falls technisch nicht möglich, die parenterale Ernährung eingeleitet werden.

## 12.5 Husten

Studien zur antitussiven Behandlung beim Lungenkarzinom liegen kaum vor. Eine prospektive, randomisierte, doppelblinde Untersuchung aus dem Jahr 1998 [1276] zeigte an 140 Patienten eine vergleichbare Wirkung von Levodropropizin und Dihydrocodein gegen nichtproduktiven Husten bei Lungenkrebspatienten bei etwas weniger Sedierung unter Levodropropizin (Evidenzgrad 1b). Eine Metaanalyse mit 2166 Patienten [1277] konnte keinen wesentlichen Nutzen von „over-the-counter cough medicines“ (Antitussiva und Expectorantien) bei Erwachsenen im Allgemeinen und unabhängig von Lungenkrebspatienten ausmachen (Evidenzgrad 1a). Ansonsten zeigte eine Kohortenstudie positive Effekte von inhaliertem Cromoglycin bei Lungenkrebspatienten gegenüber Placebo auf [1278] (Evidenzgrad 2b). Andere Zusammenfassungen oder Stellungnahmen zeigen keine Gruppenvergleiche, haben keine konsistenten Therapieendpunkte oder sind retrospektiver Natur bzw. Einzelfallbeschreibungen.

### Empfehlungen

- ▶ Levodropropizin oder Dihydrocodein können bei nichtproduktivem Husten eingesetzt werden (Empfehlungsgrad B).

## 12.6 Heiserkeit

Heiserkeit beruht beim Lungenkarzinom zumeist auf einer Irritation oder Kompression des N. recurrens durch Tumorkompression/-infiltration, in deren Folge es zu einer Minderbeweglichkeit bis hin zur Parese der betroffenen Stimmbandseite kommt. Therapeutisch stehen gegen die Tumorerkrankung gerichtete Maßnahmen, d.h. Operation, Strahlen- und Chemotherapie im Vordergrund. Nach Ausschöpfung dieser Tumor-spezifischen Therapien besteht die Option einer palliativen Medialverlagerung des betroffenen Stimmbandes, um somit einen ausreichenden Stimmlippenschluss erreichen zu können. In der Literatur sind die Implantation eines Silikonelastomers sowie die lokale Injektion von Gelfoam oder Polytetrafluoroethylen (Teflon) in die Stimmlippe beschrieben. Erfahrungen mit Erfolgsraten bis 90% liegen hierzu allerdings nur retrospektiv aus einzelnen Behandlungsserien vor (Evidenzgrad 4).

## 12.7 Terminale Hämoptoe

### 12.7.1 Definition und Interventionsmöglichkeiten

Hämoptysen treten bei Lungenkrebs bei bis zu einem Drittel der Fälle, mit einer relativen Häufung bei Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom, auf.

Eine massive Hämoptoe (massives Bluthusten von mehr als 200 ml/24 h) ist ein lebensbedrohlicher Notfall (siehe Kap. 9.2 Endoskopische/interventionelle Therapie – Hämoptysen). Es existieren keine prospektiv randomisierten Therapiestudien und kaum Vergleiche gezielter Interventionen.

Eine Beschreibung der Effizienz von Bronchialarterienembolisationen an 138 Patienten wurde 1998 publiziert [1279]. Eine Literaturübersicht über Ursachen und Möglichkeiten der Therapie wurde 1994 erstellt [1280].

### 12.7.2 Palliative Maßnahmen bei fulminanter terminaler Hämoptoe

Eine fulminante terminale Hämoptoe ist eine oft in kürzester Zeit eskalierende Krankheitskomplikation. Im Umgang mit dem Patienten, den Angehörigen und dem betreuenden medizinischen Personal haben sich folgende Vorgehensweisen bewährt:

Den Patienten und seine Angehörigen nicht allein lassen, für eine ruhige Umgebung sorgen, stabile Seitenlagerung mit, wenn möglich und bekannt, erkrankter Seite nach unten, dunkle Tücher bereithalten, vorsichtiges Absaugen des Blutes aus Mund und Nasenrachenraum, Gabe eines schnellwirksamen Opioids – Titration bis zum ausreichenden antidyspnoeischen und antitussiven Effekts (ca. 10–20 mg bzw. 25% der Tagesdosis i.v.), Sedierung und Anxiolyse – Benzodiazepine oder Neuroleptika z.B. Diazepam 10 mg oder Dormicum 2,5–10 mg i.v. oder Triflupromazin 10 mg i.v.

Wenn möglich sollte versucht werden, Patienten und Angehörige auf die Gefahr eines massiven Bluthustens vorzubereiten, das Notfallmanagement einschließlich Medikation zu besprechen und bereitzustellen.

#### Empfehlungen

- ▶ Zur Palliation wird bei einer fulminanten, terminalen Hämoptoe die Gabe eines Opioids empfohlen (Empfehlungsgrad D).
- ▶ Eine arterielle Embolisation bzw. der Einsatz von Anti-Fibrinolytika wird bei fulminanter terminaler Hämoptoe nicht empfohlen (Empfehlungsgrad D).

## 12.8 Übelkeit und Erbrechen

Die Evidenz für die Wirksamkeit von Antiemetika zur Behandlung von Übelkeit/Erbrechen bei Patienten mit weit fortgeschrittenen Tumorerkrankungen (abgesehen von Chemo- und Strahlentherapie) ist spärlich. Zu dieser Aussage kommt eine systematische Review im Jahr 2004 [1281]. Neben Dexamethason bei maligner Darmobstruktion gibt es lediglich für Metoclopramid Hinweise für eine Wirksamkeit gegen Übelkeit/Erbrechen bei Patienten mit fortgeschrittenen Tumorerkrankungen (Evidenzgrad 2a).

#### Empfehlungen

- ▶ Die Behandlung von Übelkeit/Erbrechen bei fortgeschrittenem Lungenkarzinom ist in Abhängigkeit von den Ursachen durchzuführen (Empfehlungsgrad B).
- ▶ Zur symptomatischen Behandlung kann Metoclopramid und/oder Dexamethason eingesetzt werden (Empfehlungsgrad C).

## 12.9 Neurologische Symptome

### (siehe auch Kapitel 7.5.4 – 7.5.6)

Lungenkarzinome verursachen neurologische Symptome durch Metastasierung ins Gehirn, durch Rückenmarkskompression, durch Befall der Meningen oder Druck auf bzw. Infiltration in periphere Nerven. Daneben können neurologische Symptome als Folge paraneoplastischer neurologischer Erkrankungen auftreten.

### 12.9.1 Hirnmetastasen

Hirnmetastasen sind sowohl bei kleinzelligen als auch bei nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen häufig. Eine zerebrale Metastasierung bedeutet in der Regel eine schlechte Prognose. Ohne Therapie beträgt das mediane Überleben unter 2 Monaten. Mit einer alleinigen Kortikoidbehandlung wird das mediane Überleben mit 2 Monaten angegeben. Mit einer alleinigen Ganzhirnbestrahlung überleben die Patienten median 3–6 Monate. Bei geeigneten Patienten kann durch Operation oder stereotaktische Bestrahlung kombiniert mit einer Ganzhirnbestrahlung das mediane Überleben auf 8–11 Monate verlängert werden.

Ziele der Behandlung bei Lungenkarzinompatienten mit zerebraler Metastasierung sind die Besserung der neurologischen Symptomatik, der Lebensqualität und eine Verlängerung der Überlebenszeit.

In der Regel werden Patienten mit symptomatischen Hirnmetastasen mit Dexamethason behandelt. Die optimale Dosierung ist unklar. Nach Ergebnissen einer randomisierten Studie waren nach einwöchiger Einnahmedauer 4, 8 bzw. 16 mg/Tag hinsichtlich einer Verbesserung des Karnofsky-Status gleichwertig (Evidenzgrad 1b) [1282]. Bei längerer Behandlungsdauer traten erwartungsgemäß unter 16 mg signifikant mehr unerwünschte Arzneimittelwirkungen auf. Der Effekt von Dexamethason tritt innerhalb von 6–24 Stunden ein und ist nach 3–7 Tagen maximal. Die Besserung ist jedoch nur temporär. Nach Abschluss der Lokaltherapie sollte Dexamethason über 4 Wochen ausgeschlichen werden. Eine zu rasche Dosisreduktion kann zu einer Zunahme der Hirndrucksymptomatik führen [1282].

Patienten ohne Krampfanfälle werden nicht prophylaktisch antikonvulsiv behandelt, da dies keinen Vorteil bringt (Evidenzgrad 1a) [1283]. Treten Krampfanfälle auf, ist hinsichtlich möglicher Interaktionen unter Chemotherapie Valproinsäure erste Wahl. Die Ganzhirnbestrahlung ist Standard bei Nachweis einer Hirnmetastasierung (s. auch Kap. 7.5.5). Als Fraktionierungsschema hat sich in Deutschland ein Schema von 10 × 3 Gy durchgesetzt.

Höhere Gesamtdosen zeigten keine besseren Ergebnisse. Bei sehr schlechtem Allgemeinzustand und fehlendem Ansprechen auf Kortikoide ist eine alleinige Symptombehandlung zu erwägen.

Eine Therapieintensivierung ist bei Patienten mit solitären Hirnmetastasen zu empfehlen. Eine solitäre Hirnmetastase wird definiert als einzelne Hirnmetastase ohne weitere extrakraniell nachweisbare Tumormanifestationen. Patienten in einem guten Allgemeinzustand (Karnofsky-Index [KI] mindestens 70%) können hinsichtlich ihrer Überlebenszeit von einer lokalen Behandlung (stereotaktische Bestrahlung oder Operation), gefolgt von einer Ganzhirnbestrahlung profitieren. Derzeit gibt es keine Studie, die eine Überlegenheit einer der beiden Therapieoptionen belegen würde. Diese Therapien sollten nach individuellen Gegebenheiten eingesetzt werden. Beispielsweise ist bei akuter vitaler Bedrohung die Operation die Therapie der Wahl. Bei Patienten mit einer singulären Hirnmetastase, d. h. bei Nachweis extrakranieller Tumoraktivität, kann eine Therapieintensivierung mittels stereotaktischer Strahlentherapie oder Operation bei einem KI über 70% erwogen werden.

Die Frage, ob nach primärer OP oder stereotaktischer Radioimmuntherapie immer die Ganzhirnbestrahlung folgen soll, ist nicht eindeutig zu beantworten. Das hirnevidenzfreie Überleben wird durch die Ganzhirnbestrahlung deutlich gebessert, die Daten zum Gesamtüberleben sind dagegen widersprüchlich [724, 1284, 714].

Inwieweit auch bei 2–3 Hirnmetastasen und günstigen Prognosefaktoren eine Therapieintensivierung mittels Operation oder Strahlentherapie die Prognose verbessert, ist derzeit nicht zu beantworten. Beim kleinzelligen Lungenkarzinom ist bei fehlender akuter vitaler Bedrohung durch die zerebrale Metastasierung eine primäre Chemotherapie gerechtfertigt (siehe Kapitel 8.6.6). Forschungsbedarf besteht hinsichtlich der optimalen Dexamethasondosis.

### Empfehlungen

- ▶ Patienten mit Lungenkarzinomen mit symptomatischen Hirnmetastasen sollten vorübergehend Dexamethason erhalten (Empfehlungsgrad A).
- ▶ Für Patienten ohne Krampfanfälle wird keine antikonvulsive Prophylaxe empfohlen (Empfehlungsgrad A).
- ▶ Bei der Auswahl der lokalen Behandlung sind verschiedene Faktoren wie beispielsweise Zahl der Metastasen, Allgemeinzustand des Patienten und Aktivität der extrakraniellen Erkrankung zu berücksichtigen (Empfehlungsgrad A).
- ▶ Bei sehr schlechtem Allgemeinzustand und fehlendem Ansprechen auf Kortikoide ist eine alleinige Symptombehandlung zu erwägen (Empfehlungsgrad C).
- ▶ Eine Therapieintensivierung (stereotaktische Bestrahlung oder Operation, gefolgt von einer Ganzhirnbestrahlung) kann bei Patienten mit solitären Hirnmetastasen und gutem Allgemeinzustand (KI mindestens 70%) empfohlen werden (Empfehlungsgrad B).

### 12.9.2 Rückenmarkskompression

Bei Verdacht auf eine Rückenmarkskompression durch Metastasen in der Wirbelsäule sollte vorzugsweise eine MRT zur Diagnosesicherung durchgeführt werden (Evidenzgrad 2b) [1285]. Zur Beurteilung der Stabilität bzw. Frakturgefährdung bei Wirbelkörpermetastasen ist die zusätzliche CT-Untersuchung hilfreich.

Symptomatische Patienten sollten sofort einen Dexamethasonbolus erhalten, gefolgt von einer Erhaltungstherapie. Die meisten Autoren bevorzugen initial 100 mg, obwohl in einer randomisier-

ten Studie im Vergleich zu 10 mg keine signifikant bessere Wirksamkeit gezeigt werden konnte (Evidenzgrad 1b), doch war die Fallzahl gering [1285–1287]. Die höhere Initialdosis gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit 16 mg/Tag war tendenziell wirksamer als die niedrigere Dosis bei mehr Nebenwirkungen [1285]. Der Grad der Funktionseinschränkung prätherapeutisch und somit das Intervall zwischen Beginn der neurologischen Symptomatik und Beginn der Therapie ist funktionell von prognostischer Bedeutung. Die Rückenmarkskompression erfordert eine notfallmäßige Therapie.

Eine chirurgische Dekompression ist bei Instabilität und bei neurologischer Symptomatik die Therapie der Wahl. Eine chirurgische Dekompression gefolgt von einer Strahlentherapie zeigte in einer prospektiv randomisierten Studie signifikant bessere neurologische Resultate als eine alleinige Strahlentherapie, insbesondere hinsichtlich des Gehvermögens [1287]. Für Patienten ohne neurologische Symptome ist die Strahlentherapie weiterhin eine Behandlungsalternative, wobei die Fraktionierung (Kurzzeittherapie mit  $1 \times 8$  Gy oder  $5 \times 4$  Gy vs.  $10 \times 3$  Gy oder  $20 \times 2$  Gy) von der Gesamtprognose des Patienten abhängig gemacht werden sollte [771]. Siehe Kapitel 7.5.6.

Forschungsbedarf besteht auch hier hinsichtlich der optimalen Dexamethasondosis.

### Empfehlungen

- ▶ Patienten mit drohender oder manifester symptomatischer Rückenmarkskompression sollten zur Diagnosesicherung eine MRT erhalten (Empfehlungsgrad A).
- ▶ Als Sofortbehandlung wird ein Dexamethasonbolus gefolgt von einer Dexamethasonerhaltungstherapie empfohlen (Empfehlungsgrad A).
- ▶ Vor- und Nachteile einer primären Operation gegenüber einer primären Strahlentherapie sollten individuell abgewogen werden. Nach einem operativen Eingriff ist eine anschließende Strahlentherapie indiziert (Empfehlungsgrad A).

### 12.9.3 Paraneoplastische neurologische Erkrankungen

Paraneoplastische neurologische Erkrankungen treten vor allem beim kleinzelligen Lungenkarzinom auf. Die häufigste neurologische paraneoplastische Erkrankung beim kleinzelligen Lungenkarzinom ist das Lambert-Eaton-Myasthenie-Syndrom (LEMS). Grundlage der Therapie paraneoplastischer neurologischer Erkrankungen sind die onkologische Therapie, eine symptomatische Therapie und eine Immunsuppression. Die Evidenz für die Behandlung bei den verschiedenen neurologischen Syndromen ist zumeist gering. Lediglich für das LEMS gibt es einzelne randomisierte Studien mit kleinen Fallzahlen [1384]. Zwei prospektiv randomisierte Studien zeigten u. a. eine Verbesserung der Muskelkraft mit 3,4-Diaminopyridin (Evidenzgrad 1a). Eine kleine placebokontrollierte Cross-over Studie zeigte ebenfalls eine Verbesserung der Muskelkraft (Evidenzgrad 2b).

### Empfehlungen

- ▶ Neben der antitumoralen Therapie kann 3,4-Diaminopyridin die Muskelkraft beim LEMS verbessern (Empfehlungsgrad A). In der Akutphase können auch Immunglobuline Symptome verbessern (Empfehlungsgrad B).

## 12.10 Betreuung im Terminalstadium

Zur Betreuung von Patienten mit Lungenkarzinom im Terminalstadium liegen keine gesonderten Studien vor. Die im Folgenden formulierten Empfehlungen stützen sich auf die Erfahrungen palliativmedizinischer Einrichtungen in der Behandlung von Patienten im Terminalstadium [1288, 1289].

### 12.10.1 Allgemeine Maßnahmen

Alle medizinischen Maßnahmen sind kritisch daraufhin zu überprüfen, ob sie in der gegenwärtigen Situation für den Patienten noch einen Nutzen bringen. In der Regel können alle Medikamente, die nicht unmittelbar der Symptomkontrolle dienen, abgesetzt werden (beispielsweise Antihypertensiva). Ebenso kann eine etwaige parenterale Ernährung beendet werden. Besonders kritisch ist das Nutzen-Schaden-Verhältnis einer parenteralen Flüssigkeitsgabe zu prüfen, da diese im Terminalstadium häufig zu belastenden Flüssigkeitseinlagerungen (Extremitäten, Bauchhöhle, Lunge) führt, ohne ein bestehendes Durstgefühl zu mindern. In der Regel ist eine intensive Mundpflege sinnvoller und auch ausreichend. Muss für Medikamente eine parenterale Applikation gewählt werden, wenn die Patienten zur Symptomkontrolle erforderliche Medikamente nicht mehr schlucken können, bietet sich zur parenteralen Gabe in erster Linie eine subkutane Applikation im Bereich nicht zentralisierter Körperregionen an.

### 12.10.2 Rasselatmung

Infolge fehlender Kraft zum Abhusten von Bronchialsekreten tritt im Terminalstadium häufig eine rasselnde Atmung auf. Wenn gleich diese den Patienten in der Regel wenig belastet, können mit Rücksicht auf die meist sehr beunruhigten Angehörigen neben einer geeigneten Lagerung auch medikamentöse Maßnahmen indiziert sein (Scopolamin-Pflaster, Glycopyrronium oder Butylscopolamin s.c.). Absaugen ist nur bei exzessiver Sekretbildung indiziert.

### 12.10.3 Palliative Sedierung

Zur Symptomkontrolle kann im Terminalstadium eine medikamentös induzierte Bewußtseinsminderung („Palliative Sedierung“) indiziert sein [1290]. Neben dem agitierten Delir stellt die therapierefraktäre Dyspnoe die häufigste Indikation dar. Zum Einsatz kommen in erster Linie Midazolam, Levomepromazin und Phenobarbital. Die Dosis wird so bemessen, dass eine ausreichende Symptomkontrolle erreicht wird. Solange die Intention der Handlung die Symptomlinderung und nicht das gezielte Herbeiführen eines früheren Todesintritts ist, handelt es sich nicht um unzulässige Euthanasie, sondern erlaubte und sogar gebotene Hilfe im Sterben. Der Angst vieler Patienten mit Lungenkarzinom vor einem qualvollen Erstickungstod kann damit im Gespräch bereits im Vorfeld wirksam begegnet werden.

### 12.10.4 Gesprächsführung im terminalen Krankheitsstadium

Die Wünsche des Patienten bzw. der von ihm bestimmten Vertreter seines Willens sind Hauptziel bzw. das wesentliche Kriterium für alle therapeutischen Interventionen der Symptomkontrolle am Lebensende. Eine darauf eingehende Kommunikation und Begleitung sind wichtige Aufgaben; die dafür benötigte Zeit sollte i.S. einer unverzichtbaren therapeutischen Intervention Anerkennung finden.

## Empfehlungen

- ▶ Im Terminalstadium sind alle Maßnahmen, die nicht unmittelbar der Symptomkontrolle dienen, abzusetzen, dies gilt auch für die parenterale Flüssigkeitszufuhr (Empfehlungsgrad D).
- ▶ Gegen die häufig auftretende Rasselatmung sind Anticholinergika wirksam (Empfehlungsgrad D).
- ▶ Zur palliativen Sedierung werden Midazolam, Levomepromazin oder Phenobarbital empfohlen (Empfehlungsgrad D).
- ▶ Die Kommunikation mit Patient und Angehörigen ist von zentraler therapeutischer Bedeutung (Empfehlungsgrad D).

## 13 Rehabilitation



Rehabilitation dient der Wiederbefähigung zur Teilhabe bei Therapiefolgestörungen und umfasst ambulante und stationäre Maßnahmen, die von entsprechend ausgestatteten Einrichtungen (Kliniken, Rehazentren, Praxen) erbracht werden. Die ambulant durchgeführte pneumologische Rehabilitation ist ebenso wie die stationäre Form an einem ganzheitlichen Rehabilitationskonzept zur Wiederherstellung verloren gegangener Funktionen einschließlich der sozialmedizinischen Beurteilung orientiert und muss ein umfassendes, rehabilitationsspezifisches, interdisziplinäres Therapieangebot beinhalten, das entsprechend der individuellen Situation des Rehabilitanden auf die physischen, psychischen und sozialen Komponenten abzielt einschließlich eines edukatorischen Anteils (Rahmenempfehlung der Bundesarbeitsgemeinschaft für Rehabilitation BAR), um dem Gesetzesanspruch „Reha vor Rente“ und „Reha vor Pflege“ Geltung zu verschaffen. Die wesentlichen Behandlungselemente der pneumologisch-onkologischen Rehabilitation sind ärztliche Beratung und Betreuung, sozialmedizinische Beurteilung, medikamentöse Therapie, Gesundheitsbildung/Gesundheitstraining, strukturierte Raucherentwöhnung, medizinische Trainingstherapie (Ausdauer, Kraft, Koordination, Beweglichkeit), Physiotherapie/Atemtherapie, Atemmuskeltraining, Ernährungsberatung, psychologische Betreuung (Einzel-/Gruppenbetreuung, Psychotherapie), Entspannungstherapie/-techniken, Sozialberatung, Initiierung von Nachsorgemaßnahmen (u.a. ambulante Lungensportgruppen, Fortführung der Raucherentwöhnung), Ergotherapie, Gesundheits- und Krankenpflege und Beratung hinsichtlich weiterführender Maßnahmen (u.a. Anregung von berufsfördernden Leistungen, Wohnraumgestaltung).

Studien zur Effektivität der Rehabilitation bei Lungenkrebspatienten sind schwierig, weil Gruppenvergleiche mit Patienten ohne Rehabilitation sowohl aus ethischer Sicht als auch aus rechtlichen Gründen problematisch sind. Es gibt daher keine Daten zur Frage, ob eine Rehabilitation gegenüber dem Spontanverlauf nach Primärbehandlung eines Lungenkarzinoms in Bezug auf die Besserung von Folgestörungen überlegen ist. Es liegen sehr wenige Untersuchungen zur Frage vor, ob eine ambulante oder stationäre Rehabilitation bei Lungenkrebspatienten sinnvoll ist, allenfalls ist ein Trend durch Untersuchungen mit kleinen Fallzahlen und Prä-Postanalysen innerhalb definierter Gruppen erkennbar.

Zu Prinzipien und Standards der onkologischen Rehabilitation existieren wenige Veröffentlichungen [1291, 1292] und BAR-Richtlinien mit Rahmenempfehlungen zur onkologischen Rehabilitation [1293]. Sie beziehen sich auf Expertenmeinungen und unsystematische Zusammenfassungen (Evidenzgrad 5). Abgese-

hen von einer Literaturzusammenfassung mit persönlichen Anmerkungen, die sich mit der kardiopulmonalen Rehabilitation nach Behandlung einer Lungenkrebserkrankung beschäftigt [1294] (Evidenzgrad 5) und einer Pilotstudie, in der ein Rehabilitationsprogramm an 10 Patienten getestet wurde [1295] (Evidenzgrad 4), wurden wenig Beiträge zur Frage der Effektivität einer onkologischen Anschlussrehabilitation veröffentlicht. Systematische Reviews zu diesem Thema [1150, 1296] weisen nach, dass einzelne Maßnahmen (nicht-medikamentöse Therapiemaßnahmen, Interventionen durch Krankenschwestern/pflege) positive Effekte in Bezug auf Lebensqualität oder Luftnot bei Lungenkrebspatienten haben (Evidenzgrad 1a). Die begutachteten 814 Literaturstellen und 66 Volltexte stellten dar, dass in 4 guten und 2 mäßig guten Untersuchungen „Interventionen durch Krankenschwestern/pflege“ Luftnot bessern können. Hierbei geht es vor allem um verhaltenstherapeutische Ansätze, die den Patienten durch Beratung und Unterstützung während oder nach einer onkologischen Therapie zur Selbständigkeit anleiten [1182, 1297, 1298]. Derartige Interventionen sind jedoch aufgrund des im Vergleich zu Deutschland anders gestalteten Gesundheitssystems in den USA kaum übertragbar. Komplexe interdisziplinäre Rehabilitationsprogramme, wie sie im deutschsprachigen Raum angeboten werden, wurden nicht untersucht.

Während einer onkologischen Therapie (auch bei Hochdosischemotherapie) können mit guter Effizienz (z.B. in Bezug auf Knochenmarkregeneration) aerobe Ausdauertrainingsprogramme durchgeführt werden [1299, 1300]. Es ist nicht belegt, ob dies auch für multimorbide Patienten mit Lungenkarzinom gilt. Diese Arbeitsgruppe konnte jedoch an operierten Patienten zeigen (n = 27 lungenoperierte Patienten), dass sich ein aerobes Ausdauer- und Entspannungstraining positiv auf Erschöpfung und körperliche Leistungsfähigkeit bei Krebspatienten auswirkt [1301] (Evidenzgrad 4).

Schultz et al. [1302] haben 2006 an 207 Patienten physiologische und Lebensqualitäts-Parameter identifiziert und im Verlauf einer Rehabilitation bewertet. Hierbei sind in einer Subgruppe 24 Patienten mit Bronchialkarzinom untersucht worden. Ein Signifikanzniveau im Sinne von Prä-Postvergleichen für diese Gruppe alleine konnte wegen fehlender A-priori-Fallzahlschätzungen nicht bestimmt werden. Insgesamt konnte ein klinisch relevanter Effekt der stationären, spezialisierten, pneumologischen AHB durch diese multizentrische, prospektive Beobachtungsstudie nachgewiesen werden (Evidenzgrad 4).

Eine Untersuchung von Riesenberg und Lübke [1303] zeigte im Prä-Postvergleich an 51 Patienten mit klar determinierten Folge- und Funktionsstörungen und a priori durchgeführter Fallzahlberechnung, dass eine stationär durchgeführte onkologische Rehabilitation effektiv sein kann (Evidenzgrad 4).

Die sogenannten BAR-Richtlinien (Richtlinien der Bundesarbeitsgemeinschaft für Rehabilitation) mit Rahmenempfehlungen zur onkologischen Rehabilitation geben Hinweise für angestrebte Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualitäten ambulanter und stationärer onkologischer Rehabilitation unter Einbeziehung von Lungenkrebspatienten. Die beteiligten Rehabilitationseinrichtungen sollten über eine ausreichende Erfahrung in der Rehabilitation von Lungenkrebspatienten verfügen, die durch eine Mindestzahl rehabilitierter Lungenkrebspatienten (z. B. 100 rehabilitierte Lungenkrebspatienten pro Jahr) definiert werden kann (Evidenzgrad 5).

## Empfehlungen

- ▶ Einzelne Rehabilitationsmaßnahmen (nicht-medikamentöse und pflegerische) weisen positive Effekte in Bezug auf Lebensqualität (unter Einbeziehung der psychischen Befindlichkeit) oder Luftnot bei Lungenkrebspatienten auf und sind daher im Rahmen von Rehabilitationsverfahren (ambulant oder stationär) zu empfehlen (Evidenzgrad 1a, Empfehlungsgrad B).
- ▶ Während einer onkologischen Therapie (auch bei Hochdosischemotherapie) können mit guter Effizienz (z. B. in Bezug auf Knochenmarkregeneration) aerobe Ausdauertrainingsprogramme (z. B. Intervalltraining mit Laktatbestimmung, Herzfrequenzanalyse) zur schnelleren Wiedererlangung der Leistungsfähigkeit durchgeführt werden und somit empfohlen werden (Evidenzgrad 1b). Es ist wahrscheinlich, dass vergleichbare Programme auch bei Lungenkarzinompatienten effektiv sind (Empfehlungsgrad B).
- ▶ Stationär durchgeführte onkologische Rehabilitationsverfahren sind zur Verbesserung von Lebensqualität und aerober Ausdauer nach Primärtherapie zu empfehlen, wenn bestimmte Qualitätsanforderungen erfüllt sind. Dazu gehören die im Rahmen von BAR-Richtlinien vorgegebenen Struktur-, Prozess- und Ergebnismerkmale und eine ausreichende und den Kostenträgern und Zuweisern zu dokumentierende Erfahrung in der Rehabilitation von Lungenkrebspatienten. Die Rehabilitationsdauer sollte flexibel und auf den Einzelfall bezogen sein und sich an den mit dem Patienten gemeinsam besprochenen Therapiezielen (Reintegration in den Alltag, „Reha vor Rente“, „Reha vor Pflege“) orientieren (Empfehlungsgrad C).
- ▶ Ambulante Rehabilitationsverfahren sind dann mit dem Patienten zu diskutieren, wenn diese Einrichtungen vergleichbare hohe Anforderungen erfüllen, wie sie stationäre Einrichtungen erfüllen müssen. Onkologische Rehabilitationseinrichtungen, die sich an ambulanten oder stationären Rehabilitationsmaßnahmen bei Lungenkrebspatienten beteiligen, sollten auch pneumologische Fachkompetenz besitzen und spezielle Programme für Patienten mit Lungenkrebs anbieten. Primärbehandelnde Ärzte sollten bei der Auswahl der geeigneten Klinik beteiligt sein (Empfehlungsgrad D).
- ▶ Operierte Patienten und jene nach eingreifenden anderen Therapien (kombinierte Radiochemotherapie) und mit ausgeprägten Folgestörungen sollten in Bezug auf die Kontextfaktoren (berufliche Situation, häusliche Versorgung, Freizeitgestaltung) einer Rehabilitation zugeführt werden (Empfehlungsgrad D).

## 14 Nachsorge

### 14.1 Allgemeines

Die Nachsorge des Lungenkarzinoms befasst sich mit der Überwachung von Patienten nach erfolgreichem Abschluss der Primärtherapie. Bei kurativ behandelten Patienten zielt die Nachsorge auf die möglichst frühzeitige Diagnose von Rezidiv- oder Zweitumoren, um so durch die Option eines weiteren kurativen chirurgischen Eingriffs die Heilungschance zu erhalten [1304] (Evidenzgrad 2b).

Bei Patienten mit Fernmetastasen oder nicht kurativer Behandlung stehen Symptombefreiheit und der Erhalt einer bestmöglichen Lebensqualität im Vordergrund.

Beim NSCLC ist die Häufigkeit von Rezidiven (LR) oder Fernmetastasen (FM) innerhalb von 5 Jahren abhängig vom Stadium der Erstdiagnose [1305] (Evidenzgrad 1a):

- ▶ Stadium IA LR 10%; FM 15%
- ▶ Stadium IB LR 10%; FM 30%
- ▶ Stadium II LR 12%; FM 40%
- ▶ Stadium III LR 15%; FM 60%

Während die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivtumors in den ersten beiden Jahren nach Resektion am höchsten ist, nimmt der Anteil an Zweitkarzinomen mit dem Abstand zur Operation zu [1306] (Evidenzgrad 2b).

Die Nachsorgemaßnahmen orientieren sich am Tumorstadium, der durchgeführten Therapie und der Symptomatik des Patienten.

### Empfehlungen

Nach Abschluss einer Therapie sollte für jeden Patienten ein strukturierter, individueller Nachsorgeplan erstellt werden. In diesen Nachsorgeplan sollten alle im stationären und ambulanten Sektor Verantwortlichen eingebunden sein. Im Zentrum sollte dabei die Symptomatik der Patienten stehen. In den strukturierten Nachsorgeplan sollten die Psychoonkologie und die Sozialberatung einbezogen werden (Empfehlungsgrad D).

## 14.2 Aufgabe des Tabakrauchens

In einer retrospektiven Kohortenstudie zum Effekt des inhalativen Tabakrauchens auf das Outcome unter Therapie konnte gezeigt werden, dass aktive Raucher vier Wochen nach Operation 2,7-mal so häufig pulmonale Ereignisse aufwiesen. Die präoperative Aufgabe des Rauchens verringert die Inzidenz postoperativer Komplikationen ([82] (Evidenzgrad 2b). Eine weitere Kohortenstudie bestätigte diese Beobachtung [352] (Evidenzgrad 2b).

Retrospektive Untersuchungen von Tsao und Mitarbeitern konnten sowohl für die Chemotherapie als auch für die Chemo-Radiotherapie zeigen, dass aktive Raucher ein kürzeres medianes Überleben haben [74] (Evidenzgrad 2b). Bei Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom konnte nachgewiesen werden, dass das Risiko von Zweittumoren bei denjenigen Patienten, die nach erfolgreicher Therapie weitergeraucht haben, signifikant erhöht war [96,94] (Evidenzgrad 2b). Darüber hinaus hat das fortgesetzte Tabakrauchen einen negativen Effekt auf die pulmonale Funktion.

### Empfehlung

Patienten mit Lungenkarzinom sollten nachhaltig motiviert werden, mit dem Tabakrauchen aufzuhören. Zur Unterstützung sollten die Patienten wirksame Hilfen zur Raucherentwöhnung erhalten (Empfehlungsgrad B).

## 14.3 Nachsorge im Anschluss an eine kurative Therapie

Die Frage der optimalen Nachsorge nach kurativer Therapie ist Gegenstand von wenigen Studien. Bis auf eine einzige prospektive Untersuchung sind alle anderen retrospektive Kohortenstudien. Zusätzlich existiert eine Reihe individueller Nachsorgepläne, die jedoch in der Regel nicht prospektiv validiert wurden. Die Nachsorge beinhaltet mehrere Parameter. Dazu gehören die Erfassung posttherapeutischer Komplikationen, das Nachsorgeintervall, die Kosten-Nutzen-Analyse und die Intensität der Untersuchungsmethoden beim Nachsorgetermin.

### 14.3.1 Erfassung posttherapeutischer Komplikationen

Zunächst sind posttherapeutische Komplikationen zu erfassen. Nach chirurgischer Resektion stehen Schmerzzustände, Infektionen oder aber der Verlust an Lungenfunktion im Vordergrund, nach Strahlentherapie die Ösophagitis und die Pneumonitis, aber auch Affektionen der Haut, des Herzens oder des Rückenmarks (Evidenzgrad 1b) [1307 – 1309, 784].

### 14.3.2 Symptomorientierte Nachsorge versus Nachsorge nach festem Zeitplan

Es ist nach wie vor strittig, ob Patienten eine symptomorientierte Nachsorge oder reguläre Nachsorge-Termine in einem festen Zeitablauf erhalten sollten. Zahlreiche Studien mit unterschiedlichen und zum Teil kontroversen Ergebnissen sind zu dieser Frage publiziert worden. In einer Reihe von retrospektiven Studien ergab die Nachsorge nach einem festen Zeitschema keinen Vorteil im Vergleich zur symptomorientierten Nachsorge. Pairolero et al. fanden bei 446 Patienten, die im Stadium I operiert worden waren, 135 Rezidive. Trotz der festen Zeitpläne in der Nachsorge (4-monatlich über die ersten 2 Jahre nach Operation) waren die meisten Patienten (53%) mit Rezidiven symptomatisch [1310] (Evidenzgrad 2b). In einer kleinen Serie von Chiu et al. hatten 14 von 38 Patienten nach kurativer Tumorsektion ein Rezidiv. Von diesen 14 Patienten waren 7 symptomatisch (50%) [1311] (Evidenzgrad 2b).

Andere Studien zeigen dagegen Vorteile für eine Nachsorge mit festem Zeitplan. Lamont et al. beschreibt in einer retrospektiven Untersuchung, dass die Detektion von metachronen Zweitumoren durch ein solches Nachsorgeprogramm gefördert werden kann. In dieser Untersuchung erfolgte in 4- bis 6-monatigen Intervallen eine klinische Vorstellung, ein Röntgen-Thorax sowie ein jährliches Thorax-CT. 19 metachrone Tumoren wurden gesichert, 16 von diesen 19 Patienten hatten ein Stadium IA und 14 konnten kurativ operiert werden [1312] (Evidenzgrad 2b).

### 14.3.3 Kosten-Nutzen-Analysen

In zahlreichen Studien ist neben verschiedenen Methoden gleichzeitig die Kosteneffektivität von verschiedenen Nachsorgeprotokollen nach operativer Therapie untersucht worden. Für andere Modalitäten wie die Chemotherapie, Radiotherapie oder die Kombination stehen derartige Untersuchungen nicht zur Verfügung. Walsh und Mitarbeiter evaluierten retrospektiv 358 Patienten mit NSCLC nach kurativer Resektion. 76% der Patienten mit Rezidiv waren symptomatisch bei Diagnosestellung. Asymptomatische Patienten mit Rezidiv hatten ein längeres Überleben. Die Autoren gehen jedoch davon aus, dass es sich um einen Effekt im Sinne des oben dargestellten lead time bias handelt [1313] (Evidenzgrad 2b).

Egermann et al. analysierten 563 Patienten mit NSCLC über einen Zeitraum von 10 Jahren [1304]. Alle Patienten waren unter kurativer Zielsetzung operiert worden. Die Patienten erhielten ein Follow-up mit Anamnese, körperlicher Untersuchung und Röntgen-Thorax alle 3 Monate für die ersten 2 Jahre und dann 6-monatlich bis zum 5. Jahr gefolgt von jährlichen Nachsorgeintervallen. Nur 3,8% von 361 Patienten hatten einen resektablen Tumor im Follow-up. 21 Patienten mit einem metachronen Zweitumor wurden detektiert und unter kurativer Zielsetzung operiert. Dabei wurde ein Überlebensvorteil von 9 Monaten angenommen. Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass die Nachsorge mit kurzen Zeitintervallen im Vergleich zur rein symptomorientierten Nachsorge keinen Überlebensvorteil erbrachte und nicht kosteneffektiv war.



Untersuchungen zu Kosten-Nutzen-Analysen, die auf das deutsche oder österreichische Gesundheitssystem zugeschnitten sind, liegen zum jetzigen Zeitpunkt nicht vor.

#### 14.3.4 Nachsorge mit weniger intensiven Untersuchungsmethoden versus Nachsorgen mit intensiven Untersuchungsmethoden

Virgo et al. untersuchten retrospektiv unterschiedliche Nachsorgestrategien. In der einen Gruppe wurde eine intensive routinemäßige Nachsorge mit jährlichen Terminen durchgeführt, bei denen Laborwerte erhoben und ein Röntgen-Thorax durchgeführt wurde. Darüber hinaus erhielten die Patienten jährlich eine Bronchoskopie mit Sputum-Zytologie sowie eine Thorax-CT. In der Kontroll-Gruppe wurden jährlich lediglich 2 klinische Visiten mit Labor und Röntgen-Thorax durchgeführt. Die intensiven Nachsorgestrategien waren teurer, erbrachten aber keinen Überlebensvorteil für die Patienten [1314] (Evidenzgrad 2b). Eine weitere retrospektive Analyse ergab ebenfalls keinen Überlebensvorteil und keine Kosteneffektivität [1315] (Evidenzgrad 2b).

Diese Ergebnisse stehen in Widerspruch zu den Ergebnissen von Westeel et al, die eine prospektive Studie in Frankreich durchgeführt haben [1316]. In dieser Studie ging es um die Durchführbarkeit einer intensiven Nachsorge (1. Vorstellung einen Monat nach Abschluss der Therapie, danach 3-monatliche Visite mit körperlicher Untersuchung und Röntgen-Thorax sowie 6-monatlich Bronchoskopie und Thorax-CT für die ersten drei Jahre). Von den 192 auswertbaren Patienten entwickelten 136 ein Rezidiv. 36 dieser Patienten mit Rezidiv waren asymptomatisch. 35 dieser asymptomatischen Patienten wurden durch das Nachsorgeverfahren detektiert. Bei 15 dieser Patienten konnten die pulmonalen Rezidive kurativ operiert werden, das Überleben dieser Patienten war deutlich verlängert.

In dieser prospektiven Analyse zeigte sich nicht nur eine deutliche Verlängerung des Überlebens sondern auch eine Kosten-Effektivität der sowohl in Bezug auf die Intervalle als auch hinsichtlich der Untersuchungsmethoden intensiven Nachsorge [1316] (Evidenzgrad 2b). Es ist jedoch offen, ob es sich bei dieser Überlebensverlängerung in Analogie zu den Screening-Studien um einen Lead-time-bias-Effekt handelt.

Es existiert eine große Heterogenität in den verschiedenen Strategien zur Nachsorge nach kurativer Behandlung eines NSCLC. In den verfügbaren Leitlinien variieren die Nachsorgeintervalle von 3 bis 6 Monaten für die ersten 2–3 Jahre. In der Bildgebung wird einheitlich ein Röntgen-Thorax gefordert, zum Teil zusätzlich ein halbjährliches/jährliches CT und eine Bronchoskopie. Alle gemeinsam verlängern die Nachsorgeintervalle nach 2 Jahren auf mindestens 6 Monate. Ob eine weitere Nachsorge nach 5 Jahren sinnvoll ist, ist strittig.

Die Bedeutung von Serummarkern beim Lungenkarzinom wird kontrovers diskutiert [1317] (Evidenzgrad 1a). Der Nutzen von Tumormarkern in der Nachsorge des Lungenkarzinoms ist durch Studien nicht belegt. Daher wird die routinemäßige Bestimmung von Serummarkern in der Nachsorge des Lungenkarzinoms nicht empfohlen.

Auch für das Screening von Hirnmetastasen in der Nachsorge und die Bedeutung hinsichtlich des Outcome liegen zurzeit keine klinischen Daten vor, sodass ein Screening auf Hirnmetastasen bei klinisch unauffälligen Patienten nicht empfohlen werden kann.

Die optimale Nachsorgestrategie ist noch nicht identifiziert worden. Für die Zukunft sind randomisierte, kontrollierte Studien

wünschenswert, die nicht nur die klinische Effektivität und die Kosteneffektivität der verschiedenen Nachsorgeprotokolle erfassen sollten, sondern auch die Lebensqualität der Patienten.

#### Empfehlungen

- ▶ Bei Patienten nach kurativer Therapie sollten die posttherapeutischen Komplikationen, die nach Operation oder Strahlentherapie auftreten können, erfasst und behandelt werden. Die erste klinische Vorstellung wird 4–6 Wochen nach Abschluss der Therapie unter Einschluss einer Lungenfunktionsprüfung und der CO-Diffusionskapazität (DLCO) empfohlen (Empfehlungsgrad C).
- ▶ Nach kurativer Therapie sollten die Patienten in den ersten 2 Jahren vierteljährlich, ab dem 3. Jahr halbjährlich und nach 5 Jahren einmal jährlich untersucht werden. Diese Intervalle beginnen mit der Erstvorstellung 4–6 Wochen nach Abschluss der Therapie. Bei diesen Nachsorgeterminen sind eine dezidierte Anamnese, eine körperliche Untersuchung und geeignete bildgebende Verfahren durchzuführen (Empfehlungsgrad C).
- ▶ Ein generelles Screening auf Hirnmetastasen kann nicht empfohlen werden, bei Hochrisikopatienten nach Maßgabe des Therapeuten jedoch sinnvoll sein (Empfehlungsgrad D).

#### 14.4 Nachsorge im Anschluss an eine palliative Strahlen- oder Chemotherapie

In der Literatur finden sich keine Untersuchungen zur Nachsorge nach palliativer Strahlen- oder Chemotherapie. Dabei haben sich in der klinischen Routine Nachsorgeintervalle von 3 Monaten etabliert. Kürzlich publizierte Studien weisen jedoch darauf hin, dass eine frühzeitigere Second-Line-Therapie im Vergleich zur Therapie im Rezidiv sinnvoll sein könnte (Fidias et al. 2008) [667]. Um den Zeitpunkt der Einleitung einer frühzeitigen Second-Line-Therapie zu erfassen, wurden die Nachsorgeintervalle auf 6–8 Wochen verkürzt.

Daher sollte das Nachsorgeintervall maximal 3 Monate betragen, bei Patienten mit der Option auf weitere Therapien ist eine Verkürzung der Nachsorgeintervalle auf 6 bis 8 Wochen sinnvoll. Hier sollten dann geeignete Untersuchungsverfahren zur rechtzeitigen Erfassung eines Progresses der Erkrankung durchgeführt werden

#### Empfehlung

Nach einer palliativen Therapie sollten Ansprechen, Nebenwirkungen und Beschwerdebild einen Monat nach Abschluss der Behandlung durch das den Patienten betreuende Team evaluiert werden. Als Basis sind dabei Anamnese, körperliche Untersuchung, eine konventionelle Röntgenaufnahme des Thorax und je nach Beschwerdebild geeignete bildgebende Verfahren durchzuführen. Danach sollten festgelegte Wiedervorstellungen mindestens alle 3 Monate erfolgen. Bei Patienten mit der Option auf weitere Therapien ist eine Verkürzung der Nachsorgeintervalle auf 6 bis 8 Wochen sinnvoll. Hier sollten dann geeignete Untersuchungsverfahren zur rechtzeitigen Erfassung eines Progresses der Erkrankung durchgeführt werden (Empfehlungsgrad D).

- ◉ **Tab. 25** zeigt die Indikationen zu diagnostischen Maßnahmen in der Nachsorge des Lungenkarzinoms.

**Tab. 25** Indikationen zu diagnostischen Maßnahmen in der Nachsorge des Lungenkarzinoms.

Diagnostische Methoden	Indikation
Bronchoskopie	hohes Lokalrezidivrisiko (z. B. Manschettenresektion)
PET-CT	Ausschluss von Metastasen vor erneutem thoraxchirurgischem Eingriff
MRT	Hirn- und Knochenmetastasen
Röntgen Thorax	Tumorkinetik
Thorax CT	Tumorkinetik und lokale Ausdehnung
Abdomensonografie	Leber und Nebennierenmetastasen, paraaortale Lymphome
Abdomen CT	abdominelle Metastasen
Lungenfunktionsprüfung, CO-Diffusionskapazität	Lungenfunktionseinschränkung, Pneumonitis
Laborparameter	nach Maßgabe des Behandlers

#### 14.5 Krankenschwester-assoziiertes Follow-up

Die einzige randomisierte, kontrollierte Studie zur Nachsorge vergleicht in England ein durch Krankenschwestern betreutes Follow-up mit der einer konventionellen, medizinischen Nachsorge [1144]. Dabei zeigte sich kein Unterschied im Überleben oder den Lebensqualitätsparametern. Jedoch hatten die durch die Krankenschwestern betreuten Patienten nach 3 Monaten einen geringeren Schweregrad der Luftnot, bessere Parameter für emotionale Funktionen und eine geringere Rate an peripheren Polyneuropathien. In der oben genannten Untersuchung von Moore und Mitarbeitern waren die Überlebensparameter (Overall Survival, medianes Überleben) und die Kosten in beiden Gruppen gleich. In der von Krankenschwestern durchgeführten Nachsorge fanden sich jedoch eine deutlich bessere Patientenzufriedenheit, signifikant weniger ärztliche Vorstellungen und signifikant weniger bildgebende Untersuchungen.

Ein von speziell ausgebildeten Krankenschwestern durchgeführtes Nachsorgeprogramm stellt somit eine alternative Möglichkeit dar, die Nachsorge zu organisieren. Die Patienten sollten dabei eine Lebenserwartung von mehr als drei Monaten aufweisen.

#### 14.6 Forschungsbedarf

Forschungsbedarf besteht insbesondere hinsichtlich folgender Fragestellungen:

- Nachsorgeintensität (Methoden)
- Nachsorgeintervalle
- Kosteneffektivität verschiedener Nachsorgestrategien
- Lebensqualität bei verschiedenen Nachsorgestrategien

### 15 Qualitätsindikatoren



#### 15.1 Einführung

Qualitätsindikatoren wurden durch Sens et al. wie folgt definiert: „Ein Indikator ist ein quantitatives Maß, welches zum Monitoring und zur Bewertung der Qualität wichtiger Leitungs-, Management-, klinischer und unterstützender Funktionen genutzt werden kann, die sich auf das Behandlungsergebnis beim Patienten auswirken. Ein Indikator ist kein direktes Maß der Qualität. Es ist mehr ein Werkzeug, das zur Leistungsbewertung benutzt werden kann, das Aufmerksamkeit auf potenzielle Problembereiche lenken kann, die einer intensiven Überprüfung innerhalb einer Organisation bedürfen könnten“ [1318, 1319].

Ein Konsensuspapier der Bundesärztekammer, der Kassenärztlichen Bundesvereinigung und der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften von 2001 behandelt umfassend die Thematik der klinischen Messgrößen, Qualitätskriterien und -indikatoren in der Gesundheitsversorgung und definiert darüber hinaus Wege zu deren Erstellung und Beurteilung [1320]. Als Qualitätsanforderungen an klinische Messgrößen werden Verständlichkeit, Validität, Reproduzierbarkeit, Reliabilität, Diskriminationsfähigkeit und Adjustierbarkeit genannt.

#### 15.2 Bereits bestehende Qualitätsindikatoren im Bereich Lungenkarzinom

Qualitätsindikatoren für den Bereich der Behandlung des Lungenkarzinoms wurden in den USA [1321–1324], in Dänemark [1325–1326], in den Niederlanden [1327] und in Großbritannien [1328–1329] entwickelt.

In Deutschland selbst existieren bislang keine prospektiv evaluierten Qualitätsindikatoren zur Versorgungsqualität des Lungenkarzinoms. Dennoch sind auch hierzulande Initiativen zur Verbesserung der Behandlungsqualität von Lungenkrebs-Patienten zu verzeichnen. Die Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie veröffentlichte bereits 1997 eine Leitlinie zur Qualitätssicherung beim Lungenkarzinom, die detailliert wesentliche Elemente eines Qualitätssicherungssystems inklusive der Implementierung von Qualitätsindikatoren formulierte [1330]. 2008 wurden in Deutschland durch medizinische Fachgesellschaften zwei Zertifizierungssysteme im Bereich der Lungenkrebsversorgung ins Leben gerufen, welche an die behandelnden Einrichtungen klare Forderungen bzgl. der Struktur, Prozess- und Ergebnisqualität stellen: (i) die Lungenkrebszentren unter der Federführung der Deutschen Krebsgesellschaft, der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Gesellschaft für Thoraxchirurgie sowie (ii) die Thoraxzentren der Deutschen Gesellschaft für Thoraxchirurgie. Beide Zertifizierungsverfahren beinhalten überwiegend ergebnisorientierte, operative Qualitätsindikatoren, die durch Expertengremien der jeweils beteiligten Fachgesellschaften ausgewählt wurden [1331–1332].

#### 15.3 Methodik der Entwicklung der Qualitätsindikatoren und kritische Bewertung

Die nachfolgend aufgeführten Qualitätsindikatoren (🔵 QI 1–QI 9) basieren auf konsentierten Leitlinien-Empfehlungen mit einem besonders hohen Evidenzlevel und Empfehlungsgrad. Die Bewertung erfolgte mittels des QUALIFY-Instruments der Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung [1333]. Eine detaillierte Beschreibung der Vorgehensweise findet sich im Methodenreport. Die hier empfohlenen Qualitätsindikatoren stellen einen ersten, essenziellen Schritt auf dem Weg zu einer evidenzbasierten, rationalen und koordinierten Qualitätssicherung der Behandlung von Patienten mit Lungenkrebs in Deutschland dar. Die Anzahl der empfohlenen Qualitätsindikatoren wurde in dieser frühen Phase im Hinblick auf eine leichtere Umsetzung in die Praxis bewusst niedrig gehalten, ebenso wurde auf eine Übernahme von bereits evaluierten Qualitätsindikatoren aus anderen Ländern insbesondere wegen geringer Evidenz bzw. divergenter Versorgungsstrukturen verzichtet. Aufgrund fehlender Evidenz bzw. prospektiver Evaluation wurden keine Referenzbereiche angegeben.

Die neun Qualitätsindikatoren lassen sich nahezu ausschließlich dem Bereich der konservativen Behandlung von Lungenkrebspatienten zuordnen. Qualitätsindikatoren aus dem operativen Bereich wurden in dieser ersten Fassung ausgeklammert, da sie bereits Eingang in die beiden o. g. Zertifizierungssysteme gefunden haben.

Bereits jetzt können sechs der neun Qualitätsindikatoren mittels einer gut funktionierenden Tumordokumentation ressourcenschonend erhoben und berechnet werden, sodass keine separate bzw. redundante Datenerfassung notwendig wird. Für die Berechnung des Qualitätsindikators 2 (Anteil der Patienten mit FDG-PET, Mediastinoskopie bzw. transbronchialer Endosonografie zum mediastinalen Lymphknotenstaging an allen Patienten mit NSCLC und auf der CT Thorax-Untersuchung basierender kurativer Therapieintention) können neben der Tumordokumentation in der Regel zusätzlich die in dem jeweiligen Krankenhausinformationssystem erfassten OPS-Prozeduren herangezogen werden. Lediglich die beiden Qualitätsindikatoren 1 (Tabakentwöhnung) und 9 (Anteil der Patienten mit Empfehlung einer Rehabilitationsmaßnahme an allen Patienten mit Lungenkarzinom nach Abschluss der Primärtherapie) bedürfen derzeit noch in Teilen einer separaten Erfassung, eine Vereinfachung wäre jedoch durch eine Erweiterung bestehender Tumordokumentationssysteme zu erwarten.

Keiner der neun Qualitätsindikatoren wurde bislang prospektiv evaluiert, wodurch die Aussagekraft im Hinblick auf die Güte der Qualitätsindikatoren derzeit eingeschränkt ist. Im Rahmen der zukünftigen Entwicklung ist daher eine weitergehende Evaluation mittels prospektiver Studien zwingend zu fordern. Erst dann ist auch eine vollständige methodische Güteprüfung mit dem QUALIFY-Instrument möglich. Die hier empfohlenen Qualitätsindikatoren sollten in ihrem jetzigen Entwicklungsstadium nur für interne Qualitätssicherungsmaßnahmen verwendet, jedoch keinesfalls für eine externe Qualitätssicherung herangezogen werden.

Weitere Schritte sollten in der Zusammenführung dieses Qualitätsindikatorsystems und der oben angeführten operativen Qualitätsindikatoren sowie einer stufenweisen Erweiterung mit dem Ziel einer besseren Abbildung der Behandlungskette des Lungenkarzinoms liegen.

## 15.4 Qualitätsindikatoren

### Evidenz:

Patienten mit Lungenkarzinom, die noch rauchen, sollten dazu motiviert werden, den Tabakkonsum zu beenden. Ihnen sollte eine qualifizierte Tabakentwöhnung angeboten werden (Evidenzgrad 1a, Empfehlungsgrad A).  
→ s. Leitlinienkapitel 3.2.3

Qualitätsdimension	Zähler	Nenner
– Strukturqualität	Anzahl Pat.	Anzahl Pat.
– Prozessqualität	– mit Angebot einer qualifizierten Unterstützung bei der Tabakrauchentwöhnung – mit Lungenkarzinom – zum Zeitpunkt der Erstdiagnose – mit aktivem Raucherstatus	– mit Lungenkarzinom – zum Zeitpunkt der Erstdiagnose – mit aktivem Raucherstatus

### Spezifische Aspekte/Bereiche (bei der Versorgung von Patienten mit Lungenkarzinomen), welche durch den Qualitätsindikator abgebildet werden sollen:

– Prävention

#### Nutzen bzw. Vorteile des Qualitätsindikators:

– z. T. Verbesserung von Überleben und Therapieerfolg  
– Reduktion von Nebenwirkungen bzw. Komplikationen der Therapie

#### Risiken bzw. Nachteile des Qualitätsindikators:

– keine

### QI 1: Tabakentwöhnung.

### Evidenz:

Im klinischen Stadium IB – IIIB mit kurativer Behandlungsintention soll die FDG-PET/CT-Untersuchung eingesetzt werden (Evidenzgrad 1a, Empfehlungsgrad A).

Im Falle einer im bildgebenden Verfahren (CT, PET oder PET/CT) nachgewiesenen mediastinalen Lymphknoten-Veränderung bzw. -Vergrößerung und bei fehlendem Hinweis auf eine Fernmetastasierung (M0-Status) soll eine definitive Evaluation des Lymphknotenstatus vor der kurativ intendierten Therapie erfolgen (Evidenzgrad 2a, Empfehlungsgrad A).

In Abhängigkeit von der Erfahrung des Untersuchers sind der endobronchiale Ultraschall mit Nadelbiopsie/-aspiration (EBUS-TBNA), der ösophageale Ultraschall mit Nadelbiopsie/-aspiration (EUS-FNA), die bronchoskopische Nadelbiopsie/-aspiration (TBNA), die transthorakale Nadelbiopsie/-aspiration (TTNA) und chirurgische Verfahren wie z. B. die Mediastinoskopie oder die VATS geeignete Untersuchungsmethoden. Die transbronchialen/-thorakalen und endosonografischen Nadelbiopsieverfahren sollten zur Bestätigung, aber nicht zum Ausschluss einer mediastinalen Lymphknotenmetastasierung eingesetzt werden (Evidenzgrad 1b – 2b, Empfehlungsgrad B).

→ FGD-PET(-CT): s. Kap. 5.3.3, Mediastinoskopie: s. Kap. 5.3.2.6, transbronchiale Endosonografie: s. Kap. 5.3.2.1

Qualitätsdimension	Zähler	Nenner
– Strukturqualität	<i>FDG-PET:</i> Anzahl der Pat. mit:	<i>FDG-PET, Mediastinoskopie bzw. transbronchiale Endosonografie</i> <i>jeweils:</i> Anzahl der Pat. mit:
– Prozessqualität	– FDG-PET: 3–742 (OPS Version 2009) – NSCLC – kurativer Therapieintention – klinischem Stadium IB – IIIB – CT Thorax-Untersuchung <i>Mediastinoskopie:</i> Anzahl der Pat. mit: – Mediastinoskopie: 1–691.1 (OPS Version 2009) – NSCLC – kurativer Therapieintention – klinischem Stadium IB – IIIB – CT Thorax-Untersuchung <i>transbronchiale Endosonografie:</i> Anzahl der Pat. mit: – transbronchiale Endosonografie: 3–05f (OPS Version 2009) – NSCLC – kurativer Therapieintention – klinischem Stadium IB – IIIB – CT Thorax-Untersuchung	– NSCLC – kurativer Therapieintention – klinischem Stadium IB – IIIB – CT Thorax-Untersuchung

### Spezifische Aspekte/Bereiche (bei der Versorgung von Patienten mit Lungenkarzinomen), welche durch den Qualitätsindikator abgebildet werden sollen:

– interdisziplinäre Zusammenarbeit  
– Informationen über Vorgehen bei N-Staging

### QI 2: Anteil der Patienten mit FDG-PET, Mediastinoskopie bzw. transbronchialer Endosonografie zum mediastinalen Lymphknotenstaging an allen Patienten mit NSCLC und auf der CT Thorax-Untersuchung basierender kurativer Therapieintention.

**Evidenz:**

Nach R0-Resektion und systematischer Lymphknotendisektion sollten Patienten im Stadium II bzw. IIIA<sub>1</sub>/IIIA<sub>2</sub> (vgl. 7.4.1) in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0/1) eine adjuvante Chemotherapie erhalten (Evidenzgrad 1a–2b, Empfehlungsgrad A).

Eine adjuvante Chemotherapie wird im Stadium IIIA mit inzidentellem N2-Status (IIIA<sub>1</sub> bzw. IIIA<sub>2</sub>) nach kompletter Resektion (R0) und systematischer Lymphknotendisektion empfohlen (Evidenzgrad 1a, Empfehlungsgrad A).

→ s. Kap. 7.2.3 und 7.4.2.1.1

Qualitätsdimension	Zähler	Nenner
– Prozessqualität	Anzahl der Pat. mit: – einer adjuvanten Chemotherapie mit cisplatinbasierter Kombination – NSCLC – pathologischem Stadium II bzw. IIIA <sub>1/2</sub> – R0-Resektion – systematischer Lymphknotendisektion – ECOG 0/1	Anzahl der Pat. mit: – NSCLC – pathologischem Stadium II bzw. IIIA <sub>1/2</sub> – R0-Resektion – systematischer Lymphknotendisektion – ECOG 0/1

**Weiterführende Definitionen/Beschreibungen des Qualitätsindikators:**

– nach Robinson:

- IIIA<sub>1</sub>: mediastinale Lymphknotenmetastasen bei der postoperativen histologischen Aufarbeitung in einem Lymphknotenlevel
- IIIA<sub>2</sub>: intraoperative Feststellung des Befalls eines Lymphknotenlevels
- IIIA<sub>3</sub>: Befall einer oder mehrere Positionen, präoperativ festgestellt durch Mediastinoskopie, Feinnadelbiopsie oder PET
- IIIA<sub>4</sub>: „bulky“ oder fixierte Lymphknoten (Robinson und Koautoren verstehen unter „bulky disease“: mediastinale Lymphknoten > 2–3 cm mit extrakapsulärer Infiltration; Befall mehrerer N2-Lymphknotenpositionen; Gruppen multipler, positiver kleinerer (1 bis 2 cm) Lymphknoten)

– 4 Zyklen adjuvante Chemotherapie

– In der adjuvanten Chemotherapie wird die Gabe einer cisplatinbasierten Kombination über 4 Zyklen empfohlen (Empfehlungsgrad A). In der Mehrzahl der positiven Studien wurde eine Kombination mit Vinorelbin verwendet.

– Bei relevanter Komorbidität/Kontraindikationen (Herzinsuffizienz; Niereninsuffizienz) kann Carboplatin statt Cisplatin eingesetzt werden.

– Kontraindikationen für Cisplatin:

- bei Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff Cisplatin oder anderen Platin enthaltenden Arzneimitteln
- bei Störungen der Nierenfunktion
- bei Patienten in dehydriertem Zustand (Prä- und Posthydratation ist zur Vermeidung von schweren Nierenschädigungen notwendig)
- bei Knochenmarkssuppression
- bei Beeinträchtigung des Gehörs
- bei durch Cisplatin bedingter Neuropathie
- während der Schwangerschaft und Stillzeit
- in Kombination mit Gelbfiebertvaccine und Phenytoin bei prophylaktischer Gabe

**Spezifische Aspekte/Bereiche (bei der Versorgung von Patienten mit Lungenkarzinomen), welche durch den Qualitätsindikator abgebildet werden sollen:**

– adjuvante Chemotherapie bei kurativ operierten Pat. mit NSCLC in den genannten Stadien

– interdisziplinäre Zusammenarbeit

**Nutzen bzw. Vorteile des Qualitätsindikators:**

– Überlebensvorteil bei adjuvanter Chemotherapie

**Risiken bzw. Nachteile des Qualitätsindikators:**

– potenzielle Risiken bzw. Kontraindikationen von Cisplatin

**QI 3: Adjuvante Chemotherapie bei Pat. mit NSCLC nach R0-Resektion und systematischer Lymphknotendisektion in den Stadien II bis IIIA<sub>1/2</sub>.**

**Evidenz:**

Patienten im Stadium IIIA<sub>4</sub>/IIIB sollten – wenn Allgemeinzustand und Tumorausdehnung dies zulassen – eine Kombination aus Strahlentherapie und Chemotherapie erhalten (Evidenzgrad 1b, Empfehlungsgrad A).

→ s. Kap. 7.4.4

**Qualitätsdimension****Zähler****Nenner**

– Strukturqualität	Anzahl der Pat. mit:	Anzahl der Pat. mit:
– Prozessqualität	– Radiochemotherapie	– NSCLC
	– NSCLC	– Stadium IIIA <sub>4</sub> oder IIIB
	– Stadium IIIA <sub>4</sub> oder IIIB	– ECOG 0/1
	– ECOG 0/1	– keinen Kontraindikationen gegen
	– keinen Kontraindikationen gegen	Radiochemotherapie
	Radiochemotherapie	

**Weiterführende Definitionen/Beschreibungen des Qualitätsindikators:**

- Im direkten Vergleich ist bei geeigneten Patienten die simultane Radio-/Chemotherapie der sequenziellen Therapie überlegen.
- Präferentiell sollten cisplatinbasierte Chemotherapieprotokolle für die simultane wie auch sequenzielle Radiochemotherapie gewählt werden (z. B. Cisplatin/Etoposid oder Cisplatin/Vinca-Alkaloid)
- Während der definitiven Radiochemotherapie sollten zwei Zyklen einer voll-dosierten cisplatinhaltigen Kombinationschemotherapie im Abstand von 3 – 4 Wochen appliziert werden.
- Die fortlaufende (wöchentlich bzw. täglich) niedrig dosierte Chemotherapie simultan zur Bestrahlung wird außerhalb von Studien nicht bzw. nur dann empfohlen, wenn weder ein simultaner noch ein sequenzieller Therapieansatz mit einem Zyklusintervall von 3 – 4 Wochen aufgrund von Komorbidität möglich ist.
- Die Strahlentherapie sollte eine Dosis zwischen 60 und 66 Gy bei einmal-täglicher Fraktionierung haben. Die Zeitdauer hängt von der Einzelfraktionierung ab und liegt bei 6 – 7 Wochen. Eine Unterbrechung der Strahlentherapie sollte vermieden werden.
- Allgemeinzustand – ECOG 0/1
- Lungenfunktion für Radiotherapie adäquat (siehe Kapitel Radiotherapie Stad. III)
- Bei relevanter Komorbidität (Herzinsuffizienz; Niereninsuffizienz) kann Carboplatin statt Cisplatin eingesetzt werden. Alternativ kann dann auch eine platinfreie Kombination mit Drittgenerationszytostatika eingesetzt werden (Empfehlungsgrad B).
- Kontraindikationen für Cisplatin:
  - bei Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff Cisplatin oder anderen Platin enthaltenden Arzneimitteln
  - bei Störungen der Nierenfunktion
  - bei Patienten in dehydriertem Zustand (Prä- und Posthydratation ist zur Vermeidung von schweren Nierenschädigungen notwendig)
  - bei Knochenmarkssuppression
  - bei Beeinträchtigung des Gehörs
  - bei durch Cisplatin bedingter Neuropathie
  - während der Schwangerschaft und Stillzeit
  - in Kombination mit Gelbfiebervaccine und Phenytoin bei prophylaktischer Gabe

**Spezifische Aspekte/Bereiche (bei der Versorgung von Patienten mit Lungenkarzinomen), welche durch den Qualitätsindikator abgebildet werden sollen:**

- Therapie von Pat. mit NSCLC im Stadium IIIA<sub>4</sub>
- kurative Intention der multimodalen Therapie
- interdisziplinäre Zusammenarbeit

**Nutzen bzw. Vorteile des Qualitätsindikators:**

- Implikationen für Overall- und Long-term-Survival
- Implikationen für definitive Heilungsrate

**Risiken bzw. Nachteile des Qualitätsindikators:**

- Nebenwirkungen einer kombinierten Radiochemotherapie

**QI 4: Kombinierte Radiochemotherapie im Stadium IIIA<sub>4</sub>/IIIB beim NSCLC.**

**Evidenz:**

Bei Patienten im Stadium IIIB/IV in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0/1) sollte eine Cisplatin-basierte Kombinationschemotherapie zur Verbesserung der Überlebenszeit, der Krankheitskontrolle und der Lebensqualität durchgeführt werden (Evidenzlevel 1a, Empfehlungsgrad A).

→ s. Kap.7.5.2.2

Qualitätsdimension	Zähler	Nenner
– Prozessqualität	Anzahl der Pat. mit: – cisplatinbasierter Kombinationschemotherapie – NSCLC – Stadium IIIB bzw. IV – ECOG 0/1 – Erstlinienchemotherapie	Anzahl der Pat. mit: – NSCLC – Stadium IIIB bzw. IV – ECOG 0/1 – Erstlinienchemotherapie

**Weiterführende Definitionen/Beschreibungen des Qualitätsindikators:**

– Bei relevanter Komorbidität/Kontraindikationen (Herzinsuffizienz; Niereninsuffizienz) kann Carboplatin statt Cisplatin eingesetzt werden. Alternativ kann dann auch eine platinfreie Kombination mit Drittgenerationszytostatika eingesetzt werden (Empfehlungsgrad B).

– Kontraindikationen für Cisplatin:

- bei Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff Cisplatin oder anderen Platin enthaltenden Arzneimitteln
- bei Störungen der Nierenfunktion
- bei Patienten in dehydriertem Zustand (Prä- und Posthydratation ist zur Vermeidung von schweren Nierenschädigungen notwendig)
- bei Knochenmarkssuppression
- bei Beeinträchtigung des Gehörs
- bei durch Cisplatin bedingter Neuropathie
- während der Schwangerschaft und Stillzeit
- in Kombination mit Gelbfiebertaxine und Phenytoin bei prophylaktischer Gabe

**Spezifische Aspekte/Bereiche (bei der Versorgung von Patienten mit Lungenkarzinomen), welche durch den Qualitätsindikator abgebildet werden sollen:**

– palliative Erstlinienchemotherapie bei NSCLC

**Nutzen bzw. Vorteile des Qualitätsindikators:**

– Überlebensvorteil einer cisplatinbasierten Kombinationschemotherapie gegenüber alleiniger Best supportive care

**Risiken bzw. Nachteile des Qualitätsindikators:**

– Nebenwirkungen der Chemotherapie, insbesondere von Cisplatin

**Q1 5: Cisplatin-basierte Kombinationschemotherapie bei Pat. mit NSCLC in den Stadien IIIB (Pleuraerguss) und IV.****Evidenz:**

Bei Patienten in gutem Allgemeinzustand mit einer Erkrankungsprogression nach primärer Chemotherapie wird die Durchführung einer Zweitlinientherapie bis zum Progress oder Auftreten von Toxizitäten empfohlen (Evidenzgrad 1a – b, Empfehlungsgrad A).

→ s. Kap.7.5.3

Qualitätsdimension	Zähler	Nenner
– Prozessqualität	Anzahl der Pat. mit: – Zweitlinienchemotherapie – NSCLC IIIB(Pleura)/IV – Erkrankungsprogression nach primärer Chemotherapie – ECOG 1/2	Anzahl der Pat. mit: – NSCLC IIIB(Pleura)/IV – Erkrankungsprogression nach primärer Chemotherapie – ECOG 1/2

**Weiterführende Definitionen/Beschreibungen des Qualitätsindikators:**

– Trotz niedriger Ansprechraten kann eine Verlängerung des Überlebens und eine Verbesserung tumorbedingter Symptome erreicht werden.

– Zugelassen für die Behandlung mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC nach vorangegangener Chemotherapie sind: Docetaxel, Pemetrexed und Erlotinib.

– In Phase-III-Studien sind mit entsprechender Evidenz geprüft: Docetaxel, Pemetrexed, orales Topotecan, Vinflunin, Gefitinib und Erlotinib.

**Spezifische Aspekte/Bereiche (bei der Versorgung von Patienten mit Lungenkarzinomen), welche durch den Qualitätsindikator abgebildet werden sollen:**

– Zweitlinienchemotherapie bei NSCLC

**Nutzen bzw. Vorteile des Qualitätsindikators:**

– Verbesserung der Überlebenszeit

**Risiken bzw. Nachteile des Qualitätsindikators:**

– Nebenwirkungen der Chemotherapie

**Q1 6: Zweitlinienchemotherapie bei Pat. mit NSCLC und Progress nach primärer Chemotherapie.**

**Evidenz:**

Patienten mit einer bestrahlungsfähigen Tumorausbreitung eines kleinzelligen Lungenkarzinoms sollten nach Möglichkeit eine frühe kombinierte Chemostrahlentherapie erhalten (Evidenzgrad 2a, Empfehlungsgrad B).  
→ s. Kap. 8.5.2

**Qualitätsdimension**

- Strukturqualität
- Prozessqualität

**Zähler****Simultane Radiochemotherapie:**

- Anzahl der Pat. mit:
- simultaner Radiochemotherapie
  - SCLC
  - Stadium IIB[T3] bis IIIB
  - ECOG 0 / 1
  - Alter ≤ 70 Jahre (*Anmerkung: das biologische Alter lässt sich nicht exakt definieren, daher tatsächliches Alter; alternativ: KEINE Altersbegrenzung*)
  - keinen Kontraindikationen gegen Radiotherapie

**Sequenzielle Radiochemotherapie:**

- Anzahl der Pat. mit:
- sequenzieller Radiochemotherapie
  - SCLC
  - Stadium IIB[T3] bis IIIB
  - ECOG 0 / 1

**Nenner****Jeweils für simultane oder sequenzielle Radiochemotherapie bzw. alleinige Chemotherapie:**

- Anzahl der Pat. mit:
- SCLC
  - Stadium IIB[T3] bis IIIB
  - ECOG 0 / 1
  - Alter ≤ 70 Jahre (*Anmerkung: das biologische Alter lässt sich nicht exakt definieren, daher tatsächliches Alter; alternativ: KEINE Altersbegrenzung*)
  - keinen Kontraindikationen gegen Radiotherapie

**Weiterführende Definitionen/Beschreibungen des Qualitätsindikators:**

- Chemotherapie: Cisplatin/Etoposid über 4 (– 6) Zyklen in 3-wöchigen Intervallen. Die Dosis pro Zyklus sollte für Cisplatin 80 mg/m<sup>2</sup> und für Etoposid 300 mg/m<sup>2</sup> i.v. aufgeteilt in 3 oder 5 Tageseinzeldosen nicht unterschreiten.
- Bei Kontraindikationen für Cisplatin (Herz-, Niereninsuffizienz etc.) kann Carboplatin eine Alternative darstellen.
- Kontraindikationen für Cisplatin:
  - bei Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff Cisplatin oder anderen Platin enthaltenden Arzneimitteln
  - bei Störungen der Nierenfunktion
  - bei Patienten in dehydriertem Zustand (Prä- und Posthydratation ist zur Vermeidung von schweren Nierenschädigungen notwendig)
  - bei Knochenmarkssuppression
  - bei Beeinträchtigung des Gehörs
  - bei durch Cisplatin bedingter Neuropathie
  - während der Schwangerschaft und Stillzeit
  - in Kombination mit Gelbfiebervaccine und Phenytoin bei prophylaktischer Gabe
- Strahlentherapie:
  - Erste Wahl der Bestrahlung ist eine gleichzeitig mit dem ersten Chemotherapiezyklus beginnende simultane hyperfraktionierte akzelerierte Strahlentherapie mit einer GDH von 45 Gy appliziert in 2 × täglichen ED von 1,5 Gy über 15 Tage.
  - Eine alternative Therapiestrategie der Bestrahlung ist eine simultane konventionell fraktionierte Radiotherapie parallel zu zwei PE-Zyklen möglichst frühzeitig im Behandlungsverlauf (ab dem 1. oder 2. Chemotherapie-Zyklus). Hier ist eine GHD von 55 – 60 Gy mit täglichen ED von 1,8 bis 2,0 Gy anzustreben.
  - Die konsekutive Durchführung von Chemotherapie und nachfolgender Bestrahlung ist bei Patienten in höherem Alter oder bei eingeschränktem Allgemeinzustand bzw. dem Vorliegen von Komorbiditäten angebracht.

**Spezifische Aspekte/Bereiche (bei der Versorgung von Patienten mit Lungenkarzinomen), welche durch den Qualitätsindikator abgebildet werden sollen:**

- Therapie von Pat. mit SCLC in den Stadien IIB[T3] – IIIB (TNM: cT1/2 N2 – 3 M0, cT3/4 N0 – 3 M0)
- interdisziplinäre Zusammenarbeit
- frühzeitige Integration von Strahlentherapie in den Behandlungsablauf

**Nutzen bzw. Vorteile des Qualitätsindikators:**

- Verbesserung der Prognose

**Risiken bzw. Nachteile des Qualitätsindikators:**

- Nebenwirkungen einer kombinierten Radiochemotherapie

**QI 7: Simultane/sequenzielle Radiochemotherapie bzw. alleinige Chemotherapie bei Pat. mit SCLC in den bestrahlungsfähigen Stadien IIB[T3] – IIIB (TNM: cT1/2 N2 – 3 M0, cT3/4 N0 – 3 M0).**



**Evidenz:**

Bei allen Patienten mit Remission nach Abschluss der Chemo-Strahlentherapie sollte eine prophylaktische Schädelbestrahlung mit einer GHD bis 30 Gy bevorzugt in Einzeldosen von 1,8 bis 2,0 Gy täglich durchgeführt werden (Evidenzgrad 1a, Empfehlungsgrad A).

→ s. Kap.8.5.3

Qualitätsdimension	Zähler	Nenner
– Strukturqualität	Anzahl der Pat. mit:	Anzahl der Pat. mit:
– Prozessqualität	– abgeschlossener Radiatio des Schädels	– SCLC
	– SCLC	– Remission nach Abschluss der
	– Remission nach Abschluss der Primärtherapie	Primärtherapie

**Weiterführende Definitionen/Beschreibungen des Qualitätsindikators:**

- Remission: mindestens partielle Remission gemäß WHO- bzw. RECIST-Kriterien
- adjuvante Radiatio des Schädels: Gesamtdosis von 30 Gy in Einzeldosen von 1,8 – 2,0 Gy

**Spezifische Aspekte/Bereiche (bei der Versorgung von Patienten mit Lungenkarzinomen), welche durch den Qualitätsindikator abgebildet werden sollen:**

- Therapie von Pat. mit SCLC
- interdisziplinäre Zusammenarbeit

**Nutzen bzw. Vorteile des Qualitätsindikators:**

- Prophylaxe von zerebralen Metastasen
- Verbesserung der Prognose

**Risiken bzw. Nachteile des Qualitätsindikators:**

- Nebenwirkungen der Radiatio des Hirnschädels

**QI 8: Prophylaktische Radiatio des Hirnschädels bei Pat. mit SCLC und Remission nach Abschluss der Primärtherapie.**

**Evidenz:**

Einzelne Rehabilitationsmaßnahmen (nicht-medikamentöse und pflegerische) weisen positive Effekte in Bezug auf Lebensqualität (unter Einbeziehung der psychischen Befindlichkeit) oder Luftnot bei Lungenkrebspatienten auf und sind daher im Rahmen von Rehabilitationsverfahren (ambulant oder stationär) zu empfehlen (Evidenzgrad 1a, Empfehlungsgrad B).

Stationär durchgeführte onkologische Rehabilitationsverfahren sind zur Verbesserung von Lebensqualität und aerober Ausdauer nach Primärtherapie zu empfehlen, wenn bestimmte Qualitätsanforderungen erfüllt sind. Dazu gehören die im Rahmen von BAR-Richtlinien vorgegebenen Struktur-, Prozess- und Ergebnismerkmale und eine ausreichende und den Kostenträgern und Zuweisern zu dokumentierende Erfahrung in der Rehabilitation von Lungenkrebspatienten. Die Rehabilitationsdauer sollte flexibel und auf den Einzelfall bezogen sein und sich an den mit dem Patienten gemeinsam besprochenen Therapiezielen (Reintegration in den Alltag, „Reha vor Rente“, „Reha vor Pflege“) orientieren (Empfehlungsgrad C).

Ambulante Rehabilitationsverfahren sind dann mit dem Patienten zu diskutieren, wenn diese Einrichtungen vergleichbare hohe Anforderungen erfüllen, wie sie stationäre Einrichtungen erfüllen müssen. Onkologische Rehabilitationseinrichtungen, die sich an ambulanten oder stationären Rehabilitationsmaßnahmen bei Lungenkrebspatienten beteiligen, sollten auch pneumologische Fachkompetenz besitzen und spezielle Programme für Patienten mit Lungenkrebs anbieten. Primärbehandelnde Ärzte sollten bei der Auswahl der geeigneten Klinik beteiligt sein (Empfehlungsgrad D).

→ s. Kap.13

Qualitätsdimension	Zähler	Nenner
– Strukturqualität	Anzahl der Pat. mit:	Anzahl der Pat. mit:
– Prozessqualität	– Empfehlung einer Rehabilitationsmaßnahme	– Lungenkarzinom
	– Lungenkarzinom	– abgeschlossener Primärtherapie
	– abgeschlossener Primärtherapie	

**Spezifische Aspekte/Bereiche (bei der Versorgung von Patienten mit Lungenkarzinomen), welche durch den Qualitätsindikator abgebildet werden sollen:**

- Integration der Rehabilitation in die Behandlung von Patienten mit Lungenkarzinomen und abgeschlossener Primärtherapie

**Nutzen bzw. Vorteile des Qualitätsindikators:**

- Verbesserung der Behandlungsqualität von Patienten mit Lungenkarzinomen und abgeschlossener Primärtherapie

**QI 9: Anteil der Patienten mit Empfehlung einer Rehabilitationsmaßnahme an allen Patienten mit Lungenkarzinom nach Abschluss der Primärtherapie.**

## 16 Gesundheitsökonomische Erkenntnisse



### 16.1 Gesundheitsökonomischer Hintergrund

Neben der klinischen Wirksamkeit (Effektivität) medizinischer Maßnahmen spielen in Zeiten sich stetig verschärfender Finanzierungsgpässe auch zunehmend ökonomische Aspekte eine Rolle bei der Auswahl von Diagnose und Therapieverfahren. Aus diesem Grund sollen auch in der vorliegenden Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des Lungenkarzinoms gesundheitsökonomische Aspekte berücksichtigt werden. Der Fokus der gesundheitsökonomischen Betrachtung bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die Kosteneffektivität medizinischer Maßnahmen. Der Begriff Kosteneffektivität zielt auf die Frage ab, in welchem Verhältnis sich die Wirksamkeit einer Maßnahme und die damit verbundenen Kosten begegnen. Eine Maßnahme ist kosteneffektiv, wenn

- ▶ die Maßnahme andere Vergleichsstrategien dominiert. „Dominiert“ bedeutet in diesem Zusammenhang, dass die Maßnahme kostensparender und gleichsam besser wirksam ist als relevante Vergleichsmaßnahmen.
- ▶ die Maßnahme über eine bessere Wirksamkeit verfügt, welche allerdings mit zusätzlichen Kosten verbunden ist. In diesem Fall gelten Zusatzkosten von etwa 50 000 Euro pro einem gegenüber relevanten Vergleichsstrategien gewonnenem QALY (qualitätsadjustiertes Lebensjahr) als Obergrenze der Kosteneffektivität. Alternativ werden auch gerettete Lebensjahre gegenüber der Vergleichsstrategie herangezogen (wenn keine lebensqualitativen Informationen zur Verfügung stehen und somit keine QALYs berechenbar sind). Übersteigen die Ausgaben für ein zusätzliches QALY (alternativ: gerettetes Lebensjahr) diese Grenze, geht man davon aus, dass die notwendigen Zusatzkosten für andere medizinische Maßnahmen eine bessere Verwendung fänden. Demnach wäre die Maßnahme nicht mehr als kosteneffektiv zu bezeichnen. In Deutschland findet diese Grenze keine rigorose Anwendung. Da sie jedoch gemäß internationaler üblicher Gebräuchlichkeiten benutzt wird, wird der Begriff „Kosteneffektivität“ in den gesundheitsökonomischen Ausführungen dieser Leitlinie ebenfalls in diesem Kontext genutzt. *[Der Begriff „inkrementelle Kosteneffektivität“ oder „inkrementelles Kosteneffektivitätsverhältnis“ gibt in diesem Zusammenhang an, welche Zusatzkosten für eine zusätzliche Einheit eines Outcomeparameters aufgewendet werden müssen und ist definiert als Kostendifferenz (Kosten zu untersuchende Methoden – Kosten der Vergleichsmethode)/Effektivitätsdifferenz (Effektivität zu untersuchende Methoden – Effektivität der Vergleichsmethode).]*

### 16.2 Gesundheitsökonomische Methoden

Die gesundheitsökonomische Bewertung von Diagnostik, Staging, Therapie und Behandlung des Lungenkrebses orientiert sich eng an der im Jahr 2005 publizierten NICE-Leitlinie „Diagnosis and treatment of lung cancer“ des National Collaborating Center for Acute Care [1334].

**Literaturrecherche:** Aus Ressourcengründen wurde eine kombinierte Literatursuche vorgenommen. Die in der Recherche der NICE-Leitlinie „Diagnosis and treatment of lung cancer“ des National Collaborating Center for Acute Care [1334] berücksichtigten Publikationen (basierend auf einer systematischen Literaturrecherche bis 31. 12. 2003) wurden durch eine Updaterecherche 1. 1. 2004 ergänzt, die sämtliche relevante Literatur ab 1. 1. 2004 berücksichtigt.

Die Evidenzeinschätzung orientierte sich an den Evidenzleveln des Oxford Centre for Evidence-based Medicine (Mai 2001). Die Bewertung erfolgte dabei mithilfe adaptierter und standardisierter Checklisten zur Studienqualität.

**Ableitung gesundheitsökonomischer Schlussfolgerungen:** Anschließend wurde für jedes medizinische Leitlinienkapitel der Versuch unternommen, trotz substanzieller methodischer Einschränkungen hinsichtlich der Übertragbarkeit ökonomischer Studienergebnisse, gesundheitsökonomische Schlussfolgerungen abzuleiten. Diese stützen sich auf Ergebnisse aller gefundenen Artikel, sowohl die der Update-Suche als auch auf die der NICE-Leitlinie „Diagnosis and treatment of lung cancer“ des National Collaborating Center for Acute Care [1334]. Dabei wurde deutschen Studien bzw. Studien, die sich in der Auswertung ökonomischer Parameter auf das deutsche Gesundheitswesen beziehen, eine besondere Priorität eingeräumt. Auf die Angabe von Empfehlungsgraden wurde aber aufgrund der zugrundeliegenden Heterogenität der Studienergebnisse explizit verzichtet.

### 16.3 Gesundheitsökonomie Ergebnisse

**Probleme der Interpretation:** Aus Sicht des deutschen Gesundheitswesens können auf Basis der aktuellen Studienlage keine eindeutigen und klaren gesundheitsökonomischen Empfehlungen abgeleitet werden. Nur wenige der gefundenen Untersuchungen/Analysen wurden in Deutschland durchgeführt bzw. beziehen sich in den berichteten Ergebnissen auf das deutsche Gesundheitswesen. Die Tatsache, dass die identifizierten Publikationen auf verschiedene Gesundheitssysteme fokussiert sind, schränkt zudem den Vergleich der Ergebnisse untereinander ein. Ein weiterer Grund für die vorsichtige Interpretation der berichteten Resultate ergibt sich aus den unterschiedlichen ökonomischen Perspektiven der Originalstudien, unterschiedlichen Patientenpopulationen, verschiedenen Studienannahmen etc. Aus diesem Grund sind sämtliche gesundheitsökonomischen Zusammenfassungen eher als vorsichtige Hinweise zu interpretieren denn als harte Empfehlungen. Dazu kommt, dass es die bisherige Datenlage aufgrund erheblicher Unschärfen in der Definition, des Studiensettings, der Kosten und des Sponsorings nicht zulässt, valide Aussagen zur Modifikation des medizinisch notwendigen Vorgehens zu formulieren.

**Zukünftiger Forschungsbedarf:** Grundsätzlich besteht bezüglich gesundheitsökonomischer Analysen zur Diagnostik und Therapie des Lungenkarzinoms ein erheblicher und auf das deutsche Gesundheitssystem ausgerichteter Forschungsbedarf.

#### 16.3.1 Gesundheitsökonomische Aspekte der Primärprävention des Lungenkarzinoms

Gesundheitsökonomische Studien zur Primärprävention des Lungenkarzinoms waren nicht Bestandteil der systematischen Suchstrategie. In der gesundheitsökonomischen Literatur gibt es dennoch zahlreiche Hinweise auf die hohe Kosteneffektivität von Maßnahmen, die auf Tabakentwöhnung abzielen, wobei in der Regel nicht zwischen bereits am Lungenkarzinom Erkrankten und Nicht-Erkrankten unterschieden wird.

In einer britischen Publikationen von Parrott et al. 2004 [1335] wurden Tabakentwöhnungsprogramme verschiedener Intensitätsstufen untersucht (z. B. [A] 3 Minuten Beratungsgespräch, [B] Beratungsgespräch + Selbsthilfeeinrichtungen, [C] Beratungsgespräch + Selbsthilfeeinrichtungen + Nikotinersatzprodukte, [D] Beratungsgespräch + Selbsthilfeeinrichtungen + Nikotinersatzprodukte + Empfehlung eines Klinikaufenthaltes zur Tabakentwöhnung). Dabei schwankten die Kosten pro gerettetes Lebens-

jahr zwischen £159 für Intervention [A] und £1002 für Intervention [D]. Somit sind alle Maßnahmen als hochgradig kosteneffektiv einzuschätzen. Zudem findet in dieser Publikation auch ein weiteres US-amerikanisches Studienergebnis zu Tabakentwöhnungsmaßnahmen Erwähnung. Demnach liegen die Kosten pro gerettetes Lebensjahr bei etwa \$2600 (bzw. \$1900 pro zusätzlichem QALY), sind damit also ebenfalls, entsprechend der international üblichen Konventionen, kosteneffektiv.

Auch eine weitere aktuelle Publikation kommt zu einem ähnlichen Ergebnis bei der Beurteilung der Kosteneffektivität [1336]. Demnach liegen die Kosten pro gewonnenem QALY für verschiedene Interventionen zur Tabakentwöhnung zwischen wenigen Hundert Euro bis wenigen Tausend Dollar. Nach Einschätzung der Autoren sind solche Tabakentwöhnungsmaßnahmen im Vergleich zu anderen Präventionsprogrammen und anderen medizinischen Behandlungen als hochgradig kosteneffektiv einzuschätzen. Selbst bei einem Vergleich mit regulär im Regelleistungskatalog enthaltenen Leistungen wie Hypertoniebehandlung zeigen Tabakentwöhnungsprogramme eine überlegene Kosteneffektivität.

**Gesundheitsökonomische Zusammenfassung zur Primärprävention:** Obwohl aus Perspektive des deutschen Gesundheitswesens nach unserer Kenntnis bislang keine belastbaren Studien existieren, gibt es in der internationalen Studienlage starke Hinweise auf eine Kosteneffektivität von Primärpräventionsmaßnahmen, insbesondere zur Tabakentwöhnung.

### 16.3.2 Gesundheitsökonomische Aspekte zur Früherkennung des Lungenkarzinoms

Insgesamt wurden 2 Studien (2 in der Update-Suche, in der NICE-Leitlinie wurden Methoden der Früherkennung nicht berücksichtigt) identifiziert, die sich mit ökonomischen Aspekten der Früherkennung des Lungenkarzinoms befassten. Keine der identifizierten Studien wurde in Deutschland durchgeführt oder bezog sich in den berichteten Ergebnissen auf Deutschland.

Eine Entscheidungsanalyse von Manser et al. 2005 [1337] (Evidenzgrad 2b) untersuchte die Kosteneffektivität einer im 5-Jahresrhythmus durchgeführten CT-Reihenuntersuchung bei einer hypothetischen Kohorte von 10 000 Personen ab dem 60. Lebensjahr. Die jährliche Inzidenz von Lungenkrebskrankungen wurde mit 552 Fällen pro 100 000 Personen angenommen. Nach Ansicht der Autoren entspricht diese Annahme der geschätzten Lungentumorinzidenz bei Rauchern (40 Zigaretten täglich über 40 Jahre, Alter 60 Jahre). Die zugrunde liegenden Annahmen wurden in zusätzlichen Analysen variiert. Annahmen zu Spezifität und Sensitivität des CT-Screenings entstammen 6 publizierten Studien. Die Mortalitätsdaten für die Berechnung geretteter Lebensjahre wurden aus Studien entnommen, in denen die stadiumabhängige Sterblichkeit berichtet wurde. Es wurden nur direkte medizinische Kosten berücksichtigt, die durch Screening und anschließende medizinische Eingriffe angefallen sind. Die Kostenperspektive war die des australischen Medicare-Programmes (staatliches Gesundheitsversorgungsprogramm). Eine Diskontierung wurde vorgenommen.

Im Ergebnis zeigte sich, dass gemessen an einem Schwellenwert von \$50 000 pro gegenüber der Kontrollgruppe gewonnenem QALY die CT-Reihenuntersuchung in der untersuchten Form nicht kosteneffektiv ist. Im Basisszenario (männlich, 60–64 Jahre) lagen diese Kosten bei \$105 090 pro gewonnenem QALY. Zwar zeigte sich eine Reduktion der Lungenkrebssterblichkeit in Höhe von 27%, diese war jedoch in der Untersuchung mit unverhältnismäßig hohen Zusatzkosten von \$1649 pro Screening-Teil-

nehmer verbunden. Auch in den Sekundäranalysen zeigte sich diesbezüglich keine grundsätzlich veränderte Einschätzung der Kosteneffektivität. Dennoch wird von den Autoren der Studie zu Recht auf die hohe Unsicherheit ihrer Modellannahmen hingewiesen. Die getroffenen Annahmen der Studie sind aus Sicht der Leitlinienkonsensuskonferenz allerdings nicht realistisch, weshalb auf eine Berücksichtigung in der Zusammenfassung explizit verzichtet wird.

Eine weitere Möglichkeit der Früherkennung besteht durch parallele Anwendung verschiedenartiger Screeningtests. So untersuchte eine von Bechtel et al. 2005 [1338] (Evidenzgrad 3b) publizierte Studie die Effektivität der Kombination von Thorax-CT, Thorax-Röntgen und Sputum-Analyse im Labor. Durchgeführt wurde auch diese Screeningstudie in einer Risikopopulation, die vorab mittels Fragebogen und spirometrischer Untersuchung in Hausarztpraxen rekrutiert wurde. Danach wurde ein Teil der Patienten einem Screening unterzogen (88 von 126 Personen) – einige Patienten waren mit den Screeningmaßnahmen nicht einverstanden. Es erfolgte keine Randomisierung, ebenso wurde kein direkter Vergleich der beiden Gruppen vorgenommen, vielmehr beschränkte sich die Studie auf eine Beschreibung der Beobachtungen.

In der Gruppe der 88 Screening-Patienten wurden letztlich 6 Tumore identifiziert, in der Gruppe ohne Screening wurden bei 38 Patienten 2 Tumore entdeckt und einer Behandlung zugeführt. Da es sich bei dieser Studie eben nicht um eine Vergleichsstudie handelt, ist die Aussagekraft entsprechend eingeschränkt. Dennoch kann aus ökonomischer Sicht festgehalten werden, dass die Identifikation von Tumoren zu relativ günstigen Kosten erreicht werden konnte (hier \$11 925 pro identifiziertem Tumor), wenn Screeningmethoden in einer Hochrisikopopulation durchgeführt werden (hier lag die Lungenkrebsprävalenz bei 6,8%) Zu diesem Zweck eignen sich insbesondere einfache Methoden der Vorselektion (z.B. mittels Patientenfragebögen) (Evidenztab. 16.3.2a+b).

**Gesundheitsökonomische Zusammenfassung zur Früherkennung des Lungenkarzinoms:** Im Rahmen des Konsensusprozesses dieser Leitlinie wurde festgestellt, dass die gefundenen Studien zur Früherkennung des Lungenkarzinoms wegen unzureichender Daten keine dezidierten gesundheitsökonomischen Schlussfolgerungen zulassen.

### 16.3.3 Gesundheitsökonomische Aspekte diagnostischer Maßnahmen

Insgesamt wurden 20 Studien (18 in der aktuellen NICE-Leitlinie, 2 in der Update-Suche) identifiziert, die sich mit ökonomischen Aspekten diagnostischer Maßnahmen befassen. Nachfolgend werden die grundlegenden Methoden und Erkenntnisse der Studien beschrieben, die im Rahmen der Update-Suche berücksichtigt wurden. Zudem wird die einzige deutsche Studie [1339], die bereits von der NICE-Leitlinie erfasst wurde, genauer ausgeführt.

#### Studienlage Deutschland

Dietlein et al. (2000) [1339] (Evidenzgrad 1c) entwickelten ein entscheidungsanalytisches Modell zur vergleichenden Bewertung der Kosteneffektivität folgender diagnostischer Maßnahmen bei Patienten mit isolierten Lungenrundherden (SPN – Solitary Pulmonary Nodules) < 3 cm (Feststellung nach initialer CT-Untersuchung): (A) „Wait and watch“-Strategie (mit regelmäßiger CT-Kontrolle auf SPN-Wachstum), (B) Nadelbiopsie, (C) diagnostische Chirurgie, (D) FDG-PET. Das Modell bezog sich auf eine Risikokohorte von 62-jährigen Männern mit zuvor diagnostizier-

tem unauffälligem Lymphstatus. Unter anderem wurden die Daten zu Spezifität und Sensitivität der Diagnostikmethoden, zu Überlebensraten und Lebenserwartung der medizinischen Literatur entnommen. Für die Analyse der Kosten wurde die Perspektive der deutschen Krankenversicherungssysteme eingenommen. Zudem wurden Folgekosten durch die Testergebnisse (z. B. Resektionen, histologische Befundung etc.) berücksichtigt.

Die höchste Lebenserwartung wurde durch Einsatz des FDG-PET (9,4 Jahre), gefolgt von diagnostischer Chirurgie (9,4 Jahre), Nadelbiopsie (9,2 Jahre) und letztlich der Strategie „Wait and watch“ (9,0 Jahre) erlangt. Die höchsten Kosten waren hingegen mit der diagnostischen Chirurgie (10866 Euro), gefolgt von FDG-PET (10631 Euro), verbunden. Die Strategie „Wait and watch“ gehörte zu den Maßnahmen mit geringsten Folgekosten (9031 Euro), die Maßnahme FDG-PET zeigte sich allerdings als die kosteneffektivste (zumindest solange der Anteil maligner Lungenrundherde nicht unter 20% lag). Die Kosten pro gewonnenem Lebensjahr gegenüber der Strategie „Wait and watch“ lagen für diese Methode bei 3218 Euro pro Patient. Gegenüber der (in der Effektivität vergleichbaren) diagnostischen Chirurgie zeigte sich die FDG-PET hochgradig kosteneffektiv mit Einsparungen in Höhe von 6912 Euro pro zusätzlichem Lebensjahr. Die Autoren kamen letztlich zu dem Schluss, dass FDG-PET in Deutschland im Vergleich zu den untersuchten Alternativen eine sehr kosteneffektive diagnostische Maßnahme für die Untersuchung von isolierten Lungenrundherden sei, weil es den Betroffenen ein Höchstmaß an Lebenserwartung bei akzeptablen Kosten ermöglichte.

#### Internationale Studienlage

Einen ähnlichen Untersuchungsfokus sowie eine vergleichbare Methodik zu Dietlein et al. [1339] hatte die von Lejeune et al. (2005) [1340] (Evidenzgrad 1c) durchgeführte Studie. Hier wurde ein Vergleich der Strategie „Wait and watch“ mit einer PET-Untersuchung sowie der kombinierten CT+PET-Untersuchung (kein PET-CT) vorgenommen. Die Basisanalyse untersuchte an einer hypothetischen Patientenpopulation (65 Jahre, Raucher mit etwa 1,5 Packungen am Tag) sowohl die Wirksamkeit als auch die Kosteneffektivität der Diagnose von malignen isolierten Lungenrundherden (Anteil maligner isolierten Lungenrundherde im Basisszenario mit 43% angenommen). Die Entscheidungsbaume wurden auf Basis von Literaturangaben gebildet und durch ein multidisziplinäres Expertenboard vervollständigt und validiert. Die Kostenanalyse wurde aus Sicht des französischen Krankenversicherungssystems vorgenommen. Zudem wurden Folgekosten durch die Testergebnisse (z. B. Biopsien, Lobektomien) berücksichtigt. Als Outcome wurde ebenfalls die mittlere Überlebenszeit in Jahren herangezogen.

Es zeigte sich in der CT+PET-Gruppe eine den anderen Vergleichsgruppen überlegene Effektivität (mittlere Überlebenszeit = 13,78 Jahre vs. 13,73 Jahre bei PET-Strategie und 12,81 Jahre bei der Strategie „Wait and watch“). Die Gesamtkosten waren dagegen in der PET-Gruppe höher (Kosten pro Patient = 8770 Euro vs. 6327 Euro in der „Wait and watch“-Gruppe bzw. 7959 Euro in der Gruppe CT + PET). Der Vergleich der beiden Strategien PET und CT + PET mit der Gruppe „Wait and watch“ zeigte eine bessere Kosteneffektivität zugunsten CT + PET (Kosten pro gegenüber der „Wait and watch“-Gruppe gewonnenem Lebensjahr = 3022 Euro vs. 4790 Euro bei PET-Gruppe). Auch hier zeigte sich eine Abhängigkeit vom Risiko der Malignität der isolierten Lungenrundherde. Je geringer der Anteil maligner Ausprägungen,

desto schlechter gestaltete sich die Kosteneffektivität der untersuchten Methoden gegenüber der Strategie „Wait and watch“.

Eine japanische Studie von Tsushima et al. (2004) [1341] (Evidenzgrad 2c) untersuchte ebenfalls mittels Entscheidungsanalyse die Kosteneffektivität von CT+FDG-PET (kein PET-CT), CT+FDG-PET (kein PET-CT) + CT-geleitete Nadelbiopsie und CT+CT-geleitete Nadelbiopsie im Vergleich zur alleinigen CT-Untersuchung von isolierten Lungenrundherden. Im Gegensatz zu den vorher beschriebenen Entscheidungsanalysen zur Diagnose wurde in dieser Studie die Diagnosegenauigkeit als ökonomischer Outcomeparameter herangezogen. Diese Tatsache schränkte die Vergleichbarkeit mit den anderen Studien ein, die als Outcome in der Regel die Überlebenszeit verwendeten. Die Daten zu den Gütekriterien der diagnostischen Tests (Spezifität, Sensitivität) wurden der Literatur entnommen. Kosteninformationen entstammten dem japanischen Gesundheitsministerium und bezogen sich in der Perspektive auf das nationale japanische Gesundheitssystem. Die Prävalenz maligner Veränderungen isolierter Lungenrundherde wurde im Basisszenario mit 10% angenommen.

Die höchste Genauigkeit bei der Diagnosestellung wurde mit 96% mittels CT+FDG-PET+CT-geleitete Nadelbiopsie erreicht. Die Strategie CT-Untersuchung erreichte nur eine 67%ige Genauigkeit, durch die hohe Zahl unnötiger thorakaler chirurgischer Eingriffe war sie allerdings auch mit den höchsten Gesamtkosten von ¥ 765 203 (entspricht etwa 4700 Euro) verbunden. Im Ergebnis zeigte sich, dass alle Strategien sowohl bezüglich verursachter Gesamtkosten als auch bei der Genauigkeit der Diagnosestellung der Strategie einer alleinigen CT-Untersuchung überlegen waren (Evidenztab. 16.3.3a+b).

**Gesundheitsökonomische Zusammenfassung zur Diagnostik:** Nur eine der gefundenen Untersuchungen/Analysen wurde in Deutschland durchgeführt (Dietlein et al. 2000 [1339]). Die Tatsache, dass die anderen identifizierten Publikationen auf verschiedene Gesundheitssysteme fokussiert sind, schränkt zudem den Vergleich der Ergebnisse untereinander ein. Ein weiterer Grund für die vorsichtige Interpretation der berichteten Resultate ergibt sich aus den unterschiedlichen ökonomischen Perspektiven der Originalstudien, unterschiedlichen Patientenpopulationen, verschiedenen Studienannahmen etc.

Die folgende Zusammenfassung ist unter Berücksichtigung der genannten Einschränkungen dennoch möglich:

- ▶ *Zu zahlreichen Diagnose-Methoden liegen keine Kosteneffektivitätsanalysen vor, demnach lässt sich für diese Verfahren auch keine gesundheitsökonomische Beurteilung ableiten.*
- ▶ *FDG-PET scheint auf Basis bisheriger Erkenntnisse eine kosteneffektive<sub>KV,GS</sub> diagnostische Strategie bei der Untersuchung von isolierten Lungenrundherden zu sein [1339 – 1341].*
- ▶ *Das Ausmaß der Kosteneffektivität einzelner als auch kombinierter Diagnosemaßnahmen ist von der Prävalenz maligner Lungenrundherde und damit der untersuchten Population abhängig [1339, 1340].*
- ▶ *Es gibt Hinweise, dass Thorax-CT-Untersuchungen vor bronchoskopischen Eingriffen die Zahl invasiver Eingriffe reduzieren können und so mögliche Kosteneinsparungen<sub>GS</sub> nach sich ziehen [1342].*

#### Perspektivenlegende der ökonomischen Analyse

KV – Krankenversicherungssystem

GS – Gesundheitssystem

### 16.3.4 Gesundheitsökonomische Aspekte des Stagings

#### PET-Staging

Insgesamt wurden 12 Studien (9 in der aktuellen NICE-Leitlinie, 3 in der Update-Suche) identifiziert, die sich mit ökonomischen Aspekten des PET-Stagings bei Patienten mit Lungentumoren befassen. Die meisten der berücksichtigten Studien wurden in Form entscheidungsanalytischer Modelle konzipiert. Nachfolgend werden die grundlegenden Methoden und Erkenntnisse der Studien beschrieben, die im Rahmen der Update-Suche berücksichtigt wurden. Zudem werden die einzigen 2 deutschen Studien [1343, 1344], die bereits von der NICE-Leitlinie erfasst wurden, genauer ausgeführt. In der NICE-Leitlinie wurde eine weitere Studie ebenfalls als in Deutschland durchgeführt identifiziert [1345]. Nach genauerer Prüfung stellte sich allerdings heraus, dass diese dem US-amerikanischen Gesundheitssystem zuzuordnen war. Aus diesem Grund werden diese Studien in den folgenden Ausführungen nicht mehr explizit dargestellt.

#### Studienlage Deutschland

Die als Entscheidungsanalyse konzipierte deutsche Studie von Dietlein et al. (2000) [1343] (Evidenzgrad 2a) untersuchte diverse Strategien zum PET-Staging bei einer hypothetischen Patientenkohorte mit NSCLC im Alter von 62 Jahren aus Perspektive der gesetzlichen Krankenversicherung. Zu den untersuchten Strategien gehörten:

- ▶ CT + Mediastinoskopie
- ▶ Ganzkörper FDG-PET bei negativem CT-Befund
- ▶ Ganzkörper FDG-PET bei allen Patienten. Bei positivem PET-Befund erfolgte die Durchführung einer Mediastinoskopie
- ▶ Ganzkörper FDG-PET bei allen Patienten. Bei positivem PET sowie CT-Befund erfolgte keine Durchführung einer Mediastinoskopie bzw. Resektion
- ▶ Ganzkörper FDG-PET bei allen Patienten. Bei Patienten mit positivem PET erfolgte keine Durchführung einer Mediastinoskopie bzw. Resektion

Die Kostenerhebung erfolgte auf Basis der 1999 gültigen Gebührenordnungen. Effektivitätsdaten wurden entsprechenden Literaturquellen entnommen.

Als Ergebnis ihrer Untersuchung kommen die Autoren zu dem Schluss, dass die Nutzung des FDG-PET als Möglichkeit des präoperativen Stagings bei Patienten mit unauffälligem mediastinalem Lymphstatus eine kosteneffektive Vorgehensweise ist. Diese Einschätzung ergibt sich aus der verbesserten Zuweisung von Patienten zu chirurgischen Eingriffen, wodurch die Mehrkosten des PET kompensiert werden. Hingegen legen die Ergebnisse nahe, dass ein positives PET-Ergebnis bei Patienten mit N2/N3-Status nicht geeignet ist, eine histologische Verifizierung bzw. Mediastinoskopie zu ersetzen. Die Ergebnisse zur Kosteneffektivität der PET können auf alle Patienten mit unauffälligem Lymphstatus übertragen werden. Bei Patienten mit vergrößertem Lymphknoten wird von den Autoren der Studie allerdings zu Recht darauf verwiesen, dass die Übertragbarkeit der Kosteneffektivitätsergebnisse davon abhängig ist, ob die Aussagen der zugrunde liegenden Literaturquellen auch auf die Routineversorgung übertragbar sind.

Eine weitere deutsche Untersuchung von Hetzel et al. (2003) [1344] (Evidenzgrad 2a) – ebenfalls im Design einer Entscheidungsanalyse (n = 103) – evaluierte die Kosteneffektivität der SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) sowie der F-18 Fluorid-PET-Untersuchung bei Patienten mit neu diagnostiziertem Lungenkarzinom im Vergleich zur Skelettszintigrafie. Berücksichtigt wurden sowohl Patienten mit NSCLC (n = 73)

als auch mit SCLC (n = 30) mit verschiedenen T, N und M Stadien. Das mittlere Alter der Patienten lag bei 62 Jahren. Ziel der berücksichtigten Diagnose- bzw. Staging-Methoden war die Identifikation von Knochenmetastasen. Das Outcome für die Kosteneffektivitätsanalyse war die Zahl korrekt identifizierter Patienten mit Metastasierung. Die Kosteneffektivität der Studie wurde aus Sicht des Krankenhauses ermittelt. Daraus ergibt sich eine Einschränkung, da zum einen seit 2004 die Krankenhausvergütung auf DRG-Basis erfolgt und zum zweiten die meisten Vergleichstudien aus Perspektive des jeweiligen nationalen Gesundheitssystems bzw. auf gesamtgesellschaftlicher Perspektive durchgeführt wurden.

Mit Kosten pro Patient in Höhe von 331 Euro und korrekter Identifikation der Metastasierung bei 96% der eingeschlossenen Patienten zeigte die SPECT-Untersuchung das günstigste Kosteneffektivitätsverhältnis. Die F-18-Fluorid-PET-Untersuchung erzielte zwar marginal bessere Outcomeergebnisse (98% der Patienten korrekt diagnostiziert), mit Kosten pro Patient in Höhe von 526 Euro betrug das inkrementelle Kosteneffektivitätsverhältnis im Vergleich zu SPECT allerdings 10016 Euro pro zusätzlich korrekt diagnostiziertem Patient. Würden die Kosten der F-18-Fluorid-PET-Methode auf 345 Euro fallen, wäre das Kosteneffektivitätsverhältnis dieser Methode dem der SPECT-Methode vergleichbar. Im Rahmen des Konsensusprozesses dieser Leitlinie wurde festgestellt, dass aus dieser Studie keinerlei relevante Schlussfolgerungen ableitbar sind, da der untersuchte Vergleich von SPECT und Fluorid-PET-Untersuchung keine praktische Relevanz hat.

#### Internationale Studienlage

In einer französischen Studie von Alzhaouri et al. (2005) [1346] (Evidenzgrad 2b) wurden verschiedene thorakale PET-Staging-Strategien im Vergleich zum alleinigen CT-Staging bezüglich ihrer Kosteneffektivität untersucht. Berücksichtigt wurde eine hypothetische Patientenkohorte im Alter von 65 Jahren mit operablem NSCLC ohne Metastasierung. Die Autoren nutzten das Design einer Entscheidungsanalyse aus Perspektive der französischen Krankenversicherung. Neben dem eigentlichen Staging-Prozess wurden auch nachgelagerte Therapieschritte (z.B. Mediastinoskopie, Biopsien, chirurgische Eingriffe, Radio- und Chemotherapie) in die Analyse einbezogen.

Die Ergebnisse der Studie legen nahe, dass PET eine sinnvolle präoperative Staging-Methode für NSCLC-Patienten darstellt. Alle untersuchten PET-Strategien erreichen eine der alleinigen CT-Untersuchung überlegene Effektivität. Die Variante PET bei allen Patienten mit vorherigem anatomischen CT ist dabei die kosteneffektivste Vorgehensweise mit einem inkrementellen Kosteneffektivitätsverhältnis von – 576 Euro pro gerettetem Lebensjahr. Die anderen PET-Varianten verursachen Zusatzkosten, die allerdings in einem als kosteneffektiv zu bewertenden Verhältnis zu dem erreichten Effektivitätsniveau stehen. Allerdings verweisen die Autoren zu Recht auf den hohen Unsicherheitsgrad insbesondere bei der Ermittlung der Kosteneffektivität. Um dieser Unsicherheit zu begegnen, wurden die Ergebnisse in Sensitivitätsanalysen einer zusätzlichen Validierung unterzogen.

Zu ähnlichen Ergebnissen kommt auch eine von Sloka et al. (2004) [1347] (Evidenzgrad 2b) durchgeführte Modellrechnung. In dieser Studie wurden aus Kostenperspektive des kanadischen Gesundheitssystems zwei unterschiedliche Staging-Strategien bezüglich Effektivität und Kosten evaluiert: (1) alleinige CT-Untersuchung vs. (2) CT- und PET-Untersuchung (kein PET-CT). Zielklientel der Studie war eine 65-jährige hypothetische Patientenkohorte mit NSCLC. Wie auch bei Alzhaouri et al. (2005) wurden neben den Staging-Kosten auch weiterführende medizinische

Interventionen berücksichtigt. Der Anteil nicht-operabler Tumore lag im Basisszenario bei 34%.

Durch falsch-negative Ergebnisse wurden im Rahmen der alleinigen CT-Untersuchung ausgehend von 1000 Patienten 99 unnötige chirurgische Eingriffe vorgenommen. In der kombinierten CT+PET-Strategie konnte diese Zahl auf 9 Eingriffe reduziert werden. Im Ergebnis ergaben sich Einsparungen in Höhe von \$1455 pro Patient. Da zudem eine überlegende Effektivität (3 Tage erhöhte Lebenserwartung in der CT+PET-Gruppe) errechnet wurde, verzichteten die Autoren auf weitere Kosteneffektivitätsberechnungen. Durchgeführte Sensitivitätsanalysen zeigten die Grenzen auf, innerhalb derer die CT+PET-Strategie dem alleinigen CT-Staging bezüglich Kosten als auch Effektivität überlegen war. So zeigte sich beispielsweise, dass die Einsparungen der kombinierten Strategie nicht mehr erreicht werden können, sollten die Kosten des PET von \$1029 im Basisszenario auf über \$2484 steigen. Eine möglicherweise eingeschränkte Vergleichbarkeit mit anderen Studien ähnlichen Settings ergibt sich aus dem Verzicht auf eine Diskontierung.

Die Ergebnisse von Sloka et al. (2004) [1347] werden zusätzlich durch eine weitere in Kanada durchgeführte Entscheidungsanalyse von Nguyen et al. (2005) [1348] (Evidenzgrad 2b) untermauert. In dieser Analyse wurde ebenfalls die Staging-Strategie CT allein gegenüber der kombinierten Ganzkörper PET+Thorax-CT-Strategie (kein PET-CT) evaluiert. Auch diese Studie wurde aus Perspektive des kanadischen Gesundheitssystems durchgeführt. Zusätzlich wurde mit der Durchführung von MonteCarlo-Simulationen die Validität der Modellparameter geprüft. Im Gegensatz zu der Untersuchung von Sloka et al. (2004) wurden mit der PET+CT-Strategie keine Einsparungen erreicht, dennoch sind die mit der Strategie verbundenen Zusatzkosten als moderat zu bewerten. Die Überlebensraten der Patienten konnten geringfügig verbessert werden (im Mittel 0,3 Jahre). In diesem Punkt sind die Ergebnisse nahezu deckungsgleich mit der Erhebung von Sloka et al. [1347] (Evidenztab. 16.3.4a+b). Die Zusatzkosten der PET+CT-Strategie pro zusätzlich gegenüber der CT-Strategie gewonnenem Lebensjahr liegen somit bei etwa \$4689. Damit ist die kombinierte Strategie zur Identifizierung lokaler Metastasen gemäß den international üblichen Schwellenwerten kosteneffektiv.

### Andere Staging-Methoden

Insgesamt wurden weitere 17 Studien (15 in der aktuellen NICE-Leitlinie, 2 in der Update-Suche) identifiziert, die sich mit ökonomischen Aspekten anderer Staging-Methoden bei Patienten mit Lungentumoren befassen. Die meisten der berücksichtigten Studien wurden ebenfalls in Form entscheidungsanalytischer Modelle konzipiert (9 von 13). Nachfolgend werden die grundlegenden Methoden und Erkenntnisse der Studien beschrieben, die im Rahmen der Update-Suche berücksichtigt wurden. Es wurden dabei keine deutschen Studien identifiziert.

Eine in den USA durchgeführte Entscheidungsanalyse (Eloubeidi et al. 2005 [1349]) (Evidenzgrad 3a) auf Basis realer Studiendaten untersuchte die Kosten zweier Strategien zum Staging bei Patienten mit NSCLC. Die berücksichtigten Methoden waren (A) die initiale EUS-FNA (endoskopische Ultraschall-Fein-Nadel-Aspiration) bei der zunächst eine EUS-FNA und bei negativem Ergebnis eine Mediastinoskopie durchgeführt wurde. Die Vergleichsstrategie war (B) eine initiale Mediastinoskopie, gefolgt von einer EUS-FNA bei negativem Mediastinoskopiebefund.

Die Autoren kommen zu dem Ergebnis, dass bei Patienten mit NSCLC und kombinierten anterioren bzw. posterioren Lymphknoten die initiale EUS-FNA (Strategie A) zu Kostenersparnissen führt, da etwa ein Drittel der mediastinoskopischen Eingriffe vermeidbar wären. Die Kostenersparnis wird im Mittel mit \$11033 pro Patient angegeben. Diese Methode ist nach Ansicht der Autoren zudem als eine sichere und im Vergleich zur initialen Mediastinoskopie weniger invasive Strategie zu bewerten. Da die Studie in den USA durchgeführt wurde, ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf das deutsche Gesundheitssystem jedoch fraglich. Dazu kommt, dass es sich vornehmlich um eine Kostenanalyse handelt, die zwar qualitativ die Effektivität der Methoden berücksichtigt, diese aber nicht in Form nominaler Daten den Ergebnissen der Kostenanalyse gegenüberstellt.

Auch die Studie von Meyers et al. (2006) [1350] (Evidenzgrad 3a) hatte die ökonomische Bewertung der Mediastinoskopie zum Ziel. Die Autoren verglichen die Kosteneffektivität der Mediastinoskopie nach erfolgter CT und PET-Untersuchung bei Lungenkarzinompatienten (Stadium I) mit der Strategie „keine Mediastinoskopie“ in Form eines entscheidungsanalytischen Modells. Die Parameter des Modells beruhten auf retrospektiv ausgewerteten realen Patientendaten (n = 248). Die Autoren wählten die ökonomische Perspektive der Krankenversicherung, womit gesellschaftliche Kosten wie Produktivitätsverlust unberücksichtigt geblieben sind.

Der Nutzen der Mediastinoskopie zeigte sich in einer Verlängerung der Lebenserwartung um 0,008 Lebensjahre. Dieser geringfügig verbesserten Effektivität stehen Zusatzkosten in Höhe von \$2040 gegenüber. Die daraus resultierenden inkrementellen Kosten von \$250000 für ein gegenüber der Strategie „keine Mediastinoskopie“ gewonnenes Lebensjahr scheinen in dieser Studie allerdings den Rahmen der Kosteneffektivität zu übersteigen (Evidenztab. 16.3.4c+d).

**Gesundheitsökonomische Zusammenfassung zum Staging:** Nur zwei der gefundenen Untersuchungen/Analysen wurden in Deutschland durchgeführt bzw. beziehen sich in den berichteten Ergebnissen auf das deutsche Gesundheitswesen [1343, 1344]. Die Tatsache, dass die identifizierten Publikationen zum Großteil auf verschiedene Gesundheitssysteme fokussiert sind, schränkt zudem den Vergleich der Ergebnisse untereinander ein. Ein weiterer Grund für die vorsichtige Interpretation der berichteten Resultate ergibt sich aus den unterschiedlichen ökonomischen Perspektiven der Originalstudien, unterschiedlichen Patientenpopulationen, verschiedenen Studienannahmen etc. Dazu kommt, dass zu einer Reihe von Staging-Methoden wie z. B. MRT oder regionale Lymphknoten-Sonografie keine ökonomischen Studien vorliegen. Die verfügbaren Vergleiche erfolgen meist gegenüber dem CT, Vergleiche zwischen anderen Staging-Methoden bezüglich der Kosteneffektivität fehlen jedoch häufig.

Die folgende Zusammenfassung ist unter Berücksichtigung der genannten Einschränkungen dennoch möglich:

- ▶ *Zu zahlreichen Staging-Methoden liegen keine Kosteneffektivitätsanalysen vor, demnach lässt sich für diese Verfahren auch keine gesundheitsökonomische Beurteilung ableiten.*
- ▶ *PET-Staging (FDG-PET) als Möglichkeit des präoperativen Stagings scheint bei Patienten mit unauffälligem CT-Lymphstatus [1343] eine kosteneffektive<sub>KV</sub> Vorgehensweise zu sein [1343, 1346].*
- ▶ *PET + CT scheint auf Basis der berücksichtigten Studien eine kosteneffektive<sub>CS</sub> Strategie [1347, 1348] zu sein.*

- *Es deutet sich an, dass die Mediastinoskopie unter Gesichtspunkten der Kosteneffektivität<sub>KV</sub> nicht immer zu empfehlen ist, insbesondere wenn ein mehrstufiges (z. B. mittels CT + PET) bzw. sehr spezifisches Staging-Verfahren (z. B. EUS-FNA) bereits vorgelagert war [1349, 1350].*

#### **Perspektivenlegende der ökonomischen Analyse:**

KV – Krankenversicherungssystem

GS – Gesundheitssystem

### **16.3.5 Gesundheitsökonomische Aspekte chemotherapeutischer Behandlungsoptionen bei der Therapie des NSCLC**

Insgesamt wurden 35 Studien (28 in der aktuellen NICE-Leitlinie, 7 in der Update-Suche) identifiziert, die sich mit ökonomischen Aspekten chemotherapeutischer Interventionen bei der Therapie des NSCLC befassen. Dabei wurden in 23 Studien (18 in der aktuellen NICE-Leitlinie, 5 in der Update-Suche) verschiedene chemotherapeutische Optionen miteinander verglichen, weitere 12 Studien (10 in der aktuellen NICE-Leitlinie, 2 in der Update-Suche) untersuchten Chemotherapie gegenüber anderen Behandlungsoptionen. Nachfolgend werden die grundlegenden Methoden und Erkenntnisse der Studien beschrieben, die im Rahmen der Update-Suche berücksichtigt wurden. Zudem werden die einzigen 3 deutschen Studien [1351, 1352], die bereits von der NICE-Leitlinie erfasst wurden, genauer ausgeführt.

#### **Chemotherapie vs. Chemotherapie**

##### **Studienlage Deutschland**

Eine Kostenminimierungsanalyse von Schiller et al. (2004) [1351] (Evidenzgrad 2a) untersuchte, basierend auf den Ergebnissen zweier klinischer Phase-III-Studien (Schiller et al. 2002 [1353], Comella et al. 2000 [1354]) zur Wirksamkeit verschiedener Chemotherapien, die Kosten für einzelne europäische Länder (Frankreich, Deutschland, Italien, Spanien, UK). Die Patienten der zugrunde liegenden klinischen Studien hatten NSCLC im Stadium IIIB bzw. im metastasierten Stadium IV. Die Studie wurde aus Perspektive der nationalen Gesundheitssysteme durchgeführt. Da auch in dieser Studie nur geringfügige Unterschiede in der klinischen Wirksamkeit (Response- und 1-Jahr-Überlebensraten) der berücksichtigten Therapieregime berichtet wurden, haben die Autoren eine Kostenminimierungsanalyse durchgeführt. Die Kostenbewertung für Deutschland wurde für die Chemotherapiekosten auf Basis der Roten Liste, für alle anderen berücksichtigten Kosten auf Basis des DKG-NT Band I bzw. der Vergütungshöhen des/der EBM/GOÄ vorgenommen. In dieser Studie wurde aufgrund der kurzen Beobachtungszeit auf eine Diskontierung verzichtet.

Als Ergebnis zeigte sich, dass der Einsatz von Gemcitabin/Cisplatin die kostengünstigste Therapieform darstellt (6999 Euro). Die höchsten Kosten sind verbunden mit den Therapieregimen Paclitaxel/Carboplatin (12265 Euro) und Paclitaxel/Cisplatin (11 052 Euro). Die Einschätzung, nach der Gemcitabin/Cisplatin zu der effizientesten Therapieform der untersuchten Alternativen zu zählen ist, bestätigte sich auch in den Hochrechnungen für die anderen untersuchten Länder, deren detaillierte Ergebnisse in diesen Ausführungen nicht explizit berichtet werden.

Zwei entscheidungsanalytische Modelle (Copley-Merriman et al. 1996 [1355], Koch et al. 1995 [1352]) (beide Evidenzgrad 2c) befassten sich auch aus deutscher Perspektive mit den Kosten von Gemcitabin vs. Ifosfamid/Etoposid. Beide Modelle stützten sich zum Teil auf die Daten aus klinischen Studien und auch auf Expertenmeinungen.

Die Untersuchungen kommen zu dem Schluss, dass mit der Applikation von Gemcitabin im Vergleich zu Ifosfamid/Etoposid Kosteneinsparungen verbunden sind. Methodische Einschränkung beider Analysen ist u. a. die Tatsache, dass Kosten der Medikamente nicht berücksichtigt wurden.

#### **Internationale Studienlage**

Auf gleicher Methodik wie bei Schiller et al. (2004) [1351] basierte die im Jahr 2006 durch Pimentel et al. [1356] (Evidenzgrad 2a) durchgeführte Analyse, in der der Versuch unternommen wurde, die Kosten der schon bei Schiller et al. untersuchten Therapien für Portugal zu bestimmen. Auch Pimentel et al. (2006) kommt zu ähnlichen Ergebnissen wie Schiller et al. Demnach ist die Therapie mit Gemcitabin/Cisplatin mit 7083 Euro die kostengünstigste Therapieform. Chemotherapien mit Paclitaxel verursachten hingegen bei vergleichbarer Wirkung höhere Therapiekosten (Paclitaxel/Carboplatin = 10 008 Euro, Paclitaxel/Cisplatin = 8800 Euro).

Dooms et al. (2006) [1357] (Evidenzgrad 2a) untersuchten in einer in Belgien durchgeführten prospektiven, randomisiert kontrollierten Phase-III-Studie die Kosteneffektivität von Gemcitabin (n = 73) vs. Cisplatin/Vindesin (n = 69) bei 142 Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC. Als ökonomischer Endpunkt wurde die lebensqualitätsadjustierte Überlebenszeit herangezogen (QALYs). Die Kosten in beiden Therapiearmen wurden aus gesamtgesellschaftlicher Perspektive analysiert, allerdings wurden keine indirekten Kosten berücksichtigt. Aufgrund der kurzen Überlebenszeit (mittlere als auch mediane Überlebenszeit geringer als 12 Monate) wurde ebenfalls auf eine Diskontierung verzichtet.

Die Auswertung der Überlebenszeit anhand von Kaplan-Meier-Kurven ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen beiden Behandlungsarmen. Die 1-Jahres-Überlebensrate betrug 23% in der Cisplatin/Vindesin-Gruppe und 25% in der Gemcitabin-Gruppe. Der Kostenunterschied zwischen den Gruppen in Höhe von 1522 Euro pro Patient war auf die höheren Kosten in der Gemcitabin-Gruppe zurückzuführen (6024 Euro vs. 4502 Euro pro Patient). Dafür war die Einschätzung der Lebensqualität in dieser Behandlungsgruppe signifikant besser (mittlerer Nutzwert in der Cisplatin/Vindesin-Gruppe = 0,34 vs. mittlerer Nutzwert in der Gemcitabin-Gruppe = 0,42). Im Ergebnis war die Gemcitabin-Behandlung mit zusätzlichen Kosten in Höhe von 13836 Euro pro gegenüber der Kontrollgruppe zusätzlich gewonnenem QALY assoziiert. Eine umfassende Sensitivitätsanalyse bestätigte die ermittelten Ergebnisse.

Die Kosteneffektivität der Chemotherapie mit Gemcitabin/Cisplatin, Paclitaxel/Carboplatin und Vinorelbin/Cisplatin wurde retrospektiv in einer italienischen, randomisiert kontrollierten Studie von Novello et al. (2005) [1358] (Evidenzgrad 2a) evaluiert. In der Studie wurde in 41 teilnehmenden Zentren der Ressourcenverbrauch von 607 randomisierten Chemotherapiepatienten mit lokal fortgeschrittenem (Stadium IIIB) und/oder metastasiertem (Stadium IV) NSCLC dokumentiert und einer nachträglichen gesundheitsökonomischen Auswertung zugeführt. Die Patienten waren im Mittel 63 Jahre alt, wobei der Anteil männlicher Patienten 78% betrug. Die Studie wurde aus Perspektive der italienischen Gesundheitsversorgungssysteme durchgeführt. Da sich bezüglich der Wirksamkeit der Therapien (gemessen an Response-Rate sowie Überlebenszeit) keine statistisch signifikanten Unterschiede zeigten, beschränkte sich die ökonomische Evaluation auf eine reine Kostenminimierungsanalyse.

Es zeigte sich, dass die Therapie mit Gemcitabin/Cisplatin das klinische Ergebnis mit den niedrigsten Kosten erreichte (8094 Euro), gefolgt von Vinorelbin/Cisplatin (9320 Euro) und Paclita-

xel/Carboplatin (11 203 Euro). Auch in dieser Studie wurden die wesentlichen Erkenntnisse durch Sensitivitätsanalysen bestätigt. Als Ergebnis der Analyse schlussfolgerten die Autoren, dass die Chemotherapie mit Gemcitabin/Cisplatin bei begrenzten materiellen Ressourcen die effizienteste Therapieform darstellt.

In einer britischen Untersuchung von Le Lay et al. (2007) [1359] (Evidenzgrad 2c) wurden verschiedene monotherapeutische Behandlungsansätze mit Docetaxel, Paclitaxel, Gemcitabin, Vinorelbin i.v. und oral verabreichtes Vinorelbin einer gesundheitsökonomischen Bewertung unterzogen. Die Untersuchung erfolgte in Form einer Markov-Modellierung aus Perspektive des britischen NHS-Systems. Auf Basis einer literaturbasierten Analyse der Wirksamkeit der einzelnen Therapieregime kamen die Autoren der Studie zu dem Schluss, dass in der modellhaften Untersuchung von einer vergleichbaren Effektivität der Therapieregime ausgegangen werden kann. Aus diesem Grund wurde anschließend eine Kostenminimierungsanalyse durchgeführt. Der Modellierungszeitraum wurde auf 52 Wochen terminiert. Zu den berücksichtigten Kostenarten gehörten die Medikationskosten, die Kosten für stationäre und ambulante Aufenthalte und Kontakte sowie Kosten für häusliche Pflege.

Im Ergebnis zeigte sich über den Modellzeitraum die orale Applikation von Vinorelbin mit GBP 2888 als die kostengünstigste Therapievariante, gefolgt von GBP 3746 für intravenös appliziertes Vinorelbin, GBP 5332 für Gemcitabin, GBP 5977 für Paclitaxel sowie GBP 6766 für Docetaxel. Die Einsparungen unter der Therapie mit oralem Vinorelbin werden nach Ansicht der Autoren insbesondere dadurch erzielt, dass die Verabreichung der Medikation bei den betroffenen Patienten im ambulanten Setting bzw. im häuslichen Umfeld erfolgen kann und somit Krankenhausaufenthalte gespart werden können.

Neymark et al. (2005) [1360] (Evidenzgrad 1c) führten eine Analyse durch, in der die Ergebnisse einer europaweiten multizentrischen Studie einer gesundheitsökonomischen Bewertung zugeführt wurden. Untersuchungsgegenstand war die Kosteneffektivität von Gemcitabin/Cisplatin und Paclitaxel/Gemcitabin im Vergleich zu Paclitaxel/Cisplatin. In der Untersuchung wurden Patienten zwischen 18 und 76 Jahren mit zytologisch oder histologisch gesichertem NSCLC Stadium IIIB oder Stadium IV rekrutiert. Dabei wurden 480 Patienten in 28 europäischen Zentren eingeschlossen. Die ökonomische Auswertung wurde aus Sicht des niederländischen Krankenversicherungssystems vorgenommen. Die mittlere Überlebenszeit betrug unter Paclitaxel/Gemcitabin 0,80 Jahre und unter Gemcitabin/Cisplatin 0,98 Jahre. Die mittlere Überlebenszeit bei der Therapie mit Paclitaxel/Cisplatin lag bei durchschnittlich 0,94 Jahren. Der direkte Vergleich zwischen Gemcitabin/Cisplatin und Paclitaxel/Cisplatin zeigte eine klare Überlegenheit zugunsten Gemcitabin/Cisplatin. Die Kosten pro Patient lagen bei überlegender Wirksamkeit von Gemcitabin/Cisplatin mit 13 944 Euro deutlich unter denen der Vergleichsgruppe (16 662 Euro). Durchgeführte Bootstrap-Analysen wiesen darauf hin, dass bei diesem Direktvergleich die Wahrscheinlichkeit einer Einsparung bei 99% liegt, die Wahrscheinlichkeit einer Einsparung bei überlegender Wirksamkeit immer noch bei 72%. Dagegen erwies sich Paclitaxel/Gemcitabin im Direktvergleich mit Paclitaxel/Cisplatin als nicht kosteneffektiv, da eine schlechtere Wirksamkeit mit erhöhten Kosten einherging. Dementsprechend lag die Wahrscheinlichkeit einer Kosteneinsparung mit Paclitaxel/Gemcitabin bei nur 12%, die Wahrscheinlichkeit gleichzeitiger Einsparungen bei überlegender Kosteneffektivität bei nur noch 6%. Die Autoren schlussfolgerten, dass die cisplatinbasierten Therapieregime vergleichbare Überlebensraten erreichten,

die Therapie mit Gemcitabin/Cisplatin allerdings zu geringeren Kosten (ca. 2000 Euro Einsparung) führten. Paclitaxel/Gemcitabin war hingegen den untersuchten Vergleichsmedikationen bezüglich Kosten und Effektivität unterlegen (Evidenztab. 16.3.5a+b).

### Chemotherapie vs. andere Therapieformen

Maslove et al. (2005) [1361] (Evidenzgrad 3b) führten eine retrospektive Kostenanalyse durch, bei der zusätzlich zur BSC (best supportive care) eine cisplatinbasierte Chemotherapie mit alleiniger BSC verglichen wurde (siehe auch Kapitel 16.3.11). Die Analyse war Bestandteil des Big Lung Trial in Großbritannien, bei der stationär aufgenommene NSCLC-Patienten in 8 Zentren rekrutiert wurden. Anschließend erfolgte eine Randomisierung in die beiden Behandlungsgruppen. In der Kostenanalyse wurden letztlich 1949 Patienten berücksichtigt. Die Analyse wurde aus Sicht des NHS (National Health Service) durchgeführt.

Im Ergebnis zeigte sich, dass die patientenbezogenen Kosten in der Chemotherapie + BSC-Gruppe um 1760 britische Pfund höher lagen als in der Gruppe mit alleiniger BSC (GBP 5355 vs. 3595 britische Pfund). Obwohl in dieser Studie keine expliziten Ergebnisse zu Effektivitätsdaten berichtet wurden, wiesen die Autoren auf ein weiteres Ergebnis des Big Lung Trial hin, in der sich gezeigt hat, dass Patienten mit cisplatinbasierter zusätzlicher Chemotherapie eine zusätzliche Überlebenszeit von ca. 10 Wochen bei vergleichbarer Lebensqualität erreichten. Vor diesem Hintergrund sollte die mögliche Kosteneinsparung einer alleinigen BSC beurteilt werden, denn eine ausschließliche Fokussierung der Studie auf die Kostenseite schränkt die Aussagekraft der gefundenen Ergebnisse zum Teil erheblich ein.

Zu einer ähnlichen Einschätzung kam auch eine weitere Studie von Holmes et al. (2004) [1362] (Evidenzgrad 3a; siehe auch Kapitel 16.3.11). Die Autoren untersuchten in Form einer Modellrechnung die Kosteneffektivität einer chemotherapeutischen Behandlung mit Docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup>) im Vergleich zu alleiniger BSC. Auch in dieser Studie war die Analyseperspektive die des britischen Gesundheitssystems (NHS).

Ähnlich wie in der Studie von Maslove et al. (2005) [1361] wurden auch hier für die Chemotherapie erhöhte Kosten kalkuliert (GBP 4435). Allerdings erzielte die Chemotherapie mit Docetaxel ebenfalls eine erhöhte Effektivität im Vergleich zur BSC. Der gewichtete Überlebenszeitgewinn wurde in der Studie mit 0,32 Jahren angegeben. Daraus ergibt sich ein vergleichsweise günstiges Kosteneffektivitätsverhältnis zugunsten der Chemotherapie von GBP 13 863 pro gewonnenem Lebensjahr. Auch in dieser Studie wendeten sich die Autoren gegen eine rein kostenseitige Betrachtung der Chemotherapie, da die Daten der Studie keine Einschätzung der Lebensqualität unter den Therapien zulassen (Evidenztab. 16.3.5c+d).

**Gesundheitsökonomische Zusammenfassung zu chemotherapeutischen Behandlungsoptionen bei der Therapie des NSCLC:** Aus Sicht des deutschen Gesundheitswesens können auf Basis der aktuellen Studienlage keine eindeutigen und klaren gesundheitsökonomischen Empfehlungen abgeleitet werden. Nur 3 der gefundenen Untersuchungen/Analysen wurden in Deutschland durchgeführt bzw. beziehen sich in den Ergebnissen auf das deutsche Gesundheitswesen. Die Tatsache, dass die identifizierten Publikationen auf verschiedene Gesundheitssysteme fokussiert sind, schränkt zudem den Vergleich der Ergebnisse untereinander ein. Ein weiterer Grund für die vorsichtige Interpretation der berichteten Resultate ergibt sich aus den unterschiedlichen ökonomischen Perspektiven der Originalstudien, unterschiedlichen



Patientenpopulationen, verschiedenen Studienannahmen, Unterschieden in den untersuchten Therapieregimen etc. Gerade im Bereich chemotherapeutischer Behandlungen wird zudem darauf verwiesen, dass z. B. aktuelle Preisentwicklungen des Generikamarktes in den untersuchten Studien nur unzureichend abgebildet werden.

Die folgende Zusammenfassung ist unter Berücksichtigung der oben genannten Einschränkungen dennoch möglich:

- ▶ *Die Studienlage zur Chemotherapie ist sehr heterogen und lässt keine dezidierten Kosteneffektivitätsrankings zu.*
- ▶ *Eine additive Chemotherapie zusätzlich zur BSC scheint gegenüber alleiniger BSC sowohl effektiv als auch kosteneffektiv<sub>GS</sub>. Allerdings ist die Studienlage insbesondere für die Beurteilung der Effekte auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht ausreichend [1361, 1362].*

#### **Perspektivenlegende der ökonomischen Analyse:**

GS – Gesundheitssystem

### **16.3.6 Gesundheitsökonomische Aspekte chirurgischer Behandlungsoptionen bei der Therapie des NSCLC**

Insgesamt wurden 9 Studien (8 in der aktuellen NICE-Leitlinie, 1 in der Update-Suche) identifiziert, die sich mit ökonomischen Aspekten chirurgischer Interventionen beschäftigten.

Die einzige in der Update-Suche identifizierte Studie, die auch ökonomische Aspekte chirurgischer Behandlungen erfasst und analysiert, wurde von Pasic et al. (2004) [1363] durchgeführt (Evidenzgrad 3b; genauere Beschreibung der Studiencharakteristika siehe auch Kapitel 16.3.10). In dieser niederländischen Untersuchung wurde ein Vergleich von chirurgischer vs. bronchoskopischer Frühintervention bei Patienten mit Lungenkarzinom (Stadium 1A) vorgenommen. Im Rahmen des Konsensusprozesses dieser Leitlinie wurde allerdings konstatiert, dass die Studie wegen ihres retrospektiven Designs eine entscheidende Schwäche bezüglich der Gruppenvergleichbarkeit aufweist. So wurde eine endobronchiale Therapie (Elektrokaustik, photodynamische Therapie, Lasertherapie) von endoluminalen Frühkarzinomen mit einem maximalen Durchmesser von 1 cm mit der operativen Therapie von Patienten im Stadium IA (Tumorgröße bis zu 3 cm, mittlere Größe 1,9 cm) miteinander verglichen (Evidenztab. 16.3.6a+b). Die getroffenen Annahmen der Studie sind aus Sicht der Leitlinienkonsensuskonferenz somit nicht realistisch, weshalb auf eine Berücksichtigung in der Zusammenfassung explizit verzichtet wird.

**Gesundheitsökonomische Zusammenfassung zu chirurgischen Behandlungsoptionen bei der Therapie des NSCLC:** Aus Sicht des deutschen Gesundheitswesens können demnach auf Basis der aktuellen Studienlage keine eindeutigen und klaren gesundheitsökonomischen Empfehlungen abgeleitet werden. Keine Untersuchung/Analyse wurde in Deutschland durchgeführt bzw. bezieht sich in den berichteten Ergebnissen auf das deutsche Gesundheitswesen. Die Autoren der NICE-Leitlinie sind in der Formulierung möglicher Schlussfolgerungen ebenfalls sehr vorsichtig, stellen aber fest, dass der Einsatz von Leitlinien bei chirurgischen Interventionen Kosteneinsparpotenzial haben kann [1364–1366].

### **16.3.7 Gesundheitsökonomische Aspekte kombinierter Behandlungsoptionen bei der Therapie des NSCLC**

Insgesamt wurden 5 Studien (4 in der aktuellen NICE-Leitlinie, 1 in der Update-Suche) identifiziert, die sich mit ökonomischen Aspekten kombinierter Interventionen bei der Therapie des NSCLC befassen. Keine der identifizierten Studien wurde in Deutschland

durchgeführt oder bezieht sich in den berichteten Ergebnissen auf Deutschland.

Vergnenegre et al. (2006) [1367] (Evidenzgrad 2a) evaluierten retrospektiv ökonomische Aspekte einer Phase-III-Studie aus Sicht des französischen Gesundheitssystems. In der zugrunde liegenden Studie wurde die Effektivität einer sequenziellen Radiochemotherapie (Arm (A): Chemotherapie mit Cisplatin/Vinorelbine gefolgt von Radiotherapie) im Vergleich zu einer parallelen Radiochemotherapie (Arm (B): Chemotherapie mit Cisplatin/Etoposid und gleichzeitiger Radiotherapie) untersucht. Es wurden keine signifikanten Effektivitätsunterschiede zwischen den beiden Studienarmen identifiziert, jedoch zeigte sich bezüglich der Überlebenszeit ein leichter Trend zugunsten der parallelen Therapie (3- bzw. 4-Jahres-Überleben: Arm (A) 19% bzw. 14% vs. Arm (B) 25% bzw. 21% [ $p=0,24$ ]). Vergnenegre et al. (2006) [1367] führten daraufhin eine Kostenminimierungsanalyse aus Kostenträgerperspektive durch. Die Patienten ( $n=173$ ) hatten ein diagnostisch gesichertes und bislang unbehandeltes und inoperables NSCLC (Stadium IIIA–B/N2). Aufgrund der medianen Follow-up Dauer von 4,8 Jahren wurde eine jährliche Diskontierung von 0–5% (5% im Basisszenario) angewendet.

Die Analyse der Kosten ergab eine leichte Kostenreduktion bei der parallelen Kombination von Chemotherapie und Radiotherapie (15245 Euro vs. 16074 Euro bei sequenzieller Kombination). Da sich diese Einschätzung auch in den Sensitivitätsanalysen bestätigte, schlussfolgerten die Autoren der Studie, dass unter Kostengesichtspunkten die parallele kombinierte Radiochemotherapie der sequenziellen Therapie vorzuziehen ist (Evidenztab. 16.3.7a+b).

**Gesundheitsökonomische Zusammenfassung zu kombinierten Behandlungsoptionen bei der Therapie des NSCLC:** Aus Sicht des deutschen Gesundheitswesens können auf Basis der aktuellen Studienlage keine eindeutigen und klaren gesundheitsökonomischen Empfehlungen abgeleitet werden. Keine Untersuchung/Analyse wurde in Deutschland durchgeführt bzw. bezieht sich in den berichteten Ergebnissen auf das deutsche Gesundheitswesen.

Die folgende Zusammenfassung ist auf Basis der bisherigen Studienlage und unter Berücksichtigung der genannten Einschränkungen dennoch möglich:

- ▶ *Kombinierte Behandlungsansätze waren in den bisher publizierten Studien im Vergleich zu nicht-kombinierten Behandlungen mehrheitlich kosteneffektiv<sub>GS</sub>. [1367–1369].*
- ▶ *Es können jedoch aufgrund mangelnder Evidenz keine eindeutigen Empfehlungen bezüglich der Kosteneffektivität konkreter Therapiekombinationen abgeleitet werden.*

#### **Perspektivenlegende der ökonomischen Analyse:**

GS – Gesundheitssystem

### **16.3.8 Gesundheitsökonomische Aspekte radiotherapeutischer Behandlungsoptionen bei der Therapie des NSCLC**

Insgesamt wurden 3 Studien (1 in der aktuellen NICE-Leitlinie, 2 in der Update-Suche) identifiziert, die sich mit ökonomischen Aspekten radiotherapeutischer Interventionen bei der Therapie des NSCLC befassen. Keine der identifizierten Studien wurde in Deutschland durchgeführt oder bezieht sich in den berichteten Ergebnissen auf Deutschland.

In einem von Barbera et al. (2004) [1370] (Evidenzgrad 2c) entwickelten entscheidungsanalytischen Modell wurde die Kosteneffektivität der Radiotherapie im Vergleich zur Alternative „keine Strahlentherapie“ untersucht (siehe auch Kapitel 16.3.9). Dabei wurde die Durchführung der Radiotherapie sowohl bei unter-

schiedlichen Therapiezielen (kurativer vs. palliativer Ansatz) als auch bei unterschiedlichen histologischen Formen (SCLC vs. NSCLC) berücksichtigt. Daten zur Effektivität der Radiotherapie wurden Literaturquellen entnommen, Kosten stammten aus publizierten kanadischen Datenquellen. Aufgrund des kurzen Modellzeitraums von unter einem Jahr wurde von den Autoren auf eine Diskontierung verzichtet. Unklar ist die Kostenperspektive der Untersuchung, die keine klare Erwähnung findet (vermutlich Sicht des kanadischen Gesundheitssystems).

Bei NSCLC-Patienten wurde durch die Radiotherapie eine zusätzliche mittlere Überlebenszeit von etwa 7,6 Monaten erreicht, die Dauer zusätzlicher Symptomkontrolle lag bei 2,9 Monaten. Unter Berücksichtigung der mit der Radiotherapie verbundenen Zusatzkosten ergab sich ein inkrementelles Kosteneffektivitätsverhältnis von \$CAN 8126 pro gewonnenem Lebensjahr bzw. \$CAN 14720 pro zusätzlichem Jahr Symptomkontrolle. Damit ist die Radiotherapie im Rahmen dieser Untersuchung eine kosteneffektive Maßnahme im Vergleich zur Alternative „keine Radiotherapie“.

Lievens et al. [1371] (Evidenzgrad 2b) führten zur Bestimmung der Kosteneffektivität der CHART (Continuous Hyperfractionated Accelerated RadioTherapy) im Vergleich zur konventionellen Radiotherapie eine entscheidungsanalytische Modellrechnung durch. Zu diesem Zweck entwickelten die Autoren ein Markov-Modell. Um das schnelle Tumorwachstum adäquat abzubilden, wählten die Autoren eine Modellzykluslänge von nur 6 Wochen. Die hypothetischen Patienten (Alter = 65 Jahre) dieser Modellrechnung litten unter diagnostisch gesichertem und inoperablem NSCLC. Die Kostenanalyse erfolgte aus gesellschaftlicher Perspektive. Da das Modell einen Zeitraum von 4 Jahren umfasste, wurde eine Diskontierung in Höhe von 3% p.a. vorgenommen. Die zugrunde liegenden Kosten und Effekte sowie die Übergangswahrscheinlichkeiten der Modellrechnung sind nachvollziehbar dokumentiert.

Patienten der CHART-Gruppe profitierten von CHART im Sinne einer verlängerten mittleren Überlebenszeit und einer verbesserten Lebensqualität. Demnach betrug der Überlebenszeitzuwachs in dieser Gruppe 0,255 Jahre (0,202 QALYs) verglichen mit der konventionellen Radiotherapie. Die Zusatzkosten in der CHART-Gruppe betrugen 2300 Euro pro Patient und waren zum großen Teil der unter CHART erforderlichen Hospitalisierung zuzuschreiben. Im Ergebnis zeigte sich für CHART ein als kosteneffektiv einzuschätzendes inkrementelles Kosteneffektivitätsverhältnis von 9164 Euro pro gewonnenem Lebensjahr bzw. 11 576 Euro pro gewonnenem QALY. In zusätzlichen Sensitivitätsanalysen zeigte sich, dass auch bei Variation von Modellschlüsselparametern keine wesentlich veränderte Einschätzung dieses Ergebnisses notwendig wurde (Evidenztabelle 16.3.8a + b).

**Gesundheitsökonomische Zusammenfassung zu radiotherapeutischen Behandlungsoptionen bei der Therapie des NSCLC:** Aus Sicht des deutschen Gesundheitswesens können auf Basis der aktuellen Studienlage keine eindeutigen und klaren gesundheitsökonomischen Empfehlungen abgeleitet werden. Keine der gefundenen Untersuchungen/Analysen wurde in Deutschland durchgeführt bzw. bezieht sich in den berichteten Ergebnissen auf das deutsche Gesundheitswesen. Die Tatsache, dass die identifizierten Publikationen auf verschiedene Gesundheitssysteme fokussiert sind, schränkt zudem den Vergleich der Ergebnisse untereinander ein.

Die folgende Zusammenfassung ist unter Berücksichtigung der genannten Einschränkungen dennoch möglich:

- ▶ *Es gibt Hinweise darauf, dass Radiotherapie sowohl mit kurativer als auch mit palliativer Zielstellung eine kosteneffektive<sub>GS</sub> Maßnahme gegenüber der Alternative „watch and wait“ ist. Ein Vergleich mit anderen Therapieformen ist auf Basis der bisherigen Studienlage allerdings nicht möglich [1370].*
- ▶ *Gegenüber konventioneller Strahlentherapie scheint CHART (Continuous Hyperfractionated Accelerated RadioTherapy) eine kosteneffektive Therapieoption [1371, 1372] zu sein.*

#### **Perspektivenlegende der ökonomischen Analyse:**

GS – Gesundheitssystem

G – Gesellschaft

### **16.3.9 Gesundheitsökonomische Aspekte der Therapie des SCLC**

Insgesamt wurden 6 Studien (4 in der aktuellen NICE-Leitlinie, 2 in der Update-Suche) identifiziert, die sich mit ökonomischen Aspekten bei der Therapie des SCLC befassen. Keine der identifizierten Studien wurde in Deutschland durchgeführt oder bezieht sich in den berichteten Ergebnissen auf Deutschland.

In einem von Barbera et al. (2004) [1370] (Evidenzgrad 2c) entwickelten entscheidungsanalytischen Modell wurde die Kosteneffektivität der Radiotherapie im Vergleich zur Alternative „keine Strahlentherapie“ untersucht (siehe auch Kapitel 16.3.8). Dabei wurde die Durchführung der Radiotherapie sowohl bei unterschiedlichen Therapiezielen (kurativer vs. palliativer Ansatz) als auch bei unterschiedlichen histologischen Formen (SCLC vs. NSCLC) berücksichtigt. Daten zur Effektivität der Radiotherapie wurden Literaturquellen entnommen, Kosten stammten aus publizierten kanadischen Datenquellen. Aufgrund des kurzen Modellzeitraumes von unter einem Jahr wurde von den Autoren auf eine Diskontierung verzichtet. Unklar ist die Kostenperspektive der Untersuchung, die keine klare Erwähnung findet (vermutlich Sicht des kanadischen Gesundheitssystems).

Bei SCLC-Patienten wurde durch die Radiotherapie eine zusätzliche mittlere Überlebenszeit von etwa 4,1 Monaten erreicht, die Dauer zusätzlicher Symptomkontrolle lag bei 3,9 Monaten. Unter Berücksichtigung der mit der Radiotherapie verbundenen Zusatzkosten ergab sich ein inkrementelles Kosteneffektivitätsverhältnis von \$CAN 19826 pro gewonnenem Lebensjahr bzw. \$CAN 9506 pro zusätzlichem Jahr Symptomkontrolle. Damit ist die Radiotherapie im Rahmen dieser Untersuchung eine kosteneffektive Maßnahme im Vergleich zur Alternative „keine Radiotherapie“.

Eine weitere Untersuchung (Bojke et al., 2006 [1373]) (Evidenzgrad 2a) befasste sich mit der Kosteneffektivität einer intensivierten Chemotherapie (6 Zyklen Doxorubicin/Cyclophosphamid/Etoposid (ACE) à 2 Wochen) in Verbindung mit G-CSF (Granulocyte-Colony Stimulating Factor) im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie (6 Zyklen Doxorubicin/Cyclophosphamid/Etoposid (ACE) à 3 Wochen). Diese britische Untersuchung wertete retrospektiv die Daten der sog. LU19-Studie aus, bei der zwischen 1993 und 1996 insgesamt 403 Patienten mit SCLC eingeschlossen und randomisiert wurden. Das mittlere Alter der Patienten lag bei 61 Jahren. Da es aus den Ergebnissen der LU19-Studie bereits Hinweise auf eine bessere Effektivität der ACE + G-CSF-Therapie gab, wurden in der vorliegenden Studie die ökonomischen Aspekte dieser Therapie einer genaueren Analyse unterzogen. Die Kosten wurden dabei aus Perspektive des NHS (National Health Service) bestimmt. Als Outcome wurden die mittlere Überlebenszeit und qualitätsadjustierte Lebensjahre (QALYs) herangezogen.

Die ACE + G-CSF-Patienten hatten gegenüber den ACE-Patienten einen Überlebensvorteil von etwa 0,2 Jahren (1,45 Jahre vs. 1,25 Jahre). Bei den QALYs zeigte sich ebenfalls ein Unterschied zugunsten der ACE + G-CSF-Gruppe (0,72 QALYs vs. 0,63 QALYs). Dieser Effektivitätsvorsprung ist allerdings mit vergleichsweise höheren Kosten verbunden. So verursachten die Patienten der ACE + G-CSF-Gruppe im Mittel Kosten von 10484 britischen Pfund, die der ACE-Gruppe dagegen nur 5837 britische Pfund. Das inkrementelle Kosteneffektivitätsverhältnis betrug bezogen auf die qualitätsadjustierten Lebensjahre 48735 britische Pfund pro zusätzlichem, gegenüber der ACE-Gruppe gewonnenem QALY. Damit ist die Behandlung gemäß den üblichen Konventionen nicht mehr klar kosteneffektiv. Die Autoren weisen allerdings darauf hin, dass bei der Berechnung der inkrementellen Kosten pro QALY schon geringe Schwankungen bei der QALY-Berechnung zu starken Schwankungen des inkrementellen Kosteneffektivitätsverhältnisses führen kann, sodass keine abschließende Aussage über die Kosteneffektivität der intensivierten Chemotherapie getroffen werden kann (Evidenztab. 16.3.9a + b).

**Gesundheitsökonomische Zusammenfassung zur Therapie des SCLC:** Aus Sicht des deutschen Gesundheitswesens können auf Basis der aktuellen Studienlage keine eindeutigen und klaren gesundheitsökonomischen Empfehlungen abgeleitet werden. Keine der gefundenen Untersuchungen/Analysen wurde in Deutschland durchgeführt bzw. bezieht sich in den berichteten Ergebnissen auf das deutsche Gesundheitswesen. Die Tatsache, dass die identifizierten Publikationen auf verschiedene Gesundheitssysteme fokussiert sind, schränkt zudem den Vergleich der Ergebnisse untereinander ein. Ein weiterer Grund für die vorsichtige Interpretation der berichteten Resultate ergibt sich aus den unterschiedlichen ökonomischen Perspektiven der Originalstudien, unterschiedlichen Patientenpopulationen, verschiedenen Studienannahmen etc.

Die folgende Zusammenfassung ist unter Berücksichtigung der genannten Einschränkungen dennoch möglich:

- ▶ *Intensivierte Chemotherapie in Verbindung mit Neutropenie-Prophylaxe scheint mit Zusatzkosten, aber auch mit verbesserten Outcomes assoziiert. Das Vorliegen bzw. das Ausmaß einer möglichen Kosteneffektivität ist allerdings unklar* [1373].
- ▶ *Platin-basierte Chemotherapien können bei SCLC-Behandlung kosteneffektiv<sub>LE,KV</sub> sein* [1374 – 1376].
- ▶ *Es gibt vage Hinweise auf die Kosteneffektivität einer prophylaktischen Bestrahlung des Hirnschädels (PCI – prophylactic cranial irradiation) in Verbindung mit Chemotherapie* [1377].

#### **Perspektivenlegende der ökonomischen Analyse:**

KV – Krankenversicherung

LE – Leistungserbringer

### 16.3.10 Gesundheitsökonomie Aspekte endoskopischer Therapieoptionen

Während in der aktuellen NICE-Leitlinie keine Publikation gefunden wurde, hat die Update-Suche ab 2004 zumindest eine für die ökonomische Einschätzung endoskopischer Interventionen relevante Studie identifiziert. Nachfolgend werden die grundlegenden Methoden und Erkenntnisse der Studie beschrieben, die im Rahmen der Update-Suche berücksichtigt wurde. Auch hier ist jedoch festzuhalten, dass diese Studie nicht in Deutschland durchgeführt wurde bzw. sich in den Ergebnissen nicht auf Deutschland bezieht.

Die einzige in der Update-Suche identifizierte Studie, die auch ökonomische Aspekte chirurgischer Behandlungen erfasste und analysierte, wurde von Pasic et al. (2004) [1378] durchgeführt

(Evidenzgrad 3b; siehe auch Kapitel 16.3.6). In dieser niederländischen Untersuchung wurde ein Vergleich von chirurgischer vs. bronchoskopischer Therapie bei Patienten mit Lungenkarzinom (Stadium 1A) vorgenommen. Zu diesem Zweck wurden 32 Patienten mit intraluminalen mikroinvasivem maximal 1 cm Durchmesser großem Frühkarzinom, die eine bronchoskopische Therapie (Elektrokaustik, photodynamische Therapie oder Lasertherapie) erhielten, anhand ihrer klinischen Eigenschaften mit chirurgisch behandelten Patienten des Stadiums IA gematcht. Als Matching-Parameter wurden die Tumorart, mögliche Komorbiditäten (COPD, vorangegangene Tumoresektion, kardiovaskulärer Status) sowie Alter verwendet. Das mittlere Alter der Patienten betrug 68 Jahre. Die mittlere Follow-up-Dauer lag bei 5 (bronchoskopische Intervention) bzw. 6,7 Jahren (chirurgische Intervention). In der Studie wurde keine ökonomische Perspektive aufgeführt, ebenso fehlten Informationen zu einer möglichen Diskontierung. Obwohl von den Autoren anders angegeben, handelte es sich bei der durchgeführten Analyse um eine Kostenminimierungsanalyse, denn die Effektivität, gemessen an der medianen Überlebenszeit, war in beiden Gruppen vergleichbar (2 Jahre) und wurde in keinen rechnerischen Zusammenhang mit den verursachten Kosten gesetzt.

Die Analyse der Kosten ergab eine Einsparung zugunsten der bronchoskopischen Therapie. Diese Maßnahme war mit Kosten von 6547 Euro pro Patient assoziiert, der chirurgische Eingriff kostete dagegen 22638 Euro. Die Autoren folgerten, dass die bronchoskopische Therapie bei Patienten mit einem Frühkarzinom der zentralen Atemwege eine gegenüber den standardmäßig durchgeführten chirurgischen Eingriffen überlegene Kosteneffektivität zeigt. Diese ergibt sich aus einer vergleichbaren Effektivität bei niedrigeren Kosten (Evidenztab. 16.3.10a + b). Allerdings sind die getroffenen Annahmen der Studie aus Sicht der Leitlinienkonsensuskonferenz insbesondere wegen der mangelnden Gruppenvergleichbarkeit nicht realistisch, weshalb auf eine Berücksichtigung in der Zusammenfassung explizit verzichtet wird.

**Gesundheitsökonomische Zusammenfassung zu endoskopischen Interventionen:** Aus Sicht des deutschen Gesundheitswesens können auf Basis der aktuellen Studienlage keine gesundheitsökonomischen Empfehlungen abgeleitet werden.

### 16.3.11 Gesundheitsökonomische Aspekte palliativer Therapieoptionen

Insgesamt wurden 9 Studien (7 in der aktuellen NICE-Leitlinie, 2 in der Update-Suche) identifiziert, die sich mit ökonomischen Aspekten palliativer Interventionen bei der Therapie des Lungenkarzinoms befassten. Keine der identifizierten Studien wurde in Deutschland durchgeführt oder bezog sich in den berichteten Ergebnissen auf Deutschland.

In einem von Barbera et al. (2004) [1370] (Evidenzgrad 2c) entwickelten entscheidungsanalytischen Modell wurde die Kosteneffektivität der Radiotherapie im Vergleich zur Alternative „keine Strahlentherapie“ untersucht (siehe auch Kapitel 16.3.5). Dabei wurde die Durchführung der Radiotherapie sowohl bei unterschiedlichen Therapiezielen (kurativer vs. palliativer Ansatz) als auch bei unterschiedlichen histologischen Formen (SCLC vs. NSCLC) berücksichtigt. Daten zur Effektivität der Radiotherapie wurden Literaturquellen entnommen, Kosten stammten aus publizierten kanadischen Datenquellen. Aufgrund des kurzen Modellzeitraumes von unter einem Jahr wurde von den Autoren auf eine Diskontierung verzichtet. Unklar ist die Kostenperspektive der Untersuchung, die keine klare Erwähnung findet (vermutlich Sicht des kanadischen Gesundheitssystems).

Bei den Patienten wurde durch die palliativ eingesetzte Radiotherapie eine zusätzliche mittlere Überlebenszeit von etwa 7,1 Monaten erreicht, die Dauer zusätzlicher Symptomkontrolle lag bei 3,1 Monaten. Unter Berücksichtigung der mit der palliativen Radiotherapie verbundenen Zusatzkosten ergab sich ein inkrementelles Kosteneffektivitätsverhältnis von \$CAN 9881 pro gewonnenem Lebensjahr bzw. \$CAN 13 938 pro zusätzlichem Jahr Symptomkontrolle. Damit ist die Radiotherapie im Rahmen dieser Untersuchung sowohl im kurativen als auch im palliativen Einsatz eine kosteneffektive Maßnahme im Vergleich zur Alternative „keine Radiotherapie“.

Maslove et al. (2005) [1379] (Evidenzgrad 3b) führten eine retrospektive Kostenanalyse durch, bei der BSC (best supportive care) mit zusätzlicher cisplatinbasierter Chemotherapie mit alleiniger BSC verglichen wurde (siehe auch Kapitel 16.3.5). Die Analyse war Bestandteil der Big Lung Trial-Study in Großbritannien, bei der stationär aufgenommene NSCLC-Patienten in 8 Zentren rekrutiert wurden. Anschließend erfolgte eine Randomisierung in die beiden Behandlungsgruppen. In der Kostenanalyse wurden letztlich 1949 Patienten berücksichtigt. Die Analyse wurde aus Sicht des NHS (National Health Service) durchgeführt. Im Ergebnis zeigte sich, dass die patientenbezogenen Kosten in der Chemotherapie + BSC-Gruppe um GBP 1760 höher lagen als in der Gruppe mit alleiniger BSC (GBP 5355 vs. GBP 3595). Obwohl in dieser Studie keine expliziten Ergebnisse zu Effektivitätsdaten berichtet wurden, wiesen die Autoren auf ein weiteres Ergebnis der Big Lung Trial-Study hin, in der sich gezeigt hat, dass die cisplatinbasierte zusätzliche Chemotherapie etwa 10 Wochen verlängerte Überlebenszeit bei vergleichbarer Lebensqualität erreicht. Vor diesem Hintergrund sollte die mögliche Kosteneinsparung einer alleinigen BSC gesehen werden. Die Fokussierung der Studie auf die Kostenseite schränkt die Aussagekraft der gefundenen Ergebnisse somit erheblich ein (Evidenztab. 16.3.11a+b).

**Gesundheitsökonomische Zusammenfassung zu palliativen Therapieoptionen:** Aus Sicht des deutschen Gesundheitswesens können auf Basis der aktuellen Studienlage keine eindeutigen und klaren gesundheitsökonomischen Empfehlungen abgeleitet werden. Keine der gefundenen Untersuchungen/Analysen wurde in Deutschland durchgeführt bzw. bezog sich in den berichteten Ergebnissen auf das deutsche Gesundheitswesen. Die Tatsache, dass die identifizierten Publikationen auf verschiedene Gesundheitssysteme fokussiert sind, schränkt zudem den Vergleich der Ergebnisse untereinander ein. Ein weiterer Grund für die vorsichtige Interpretation der berichteten Resultate ergibt sich aus den unterschiedlichen ökonomischen Perspektiven der Originalstudien, unterschiedlichen Patientenpopulationen, verschiedenen Studienannahmen etc. Gerade im Bereich der palliativmedizinischen Versorgung kommt hinzu, dass die palliativen Strukturen der den Studien zugrunde liegenden Länder sich stark unterscheiden, was einen Übertrag auf das deutsche Versorgungssystem unmöglich macht.

Die folgende Zusammenfassung ist unter Berücksichtigung der oben genannten Einschränkungen dennoch möglich:

- ▶ *Es gibt Hinweise darauf, dass Radiotherapie sowohl mit kurativer als auch mit palliativer Zielstellung eine kosteneffektive<sub>GS</sub> Maßnahme gegenüber der Alternative „Watch and wait“ sein kann. Ein Vergleich mit anderen Therapieformen ist auf Basis der bisherigen Studienlage nicht möglich [1370].*

#### **Perspektivenlegende der ökonomischen Analyse:**

GS – Gesundheitssystem

#### **16.3.12 Gesundheitsökonomische Aspekte der Nachsorge**

Insgesamt wurden 6 Studien (5 in der aktuellen NICE-Leitlinie, 1 in der Update-Suche) identifiziert, die sich mit ökonomischen Aspekten der Nachsorge befassen. Keine der identifizierten Studien wurde in Deutschland durchgeführt oder bezog sich in den berichteten Ergebnissen auf Deutschland.

Kent et al. (2005) [1380] (Evidenzgrad 2a) untersuchte im Rahmen einer Entscheidungsanalyse die Kosteneffektivität einer Follow-up CT-Untersuchung des Thorax bei Patienten nach einer chirurgischen Resektion eines Stadium 1A NSCLC Tumors in den USA. Die Outcomemessung der Studie orientierte sich an der um die Lebensqualität bereinigten Überlebenszeit (gemessen anhand der 5-Jahres-Überlebensrate) einer hypothetischen Interventionskohorte im Vergleich zu einer Kontrollgruppe die keine CT-Untersuchung erhielt. Das zugrunde liegende Modell wurde als Markov-Modell entwickelt. Dabei wurden die genutzten Übergangswahrscheinlichkeiten aus vorhandenen Publikationen extrahiert.

Im Ergebnis zeigte sich eine verbesserte 5-Jahres-Überlebensrate in der Interventionsgruppe (29%) im Vergleich zur Rate in der Kontrollgruppe (19%). Auch nach Berücksichtigung lebensqualitativer Effekte war die Interventionsgruppe überlegen (QALY-Differenz: 0,16 QALYs). Die überlegene Wirksamkeit war allerdings mit Zusatzkosten in Höhe von \$7716 verbunden. Das inkrementelle Kosteneffektivitätsverhältnis (incremental cost-effectiveness ratio, ICER) lag damit bei etwa \$47676 pro gewonnenem QALY und liegt damit in einem als kosteneffektiv einzuschätzenden Bereich. In den Sensitivitätsanalysen zeigten sich jedoch zahlreiche Faktoren als entscheidend für die Beurteilung der Kosteneffektivität. So zeigte sich, dass mit steigendem Alter der Kohorte das Maß der Kosteneffektivität sinkt und ab einem Alter von 70 Jahren keine Kosteneffektivität mehr vorliegt (ICER: \$84781 pro gewonnenem QALY). Auch die mit der CT-Untersuchung verbundenen Kosten beeinflussen direkt die Kosteneffektivität. Lagen die Kosten der Intervention im kosteneffektiven Basecase-Szenario noch bei \$454, zeigte sich bei zugrunde gelegten Kosten ab \$700 keine Kosteneffektivität mehr. Weiterhin zeigten sich auch der Anteil falsch-positiver CT-Befunde sowie die Inzidenz sekundärer Lungentumore als die Kosteneffektivität beeinflussende Faktoren. Die Autoren schlussfolgern, dass ein regelmäßiges Follow-up mittels jährlicher CT-Untersuchung in ausgewählten Patientenpopulationen kosteneffektiv sein kann (Evidenztab. 16.3.12a+b).

**Gesundheitsökonomische Zusammenfassung zur Nachsorge:** Aus Sicht des deutschen Gesundheitswesens können auf Basis der aktuellen Studienlage keine gesundheitsökonomischen Empfehlungen abgeleitet werden. Keine der gefundenen Untersuchungen/Analysen wurde in Deutschland durchgeführt bzw. bezog sich in den berichteten Ergebnissen auf das deutsche Gesundheitswesen. Hinzu kommt speziell im Bereich der Nachsorge, dass die für die Patientennachsorge notwendigen Infrastrukturen international sehr unterschiedlich ausgestaltet sind.

#### **Erklärung über mögliche Interessenskonflikte**



Das Steering-Komitee hat von jedem Autor ein ausgefülltes Formular „Erklärung über mögliche Interessenskonflikte“ (Wortlaut der Erklärung im Leitlinienbericht, der über das Internet abzurufen ist [[www.thieme-connect.de/ejournals/html/10.1055/s-0029-1243837](http://www.thieme-connect.de/ejournals/html/10.1055/s-0029-1243837)]), erhalten, in dem alle Beziehungen zu Einrichtungen der pharmazeutischen Industrie und zu Medizinproduk-

teherstellern anzugeben waren. Die Angaben wurden durch das Steering-Komitee bewertet, dabei wurden keine Interessenskonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit der Autoren im Hinblick auf die Erstellung der Leitlinie beeinträchtigen könnten.

## Institute

- 1 Leitlinienkoordinator, Kassel
- 2 Institut für Theoretische Chirurgie, Universitätsklinikum Marburg
- 3 Thoraxklinik am Univ.-Klinikum Heidelberg, Thorakale Onkologie
- 4 Arbeitsgemeinschaft Onkologische Thoraxchirurgie, Hamburg
- 5 Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Würzburg
- 6 Pius-Hospital Oldenburg, Internistische Onkologie
- 7 Medizinische Klinik III, Klinikum Leverkusen
- 8 Strahlenklinik, Westdeutsches Tumorzentrum, Universitätsklinikum Essen
- 9 Helios Klinikum Emil von Behring, Klinik für Pneumologie, Lungenklinik Heckeshorn, Berlin
- 10 I. Medizinische Klinik, Pneumologie, Beatmungs- und Schlafmedizin, HELIOS Klinikum Erfurt
- 11 Medizinische Klinik 3, Schwerpunkt Pneumologie, Klinikum Nürnberg Nord
- 12 Ruhrlandklinik Essen, Westdeutsches Lungenzentrum am Universitätsklinikum Essen, Interventionelle Pneumologie
- 13 Cecilien-Klinik, Onkologische Schwerpunktambulanz für Anschlussrehabilitation und Klinik für Palliative Tumortherapie, Bad Lippspringe
- 14 Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie, Charité Universitätsmedizin Berlin
- 15 Vivantes Klinikum Spandau, Klinik für Innere Medizin, Onkologie und Gastroenterologie, Palliativmedizin, Berlin
- 16 Klinikum Bremen-Ost, Zentrum für Innere Medizin, Klinik für Pneumologie und Beatmungsmedizin
- 17 Eberhard-Karls-Universität Tübingen, Südwestdeutsches Tumorzentrum, Psychoonkologischer Dienst
- 18 Klinik für Hämatologie und Onkologie, Klinikum Kassel
- 19 Lungenfachklinik Immenhausen
- 20 Klinikum Traunstein, Abteilung für Strahlentherapie
- 21 Klinik für Nuklearmedizin/PET-Zentrum, Zentralklinik Bad Berka
- 22 Selbsthilfe Lungenkrebs, Geschäftsstelle Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum, Berlin
- 23 Institut zur wissenschaftlichen Evaluation naturheilkundlicher Verfahren an der Universität zu Köln, Köln-Lindenthal
- 24 Universitätsklinikum Göttingen, Abteilung Genetische Epidemiologie
- 25 Universitätsklinikum Düsseldorf, Institut für Cytopathologie
- 26 Institut für Allgemeine und Spezielle Pathologie, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar
- 27 Helmholtz Zentrum München, Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt, Neuherberg
- 28 I. Interne Lungenabteilung, Otto-Wagner-Spital, Wien
- 29 Abteilung für Pneumologie, Medizinische Hochschule Hannover
- 30 Institut für Diagnostische Radiologie, Marien-Hospital Düsseldorf
- 31 Thoraxklinik am Universitätsklinikum Heidelberg, Abteilung Chirurgie
- 32 Innere Klinik – Tumorforschung, Westdeutsches Tumorzentrum, Universitätsklinikum Essen
- 33 Vivantes Netzwerk für Gesundheit, Klinikum Neukölln, Klinik für Thoraxchirurgie, Berlin
- 34 Diakonie Neudettelsau, DiaMed Kliniken, Rangauklinik Ansbach
- 35 III. Medizinische Klinik und Poliklinik, Schwerpunkt Pneumologie, Johannes Gutenberg Universität Mainz
- 36 Krankenhaus Großhansdorf, Zentrum für Pneumologie und Thoraxchirurgie, Abteilung Physiotherapie
- 37 Abteilung für Thoraxchirurgie, Klinik Schillerhöhe, Gerlingen
- 38 Innere Klinik – Tumorforschung, Westdeutsches Tumorzentrum, Universitätsklinikum Essen
- 39 Robert-Koch-Klinik, Städtisches Klinikum „St. Georg“, Leipzig
- 40 Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, Pneumologie
- 41 Gemeinschaftspraxis für Pneumologie, Allergologie und Schlafmedizin, Augsburg
- 42 Klinik für Nuklearmedizin, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar
- 43 Thoraxklinik am Univ.-Klinikum Heidelberg, Pneumologie
- 44 Thoraxklinik am Univ.-Klinikum Heidelberg, Interventionelle und Diagnostische Radiologie
- 45 Medizinische Universität Innsbruck, Medizinische Klinik – Onkologie
- 46 Berufsgenossenschaftliches Forschungsinstitut für Arbeitsmedizin, Institut der Ruhr-Universität Bochum
- 47 Medizinische Klinik V, Klinikum Nord, Nürnberg
- 48 Klinikum der Universität München, Medizinische Klinik Innenstadt, Pneumologie
- 49 Universitäres Zentrum für Tumorerkrankungen, Goethe-Universität, Frankfurt/M.
- 50 Klinikum der Universität Heidelberg, Abteilung Diagnostische Radiologie
- 51 2. Medizinische Abteilung mit Pulmologie, Wilhelminenspital der Stadt Wien
- 52 Krankenhaus Großhansdorf
- 53 Institut für Arbeitsmedizin und Sozialmedizin, RWTH Aachen
- 54 II. Medizinische Klinik, SRH-Waldklinikum Gera
- 55 Medizinische Klinik III, Schwerpunkt Hämatologie/Onkologie, SLK-Kliniken, Heilbronn
- 56 2. Interne Lungenabteilung, Otto Wagner Spital Baumgartner Höhe, Wien
- 57 Institut für Pathologie, Berufsgenossenschaftliche Kliniken Bergmannsheil, Universitätsklinik Bochum
- 58 Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin School of Public Health
- 59 Institut für Arbeits- und Umweltmedizin, Ludwig-Maximilians-Universität München
- 60 Abteilung Thoraxchirurgie, Universitätsklinikum Freiburg
- 61 Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Jena
- 62 Allgemeines Krankenhaus Wien, Univ.-Klinik für Innere Medizin I, Klin. Abt. für Onkologie
- 63 Allgemeines Krankenhaus Wien, Univ.-Klinik für Strahlentherapie
- 64 Krankenhaus Großhansdorf, Pneumologisch-onkologische Abteilung
- 65 Fachkrankenhaus Coswig, Zentrum für Pneumologie, Thorax- und Gefäßchirurgie
- 66 Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar
- 67 Medizinische Klinik III, Abt. für Hämatologie, Onkologie und Transfusionsmedizin, Campus Benjamin Franklin, Charité Universitätsmedizin, Berlin
- 68 Lungenklinik Heckeshorn, Klinik für Pneumologie, Helios Klinikum Emil von Behring, Berlin
- 69 Klinik für Innere Medizin II, Krankenhaus Martha Maria Halle-Dölau, Halle (Saale)
- 70 Lungenklinik Hemer, Abteilung Pneumologie III (thorakale Onkologie)
- 71 Ruhrlandklinik Essen, Westdeutsches Lungenzentrum am Universitätsklinikum Essen, Abteilung Thoraxchirurgie und thorakale Endoskopie
- 72 Praxisgemeinschaft für Strahlentherapie/Radioonkologie, Berlin
- 73 Thoraxklinik am Universitätsklinikum Heidelberg, Thorakale Onkologie
- 74 Lungenklinik Köln-Merheim
- 75 Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie, Berlin
- 76 Ruhrlandklinik Essen, Westdeutsches Lungenzentrum am Universitätsklinikum Essen, Pneumologie – Universitätsklinik
- 77 Onkologische Schwerpunktpraxis, Goslar
- 78 III. Medizinische Klinik und Poliklinik, Interdisziplinäre Palliativstation, Universität Mainz
- 79 Koordinationsstelle Psychosoziale Versorgung von Tumorpatienten, Tumorzentrum Rheinland-Pfalz, Mainz
- 80 Helmholtz Zentrum München, Institut für Epidemiologie, Neuherberg
- 81 Hochschule Gesundheit/Careum Institut, Oncological Care, Zürich
- 82 Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie, Angiologie und Pulmologie, Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte, Schwerpunkt Pneumologie
- 83 Medizinische Klinik I, Fürth

## Literatur

- 1 Statistisches Bundesamt Deutschland. Lungenkrebs ist die vierthäufigste Todesursache. Wiesbaden: 2007. [www.destatis.de/jet-speed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Presse/pm/2007/05/PD07\\_\\_217\\_\\_232.psm1](http://www.destatis.de/jet-speed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Presse/pm/2007/05/PD07__217__232.psm1); Stand: 18. 11. 2007
- 2 National Institute for Clinical Excellence (NICE), National Collaborating Centre for Acute Care. Diagnosis and treatment of lung cancer. London: 2005. [www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/cg024fullguideline.pdf](http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/cg024fullguideline.pdf); Stand: 10. 01. 2006
- 3 Alberg AJ, Ford JG, Sarnet JM. Epidemiology of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). Chest 2007; 132: 29–55
- 4 Clinical Practice Guidelines: Directions for a New Program. Institute of Medicine. In: Field MJ, Lohr KN, Hrsg. Washington DC: National Academy Press, 1990
- 5 Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Leitlinien-Informationssystem der AWMF. <http://leitlinien.net>; Stand: 2006
- 6 Oxford Centre for Evidence-based Medicine (CEBM). Levels of evidence. Oxford: 2001. [www.cebm.net](http://www.cebm.net); Stand: 06. 02. 2006
- 7 Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland GEKID, Hrsg. Krebs in Deutschland, Häufigkeiten und Trends. 6. überarbeitete Auflage Berlin: Robert-Koch-Institut, 2008
- 8 GEKID Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. in Zusammenarbeit mit dem Robert Koch Institut. Krebs in Deutschland, Häufigkeiten und Trends. 5. überarbeitete, aktualisierte Ausgabe. Saarbrücken: GEKID, 2006
- 9 Statistisches Bundesamt. Statistisches Jahrbuch für die Bundesrepublik Deutschland. Wiesbaden: 2007 [http://www.destatis.de/jet-speed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Presse/pm/2007/05/PD07\\_\\_217\\_\\_232.templateId=renderPrint.psm1](http://www.destatis.de/jet-speed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Presse/pm/2007/05/PD07__217__232.templateId=renderPrint.psm1); Stand: 2009
- 10 Mao Y, Pan S, Wen SW et al. Physical activity and the risk of lung cancer in Canada. Am J Epidemiol 2003; 158: 564–575
- 11 Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. In: Sadler MJ, Caballero B, Strain J, Hrsg. Encyclopedia of human nutrition. London: Academic Press, 2005: 272–284
- 12 Wichmann HE, Molik B, Pott F, Jöckel KH. Luftverunreinigungen und Lungenkrebs – Ergebnisse einer Pilotstudie. Umweltbundesamt Berlin, Hrsg. Berlin: Erich Schmidt, 1991
- 13 Ries L, Elsnor M, Kosary C. Cancer statistics review 1975–2002. In: Ries L, Elsnor M, and Kosary C, Hrsg. Bethesda: MD National Cancer Institute, 2005
- 14 International Early Lung Cancer Action Program Investigators, Henschke CI, Yankelevitz DF et al. Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening. N Engl J Med 2006; 355: 1763–1771
- 15 Nowak D, Huber RM. Berufliche Risikofaktoren, Berufskrankheit, arbeitsmedizinische Begutachtung. In: Tumorzentrum München, Hrsg. Manual der Tumore der Lunge und des Mediastinums. München: Huber RM, 2006
- 16 Pesch B, Jöckel KH, Wichmann HE. Luftverunreinigung und Lungenkrebs. Biometrie und Epidemiologie in der Medizin und Biologie 1995; 26: 134–153
- 17 International Agency for Research on Cancer (IARC). Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 83. Tobacco Smoke and Involuntary Smoking. Lyon: World Health Organization, 2004
- 18 Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ). Passivrauchen – ein unterschätztes Gesundheitsrisiko. Band 5. In: Deutsches Krebsforschungszentrum, Hrsg. Rote Reihe Tabakprävention und Tabakkontrolle. Heidelberg: 2007. [www.tabakkontrolle.de](http://www.tabakkontrolle.de); Stand: 08. 01. 2008
- 19 Simonato L, Agudo A, Ahrens W et al. Lung cancer and cigarette smoking in Europe: an update of risk estimates and an assessment of inter-country heterogeneity. Int J Cancer 2001; 91: 876–887
- 20 Boffetta P, Perhagen G, Jockel KH et al. Cigar and pipe smoking and lung cancer risk: a multicenter study from Europe. J Natl Cancer Inst 1999; 91: 697–701
- 21 McNeill A. Tobacco use and effects on health. In: Prepared by the Aspect Consortium EC, Hrsg. Tobacco or health in the European Union – past, present and future. Prepared by the Aspect Consortium, European Commission. Luxemburg: Office für Official Publication of the European Communities, 2004: 25–68
- 22 Brennan P, Buffler PA, Reynolds P et al. Secondhand smoke exposure in adulthood and risk of lung cancer among never smokers: a pooled analysis of two large studies. Int J Cancer 2004; 109: 125–131
- 23 Vineis P, Alavanja M, Buffler P et al. Tobacco and cancer: recent epidemiological evidence. J Natl Cancer Inst 2004; 96: 99–106
- 24 Goodwin PJ, Feld R, Evans WK et al. Cost-effectiveness of cancer chemotherapy: an economic evaluation of a randomized trial in small-cell lung cancer. J Clin Oncol 1988; 6: 1537–1547
- 25 Stayner L, Bena J, Sasco AJ et al. Lung cancer risk and workplace exposure to environmental tobacco smoke. Am J Public Health 2007; 97: 545–551
- 26 Raupach T, Radon K, Nowak D et al. Passivrauchen: Gesundheitliche Folgen, Effekte einer Expositionskenz und Präventionsaspekte. Pneumologie 2008; 62: 44–50
- 27 Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ). Passivrauchen – ein unterschätztes Gesundheitsrisiko. Band 5. In: Deutsches Krebsforschungszentrum, Hrsg. Rote Reihe Tabakprävention und Tabakkontrolle. Heidelberg: 2005. [www.tabakkontrolle.de](http://www.tabakkontrolle.de); Stand: 08. 01. 2008
- 28 Miller AB, Altenburg HP, Bueno-de-Mesquita B et al. Fruits and vegetables and lung cancer: Findings from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. Int J Cancer 2004; 108: 269–276
- 29 Neuhauser ML, Patterson RE, Thornquist MD et al. Fruits and vegetables are associated with lower lung cancer risk only in the placebo arm of the beta-carotene and retinol efficacy trial (CARET). Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2003; 12: 350–358
- 30 Darby S, Hill D, Auvinen A et al. Radon in homes and risk of lung cancer: collaborative analysis of individual data from 13 European case-control studies. BMJ 2005; 330: 223
- 31 SSK Strahlenschutzkommission. Strahlenschutzkommission Empfehlung zum Einfluss der natürlichen Strahlenexposition auf die Krebsentstehung 2007 [in Bearbeitung]. 2009
- 32 Menzler S, Schaffrath Rosario A, Wichmann HE et al. Abschätzung des attributablen Lungenkrebsrisikos in Deutschland durch Radon in Wohnungen. In: Wichmann HE, Schlipkötter HW, Fülgraff G, Hrsg. Fortschritte der Umweltmedizin. Landsberg: ecomed Medizin, 2006
- 33 WHO. Air Quality Guidelines Global Update 2005. WHO Copenhagen 2006
- 34 US-EPA Environmental Protection Agency. Air Quality Criteria for Particulate Matter. EPA/600/P-99/D02bF. Washington: 2004
- 35 Hoek G, Brunekreef B, Goldbohm S et al. Association between mortality and indicators of traffic-related air pollution in the Netherlands: a cohort study. Lancet 2002; 360: 1203–1209
- 36 Gehring U, Heinrich J, Kramer U et al. Long-term exposure to ambient air pollution and cardiopulmonary mortality in women. Epidemiology 2006; 17: 545–551
- 37 Pope CA III, Burnett RT, Thun MJ et al. Lung cancer, cardiopulmonary mortality, and long-term exposure to fine particulate air pollution. JAMA 2002; 287: 1132–1141
- 38 International Agency for Research on Cancer (IARC). Monographs Volume 46. Diesel and gasoline engine exhaust and some nitroarenes. Lyon: World Health Organization, 1989
- 39 Bruske-Hohfeld I, Mohner M, Ahrens W et al. Lung cancer risk in male workers occupationally exposed to diesel motor emissions in Germany. Am J Ind Med 1999; 36: 405–414
- 40 Bhatia R, Lopipero P, Smith AH. Diesel exhaust exposure and lung cancer. Epidemiology 1998; 9: 84–91
- 41 Wichmann HE. Diesel exhaust particles. Inhal Toxicol 19 Suppl 2007; 1: 241–244
- 42 Wichmann HE. Positive gesundheitliche Auswirkungen des Einsatzes von Partikelfiltern bei Dieselfahrzeugen – Risikoabschätzung für die Mortalität in Deutschland. Umweltmedizin in Forschung und Praxis 2004; 9: 85–99
- 43 Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften. BK-Report 1/2007: Faserjahre. Berufsgenossenschaftliche Hinweise zur Ermittlung der kumulativen Asbestfaserstaubdosis am Arbeitsplatz (Faserjahre) und Bearbeitungshinweise zur Berufskrankheit Nr. 4101 Lungenkrebs oder Kehlkopfkrebs. St Augustin: Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften, 2007
- 44 Drechsel-Schlund C, Butz M, Haupt B et al. Asbestverursachte Berufskrankheiten in Deutschland – Entstehung und Prognose. Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften (HVBG). [www.hvbg.de/d/pages/statist/brosch/asbest1.pdf](http://www.hvbg.de/d/pages/statist/brosch/asbest1.pdf); Stand: 2003

- 45 *International Agency for Research on Cancer (IARC)*. Monographs Volume 2: Some Inorganic and Organometallic Compounds. Lyon: World Health Organization, 1973
- 46 *International Agency for Research on Cancer (IARC)*. Monographs Volume 14: Asbestos. Lyon: World Health Organization, 1977
- 47 *International Agency for Research on Cancer (IARC)*. Monographs Volume 81: Man-Made Vitreous Fibres. Lyon: World Health Organization, 2002
- 48 *International Agency for Research on Cancer (IARC)*. Monographs Volume 33: Polynuclear Aromatic Hydrocarbons, Part 2, Carbon Blacks, Mineral Oils (Lubricant Base Oils and Derived Products) and Some Nitroarenes. Lyon: World Health Organization, 1983
- 49 *International Agency for Research on Cancer (IARC)*. Monographs Volume 34: Polynuclear Aromatic Compounds Part 3, Industrial Exposures in Aluminium Production, Coal Gasification, Coke Production, and Iron and Steel Founding. Lyon: World Health Organization, 1984
- 50 *International Agency for Research on Cancer (IARC)*. Monographs Volume 35: Polynuclear Aromatic Compounds Part 4, Bitumens, Coal-tars and Derived Products, Shale-oils and Soots. Lyon: World Health Organization, 1985
- 51 *International Agency for Research on Cancer (IARC)*. Monographs Volume 68: Silica. Lyon: World Health Organization, 1997
- 52 *International Agency for Research on Cancer (IARC)*. Monographs Volume 23: Some Metals and Metallic Compounds. Lyon: World Health Organization, 1980
- 53 *Figueroa WG, Raszkowski RW*. Lung cancer in chloromethyl methylether workers. *N Engl J Med* 1973; 288: 1096–1097
- 54 *Thiess AM, Hey W, Zeller H*. Zur Toxikologie von Dichlordimethyläther – Verdacht auf kanzerogene Wirkung auch beim Menschen. *Zbl Arbeitsmed Arbeitsschutz* 1973; 23: 97–102
- 55 *International Agency for Research on Cancer (IARC)*. Monographs Volume 58: Beryllium, Cadmium, Mercury, and Exposures in the Glass Manufacturing Industry. Lyon: World Health Organization, 1993
- 56 *International Agency for Research on Cancer (IARC)*. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 86, Cobalt in Hard Metals and Cobalt Sulfate, Gallium Arsenide, Indium Phosphide and Vanadium Pentoxide. Lyon: World Health Organization, 2006
- 57 *Berufsgenossenschaftliches Institut für Arbeitsschutz (BGIA)*. [www.hvbg.de/d/bia/pub/jahr/jahr06/jb\\_2006.pdf](http://www.hvbg.de/d/bia/pub/jahr/jahr06/jb_2006.pdf); Stand: 2006
- 58 *Giuliani L, Favalli C, Syrjanen K et al*. Human papillomavirus infections in lung cancer. Detection of E6 and E7 transcripts and review of the literature. *Anticancer Res* 2007; 27: 2697–2704
- 59 *Ho JC, Wong MP, Lam WK*. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the lung. *Respirology* 2006; 11: 539–545
- 60 *Subramanian J, Govindan R*. Lung cancer in never smokers: a review. *J Clin Oncol* 2007; 25: 561–570
- 61 *Will C, Schewe C, Schluns K et al*. HPV typing and CGH analysis for the differentiation of primary and metastatic squamous cell carcinomas of the aerodigestive tract. *Cellular Oncology* 2006; 28: 97–105
- 62 *Chen YC, Chen JH, Richard K et al*. Lung adenocarcinoma and human papillomavirus infection. *Cancer* 2004; 101: 1428–1436
- 63 *Lam WK, White NW, Chan-Yeung MM*. Lung cancer epidemiology and risk factors in Asia and Africa. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8: 1045–1057
- 64 *Will C, Schewe C, Petersen I*. Incidence of HPV in primary and metastatic squamous cell carcinomas of the aerodigestive tract: implications for the establishment of clonal relationships. *Histopathology* 2006b; 48: 605–626
- 65 *Lavolé A, Wislez M, Antoine M et al*. Lung cancer, a new challenge in the HIV-infected population. *Lung Cancer* 2006; 51: 1–11
- 66 *Wichmann HE, Möhner M, Brüske-Hohlfeld I*. Lungenkrebsrisiko durch die berufliche Strahlenexposition in Kombination mit Asbest- und anderen zusätzlichen relevanten Expositionen von Uran-Bergarbeitern der Wismut-AG. Gutachterliche Stellungnahme im Auftrag der Bergbau-Berufsgenossenschaft. Neuherberg: GSF, 1996
- 67 *Kreuzer M, Kreienbrock L, Gerken M et al*. Risk factors for lung cancer in young adults. *Am J Epidemiol* 1998; 147: 1028–1037
- 68 *Schwartz AG, Yang P, Swanson GM*. Familial risk of lung cancer among nonsmokers and their relatives. *Am J Epidemiol* 1996; 144: 554–562
- 69 *Bailey-Wilson JE, Amos CI, Pinney SM et al*. A major lung cancer susceptibility locus maps to chromosome 6q23–25. *J Hum Genet* 2004; 75: 460–474
- 70 *Sauter W, Rosenberger A, Beckmann L et al*. Matrix Metalloproteinase-1 (MMP1) associated with early onset lung cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17: 1127–1135
- 71 *Butz M*. Beruflich verursachte Krebserkrankungen, eine Darstellung der im Zeitraum 1978–2003 anerkannten Berufskrankheiten. St. Augustin: Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften, 2005
- 72 *U.S. Department of Health and Human Services*. The Health Consequences of Smoking: A Report of the Surgeon General. In: Office on Smoking and Health, Hrsg. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion. Atlanta: CDC, 2004
- 73 *Zhou W, Heist RS, Liu G et al*. Smoking cessation before diagnosis and survival in early stage non-small cell lung cancer patients. *Lung Cancer* 2006; 53: 375–380
- 74 *Tsao AS, Liu D, Lee JJ et al*. Smoking affects treatment outcome in patients with advanced nonsmall cell lung cancer. *Cancer* 2006; 106: 2428–2436
- 75 *Hackshaw AK, Law MR, Wald NJ*. The accumulated evidence on lung cancer and environmental tobacco smoke. *BMJ* 1997; 315: 980–988
- 76 *Becher H, Bertram B, Ehrmann K et al*. Passivrauchen – ein unterschätztes Gesundheitsrisiko. Deutsches Krebsforschungszentrum, Hrsg. Heidelberg: Deutsches Krebsforschungszentrum, 2005
- 77 *Britton J, Godfrey F*. Lifting the smokescreen. *Eur Respir J* 2006; 27: 871–873
- 78 *Jaakkola MS, Jaakkola JJ*. Impact of smoke-free workplace legislation on exposures and health: possibilities for prevention. *Eur Respir J* 2006; 28: 397–408
- 79 *Sanderson Cox LS, Africano NLTKP, Taylor KL*. Nicotine dependence treatment for patients with cancer. *Cancer* 2003; 98: 632–644
- 80 *Dresler CM*. Is it more important to quit smoking than which chemotherapy is used? *Lung Cancer* 2003; 39: 119–124
- 81 *Gritz ER, Dresler C, Sarna L*. Smoking, the missing drug interaction in clinical trials: ignoring the obvious. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 2287–2293
- 82 *Vaporciyan AA, Merriman KW, Ece F et al*. Incidence of major pulmonary morbidity after pneumonectomy: association with timing of smoking cessation. *Ann Thorac Surg* 2002; 73: 420–425
- 83 *Theadom A, Cropley M*. Effects of preoperative smoking cessation on the incidence and risk of intraoperative and postoperative complications in adult smokers: a systematic review. *Tob Control* 2006; 15: 352–358
- 84 *Baser S, Shannon VR, Eapen GA et al*. Smoking cessation after diagnosis of lung cancer is associated with a beneficial effect on performance status. *Chest* 2006; 130: 1784–1790
- 85 *Tammemagi CM, Neslund-Dudas C, Simoff M et al*. In lung cancer patients, age, race-ethnicity, gender and smoking predict adverse comorbidity, which in turn predicts treatment and survival. *J Clin Epidemiol* 2004; 57: 597–609
- 86 *Toh CK, Wong EH, Lim WT et al*. The impact of smoking status on the behavior and survival outcome of patients with advanced non-small cell lung cancer: a retrospective analysis. *Chest* 2004; 126: 1750–1756
- 87 *Hamilton M, Wolf JL, Rusk J et al*. Effects of smoking on the pharmacokinetics of erlotinib. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 2166–2171
- 88 *Matthews NE, Adams MA, Maxwell LR et al*. Nitric oxide-mediated regulation of chemosensitivity in cancer cells. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 1879–1885
- 89 *Dasgupta P, Kinkade R, Joshi B et al*. Nicotine inhibits apoptosis induced by chemotherapeutic drugs by up-regulating XIAP and survivin. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 6332–6337
- 90 *Fox JL, Rosenzweig KE, Ostroff JS*. The effect of smoking status on survival following radiation therapy for non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2004; 44: 287–293
- 91 *Videtic GM, Stitt LW, Dar AR et al*. Continued cigarette smoking by patients receiving concurrent chemoradiotherapy for limited-stage small-cell lung cancer is associated with decreased survival. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1544–1549
- 92 *Sarihan S, Ercan I, Saran A et al*. Evaluation of infections in non-small cell lung cancer patients treated with radiotherapy. *Cancer Detect Prev* 2005; 29: 181–188

- 93 Monson JM, Stark P, Reilly JJ *et al.* Clinical radiation pneumonitis and radiographic changes after thoracic radiation therapy for lung carcinoma. *Cancer* 1998; 82: 842–850
- 94 Tucker MA, Murray N, Shaw EG *et al.* Second primary cancers related to smoking and treatment of small-cell lung cancer. *Lung Cancer Working Cadre. J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 1782–1788
- 95 Sanderson CL, Patten CA, Ebbert JO *et al.* Tobacco use outcomes among patients with lung cancer treated for nicotine dependence. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3461–3469
- 96 Richardson GE, Tucker MA, Venzon DJ *et al.* Smoking cessation after successful treatment of small-cell lung cancer is associated with fewer smoking-related second primary cancers. *Ann Intern Med* 1993; 119: 383–390
- 97 Strahlenschutzkommission. Orientierungshilfe für radiologische und nuklearmedizinische Untersuchungen, Berichte der Strahlenschutzkommission, 2006, Heft 51. Download: [www.ssk.de/pub/volltext/h51.pdf](http://www.ssk.de/pub/volltext/h51.pdf); Stand: 2006
- 98 Parlamentsbericht 2006 des Bundesamtes für Strahlenschutz: Unterrichtung durch die Bundesregierung – Umweltradioaktivität und Strahlenbelastung im Jahr 2006. [www.bfs.de/de/bfs/druck/uus/parlamentsbericht06.pdf](http://www.bfs.de/de/bfs/druck/uus/parlamentsbericht06.pdf); Stand: 2006
- 99 World Health Organization (WHO). WHO Handbook on Indoor Radon. A Public Health Perspective. Geneva: WHO Press, 2009
- 100 Wichmann HE. Feinstaub: Lufthygienisches Problem Nr. 1 – eine aktuelle Übersicht. *Umweltmed Forsch Prax* 2005; 10: 157–162
- 101 Lee IM, Sesso HD, Paffenbarger RS Jr. Physical activity and risk of lung cancer. *Int J Epidemiol* 1999; 28: 620–625
- 102 Thune I, Lund E. The influence of physical activity on lung-cancer risk: A prospective study of 81,516 men and women. *Int J Cancer* 1997; 70: 57–62
- 103 Skuladottir H, Tjoenneland A, Overvad K *et al.* Does insufficient adjustment for smoking explain the preventive effects of fruit and vegetables on lung cancer? *Lung Cancer* 2004; 45: 1–10
- 104 Wright ME, Mayne ST, Swanson CA *et al.* Dietary carotenoids, vegetables, and lung cancer risk in women: the Missouri women's health study (United States). *Cancer Causes Control* 2003; 14: 85–96
- 105 Holick CN, Michaud DS, Stolzenberg-Solomon R *et al.* Dietary carotenoids, serum beta-carotene, and retinol and risk of lung cancer in the alpha-tocopherol, beta-carotene cohort study. *Am J Epidemiol* 2002; 156: 536–547
- 106 Feskanich D, Ziegler RG, Michaud DS *et al.* Prospective study of fruit and vegetable consumption and risk of lung cancer among men and women. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1812–1823
- 107 Smith-Warner SA, Spiegelman D, Yaun SS *et al.* Fruits, vegetables and lung cancer: a pooled analysis of cohort studies. *Int J Cancer* 2003; 107: 1001–1011
- 108 Peto R, Doll R, Buckley JD *et al.* Can dietary beta-carotene materially reduce human cancer rates? *Nature* 1981; 290: 201–208
- 109 Bond GG, Thompson FE, Cook RR. Dietary vitamin A and lung cancer: results of a case-control study among chemical workers. *Nutr Cancer* 1987; 9: 109–121
- 110 Brennan P, Fortes C, Butler J *et al.* A multicenter case-control study of diet and lung cancer among non-smokers. *Cancer Causes Control* 2000; 11: 49–58
- 111 Hu J, Mao Y, Dryer D *et al.* Risk factors for lung cancer among Canadian women who have never smoked. *Cancer Detect Prev* 2002; 26: 129–138
- 112 Zhuo H, Smith AH, Steinmaus C. Selenium and lung cancer: a quantitative analysis of heterogeneity in the current epidemiological literature. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13: 771–778
- 113 De Stefani E, Brennan P, Boffetta P *et al.* Diet and adenocarcinoma of the lung: a case-control study in Uruguay. *Lung Cancer* 2002; 35: 43–51
- 114 Knekt P, Jarvinen R, Teppo L *et al.* Role of various carotenoids in lung cancer prevention. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 182–184
- 115 Mannisto S, Smith-Warner SA, Spiegelman D *et al.* Dietary carotenoids and risk of lung cancer in a pooled analysis of seven cohort studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13: 40–48
- 116 Wright ME, Mayne ST, Stolzenberg-Solomon RZ *et al.* Development of a comprehensive dietary antioxidant index and application to lung cancer risk in a cohort of male smokers. *Am J Epidemiol* 2004; 160: 68–76
- 117 Comstock GW, Alberg AJ, Huang HY *et al.* The risk of developing lung cancer associated with antioxidants in the blood: ascorbic acid, carotenoids, alpha-tocopherol, selenium, and total peroxyl radical absorbing capacity. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997; 6: 907–916
- 118 Yuan JM, Ross RK, Chu XD *et al.* Prediagnostic levels of serum beta-cryptoxanthin and retinol predict smoking-related lung cancer risk in Shanghai, China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10: 767–773
- 119 Michaud DS, Feskanich D, Rimm EB *et al.* Intake of specific carotenoids and risk of lung cancer in 2 prospective US cohorts. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 990–997
- 120 American Institute for Cancer Research. Food, nutrition, and the prevention of cancer: a global perspective. Washington, DC: World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research, 1997
- 121 Hartman TJ, Woodson K, Stolzenberg-Solomon R *et al.* Association of the B-vitamins pyridoxal 5'-phosphate (B(6)), B(12), and folate with lung cancer risk in older men. *Am J Epidemiol* 2001; 153: 688–694
- 122 Spitz MR, Duphorne CM, Detry MA *et al.* Dietary intake of isothiocyanates: evidence of a joint effect with glutathione S-transferase polymorphisms in lung cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 9: 1017–1020
- 123 Zhao B, Seow A, Lee EJ *et al.* Dietary isothiocyanates, glutathione S-transferase-M1, -T1 polymorphisms and lung cancer risk among Chinese women in Singapore. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10: 1063–1067
- 124 London SJ, Yuan JM, Chung FL *et al.* Isothiocyanates, glutathione S-transferase M1 and T1 polymorphisms, and lung-cancer risk: a prospective study of men in Shanghai, China. *Lancet* 2000; 356: 724–729
- 125 Hirvonen T, Virtamo J, Korhonen P *et al.* Flavonol and flavone intake and the risk of cancer in male smokers (Finland). *Cancer Causes Control* 2001; 12: 789–796
- 126 Le Marchand L. Cancer preventive effects of flavonoids – a review. *Biomed Pharmacother* 2002; 56: 296–301
- 127 Neuhauser ML. Dietary flavonoids and cancer risk: evidence from human population studies. *Nutr Cancer* 2004; 50: 1–7
- 128 Fleischauer AT, Arab L. Garlic and cancer: a critical review of the epidemiologic literature. *J Nutr* 2001; 131: 1032S–1040S
- 129 Korte JE, Brennan P, Henley SJ *et al.* Dose-specific meta-analysis and sensitivity analysis of the relation between alcohol consumption and lung cancer risk. *Am J Epidemiol* 2002; 155: 496–506
- 130 Olson JE, Yang P, Schmitz K *et al.* Differential association of body mass index and fat distribution with three major histologic types of lung cancer: evidence from a cohort of older women. *Am J Epidemiol* 2002; 156: 606–615
- 131 Kelley MJ, McCrory DC. Prevention of lung cancer: summary of published evidence. *Chest* 2003; 123: 50S–59S
- 132 Hennekens CH, Buring JE, Manson JE *et al.* Lack of effect of long-term supplementation with beta carotene on the incidence of malignant neoplasms and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996; 334: 1145–1149
- 133 Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD *et al.* Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996; 334: 1150–1155
- 134 Alpha-Tocopherol BCCPSG. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N Engl J Med* 2004; 330: 1029–1035
- 135 Cook NR, Lee IM, Gaziano JM *et al.* Low-dose aspirin in the primary prevention of cancer: the Women's Health Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 294: 47–55
- 136 Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. *N Engl J Med* 1989; 321: 129–135
- 137 Blumberg J, Block G. The Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study in Finland. *Nutr Rev* 1994; 52: 242–245
- 138 Lippman SM, Lee JJ, Karp DD *et al.* Randomized phase III intergroup trial of isotretinoin to prevent second primary tumors in stage I non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 605–618
- 139 Van Zandwijk N, Dalesio O, Pastorino U *et al.* EUROSCAN, a randomized trial of vitamin A and N-acetylcysteine in patients with head and neck cancer or lung cancer. For the European Organization for Research and Treatment of Cancer Head and Neck and Lung Cancer Cooperative Groups. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 977–986
- 140 Gray J, Mao JT, Szabo E *et al.* Lung cancer chemoprevention: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132: 56S–68S



- 141 Lee JS, Lippman SM, Benner SE et al. Randomized placebo-controlled trial of isotretinoin in chemoprevention of bronchial squamous metaplasia. *J Clin Oncol* 1994; 12: 937–945
- 142 Lam S, leRiche JC, McWilliams A et al. A randomized phase IIb trial of pulmicort turbuhaler (budesonide) in people with dysplasia of the bronchial epithelium. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 6502–6511
- 143 Hong WK, Benner SE, Lippman SM. Evolution of aerodigestive tract 13-cis-retinoid acid chemoprevention: the M.D. Anderson experience. *Leukemia* 1994; 8: S33–S37
- 144 Fontana RS, Sanderson DR, Taylor WF et al. Early lung cancer detection: results of the initial (prevalence) radiologic and cytologic screening in the Mayo Clinic study. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 561–565
- 145 Frost JK, Ball WC Jr., Levin ML et al. Early lung cancer detection: results of the initial (prevalence) radiologic and cytologic screening in the Johns Hopkins study. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 549–554
- 146 Melamed MR, Flehinger BJ, Zaman MB et al. Screening for early lung cancer. Results of the Memorial Sloan-Kettering study in New York. *Chest* 1984; 86: 44–53
- 147 Muhm JR, Miller WE, Fontana RS et al. Lung cancer detected during a screening program using four-month chest radiographs. *Radiology* 1983; 148: 609–615
- 148 Kubik A, Polak J. Lung cancer detection: results of a randomized prospective study in Czechoslovakia. *Cancer* 1986; 57: 2428–2437
- 149 Wilde J. A 10 year follow-up of semi-annual screening for early detection of lung cancer in the Erfurt County, GDR. *Eur Respir J* 1989; 2: 656–662
- 150 Fontana RS, Sanderson DR, Woolner LB et al. Screening for lung cancer. A critique of the Mayo Lung Project. *Cancer* 1991; 67: 1155–1164
- 151 Marcus PM, Bergstralh EJ, Fagerstrom RM et al. Lung cancer mortality in the Mayo Lung Project: impact of extended follow-up. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1308–1316
- 152 Strauss GM, Gleason RE, Sugarbaker DJ. Screening for lung cancer. Another look; a different view. *Chest* 1997; 111: 754–768
- 153 Eddy DM. Screening for lung cancer. *Ann Intern Med* 1989; 111: 232–237
- 154 Oken MM, Marcus PM, Hu P et al. Baseline chest radiograph for lung cancer detection in the randomized Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1832–1839
- 155 Austin JH, Romney BM, Goldsmith LS. Missed bronchogenic carcinoma: radiographic findings in 27 patients with a potentially resectable lesion evident in retrospect. *Radiology* 1992; 182: 115–122
- 156 Gurney JW. Missed lung cancer at CT: imaging findings in nine patients. *Radiology* 1996; 199: 117–122
- 157 Nawa T, Nakagawa T, Kusano S et al. Lung cancer screening using low-dose spiral CT: results of baseline and 1-year follow-up studies. *Chest* 2002; 122: 15–20
- 158 Sobue T, Moriyama N, Kaneko M et al. Screening for lung cancer with low-dose helical computed tomography: anti-lung cancer association project. *J Clin Oncol* 2002; 20: 911–920
- 159 Sone S, Li F, Yang ZG et al. Results of three-year mass screening programme for lung cancer using mobile low-dose spiral computed tomography scanner. *Br J Cancer* 2001; 84: 25–32
- 160 Sone S, Takashima S, Li F et al. Mass screening for lung cancer with mobile spiral computed tomography scanner. *Lancet* 1998; 351: 1242–1245
- 161 Kaneko M, Eguchi K, Ohmatsu H et al. Peripheral lung cancer: screening and detection with low-dose spiral CT versus radiography. *Radiology* 1996; 201: 798–802
- 162 Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF et al. Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet* 1999; 354: 99–105
- 163 Henschke CI, Naidich DP, Yankelevitz DF et al. Early lung cancer action project: initial findings on repeat screenings. *Cancer* 2001; 92: 153–159
- 164 Henschke CI, Yankelevitz DF, Libby DM et al. Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening. *N Engl J Med* 2006; 355: 1763–1771
- 165 Swensen SJ, Jett JR, Hartman TE et al. Lung cancer screening with CT: Mayo Clinic experience. *Radiology* 2003; 226: 756–761
- 166 Swensen SJ, Jett JR, Hartman TE et al. CT screening for lung cancer: five-year prospective experience. *Radiology* 2005; 235: 259–265
- 167 Swensen SJ, Jett JR, Sloan JA et al. Screening for lung cancer with low-dose spiral computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 508–513
- 168 Diederich S, Wormanns D. Impact of low-dose CT on lung cancer screening. *Lung Cancer* 2004; 45 (Suppl 2): S13–S19
- 169 Diederich S, Wormanns D, Semik M et al. Screening for early lung cancer with low-dose spiral CT: prevalence in 817 asymptomatic smokers. *Radiology* 2002; 222: 773–781
- 170 Pastorino U, Bellomi M, Landoni C et al. Early lung-cancer detection with spiral CT and positron emission tomography in heavy smokers: 2-year results. *Lancet* 2003; 362: 593–597
- 171 Aberle DR, Gamsu G, Henschke CI et al. A consensus statement of the Society of Thoracic Radiology: screening for lung cancer with helical computed tomography. *J Thorac Imaging* 2001; 16: 65–68
- 172 Fontana RS. Screening for lung cancer. In: Miller AB, Hrsg. Screening for cancer. New York: Academic Press, 1985: 377–395
- 173 Fontana RS. Screening for lung cancer: recent experience in the United States. In: Hansen HH, Hrsg. Lung Cancer: Basic and clinical aspects. Boston: Ma: Martinus Nijhoff Publishers, 1986: 91–111
- 174 Levin ML, Tockman MS, Frost JK et al. Lung cancer mortality in males screened by chest X-ray and cytologic sputum examination: a preliminary report. *Recent Results Cancer Res* 1982; 82: 138–146
- 175 Stitik FP, Tockman MS. Radiographic screening in the early detection of lung cancer. *Radiol Clin North Am* 1978; 16: 347–366
- 176 Stitik FP, Tockman MS, Khouri NF. Chest radiology. In: Miller AB, Hrsg. Screening for cancer. New York: Academic Press, 1985: 163–191
- 177 Tockman MS, Levin ML, Frost JK et al. Screening and detection of lung cancer. In: Aisner J, Hrsg. Lung Cancer. New York: Churchill Livingstone, 1985
- 178 Melamed MR, Flehinger BJ, Zaman MB et al. Detection of true pathologic stage I lung cancer in a screening program and the effect on survival. *Cancer* 1981; 47: 1182–1187
- 179 Manser RL, Irving LB, Byrnes G et al. Screening for lung cancer: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. *Thorax* 2003; 58: 784–789
- 180 Marek W, Kotschy-Lang N, Muti A et al. Can semi-automated image cytometry on induced sputum become a screening tool for lung cancer? Evaluation of quantitative semi-automated sputum cytometry on radon- and uranium-exposed workers. *Eur Respir J* 2001; 18: 942–950
- 181 Xing S, Khanavkar B, Nakhosteen JA et al. Predictive value of image cytometry for diagnosis of lung cancer in heavy smokers. *Eur Respir J* 2005; 25: 956–963
- 182 Marek W, Nensa F, Richartz G et al. Sputumscreening auf Lungenerkrankungen bei asbest-exponierter Arbeitnehmer. *Trauma und Berufskrankheit* 2006; 8: 96–102
- 183 Palcic B, Garner DM, Beveridge J et al. Increase of sensitivity of sputum cytology using high-resolution image cytometry: field study results. *Cytometry* 2002; 50: 168–176
- 184 Hirsch FR, Franklin WA, Gazdar AF et al. Early detection of lung cancer: clinical perspectives of recent advances in biology and radiology. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 5–22
- 185 Hirsch FR, Prindiville SA, Miller YE et al. Fluorescence versus white-light bronchoscopy for detection of preneoplastic lesions: a randomized study. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 1385–1391
- 186 Gazdar AF, Minna JD. Molecular detection of early lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 299–301
- 187 Grote HJ, Schmiemann V, Kiel S et al. Aberrant methylation of the adenomatous polyposis coli promoter 1A in bronchial aspirates from patients with suspected lung cancer. *Int J Cancer* 2004; 110: 751–755
- 188 Grote HJ, Schmiemann V, Geddert H et al. Aberrant promoter methylation of p16(INK4a), RARB2 and SEMA3B in bronchial aspirates from patients with suspected lung cancer. *Int J Cancer* 2005; 116: 720–725
- 189 Grote HJ, Schmiemann V, Geddert H et al. Methylation of RAS association domain family protein 1A as a biomarker of lung cancer. *Cancer* 2006; 108: 129–134
- 190 Schmiemann V, Bocking A, Kazimirek M et al. Methylation assay for the diagnosis of lung cancer on bronchial aspirates: a cohort study. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 7728–7734
- 191 Miozzo M, Sozzi G, Musso K et al. Microsatellite alterations in bronchial and sputum specimens of lung cancer patients. *Cancer Res* 1996; 56: 2285–2288

- 192 Kersting M, Friedl C, Kraus A et al. Differential frequencies of p16 (INK4a) promoter hypermethylation, p53 mutation, and K-ras mutation in exfoliative material mark the development of lung cancer in symptomatic chronic smokers. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3221–3229
- 193 Virmani AK, Rathi A, Zochbauer-Muller S et al. Promoter methylation and silencing of the retinoic acid receptor-beta gene in lung carcinomas. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1303–1307
- 194 Zochbauer-Muller S, Fong KM, Virmani AK et al. Aberrant promoter methylation of multiple genes in non-small cell lung cancers. *Cancer Res* 2001; 61: 249–255
- 195 Field JK, Brambilla C, Caporaso N et al. Consensus statements from the Second International Lung Cancer Molecular Biomarkers Workshop: a European strategy for developing lung cancer molecular diagnostics in high risk populations. *Int J Oncol* 2002; 21: 369–373
- 196 Thunnissen FB. Sputum examination for early detection of lung cancer. *J Clin Pathol* 2003; 56: 805–810
- 197 Wagner M, Ficker JH. *Autofluoreszenz-Bronchoskopie: Grundlagen und klinische Anwendung*. Bremen: Uni-Med, 2007
- 198 Schneider J, Peltri G, Bitterlich N et al. Fuzzy logic-based tumor marker profiles including a new marker tumor M2-PK improved sensitivity to the detection of progression in lung cancer patients. *Anticancer Res* 2003; 23: 899–906
- 199 Carbone PP et al. Lung cancer: perspectives and prospects. *Ann Intern Med* 1970; 73: 1003–1024
- 200 Spiro S et al. Initial evaluation of the patient with lung cancer: Symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes. ACCP Evidenced-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2007; 132: 149S–160S
- 201 Petersen I, Petersen S. Towards a genetic-based classification of human lung cancer. *Anal Cell Pathol* 2001; 22: 111–121
- 202 Koyi H, Hillerdal G, Branden E. Patient's and doctors' delays in the diagnosis of chest tumors. *Lung Cancer* 2002; 35: 53–57
- 203 Colice GL. Detecting lung cancer as a cause of hemoptysis in patients with a normal chest radiograph: bronchoscopy vs CT. *Chest* 1997; 111: 877–884
- 204 Silvestri GA, Littenberg B, Colice GL. The clinical evaluation for detecting metastatic lung cancer. A meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 225–230
- 205 Thomas M et al. Empfehlungen zur Diagnostik des Bronchialkarzinoms. *Pneumologie* 2000; 54: 361–371
- 206 Minna JD, Higgins GA, Glatstein E. Cancer of the lung. In: de Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA, Hrsg. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. Philadelphia: J.B. Lippincott Co, 1985: 507–597
- 207 Kreuter M et al. Diagnostik des Bronchialkarzinoms. *Pneumologie* 2008; 5: 187–198
- 208 Huda W. Radiation doses and risks in chest computed tomography examinations. *Proc Am Thorac Soc* 2007; 4: 316–320
- 209 Rice HE, Frush DP, Farmer D et al. Review of radiation risks from computed tomography: essentials for the pediatric surgeon. *J Pediatr Surg* 2007; 42: 603–607
- 210 Swensen SJ, Viggiano RW, Midthun DE et al. Lung nodule enhancement at CT: multicenter study. *Radiology* 2000; 214: 73–80
- 211 Wahidi MM, Govert JA, Goudar RK et al. Evidence for the treatment of patients with pulmonary nodules: when is it lung cancer?: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132 (Suppl 3): 94S–107S
- 212 MacDonald SL, Hansell DM. Staging of non-small cell lung cancer: imaging of intrathoracic disease. *Eur J Radiol* 2003; 45: 18–30
- 213 De-Langen AJ. The size of mediastinal lymph nodes and its relation with metastatic involvement: a meta-analysis. *European-journal-of-cardio-thoracic-surgery-official-journal-of-the-European-Association-for-Cardio-thoracic-Surgery* 2006; 29: 26–29
- 214 Puderbach M, Hintze C, Ley S et al. MR imaging of the chest – a practical approach at 1.5 T. *Eur J Radiol* 2007; 64: 345–355
- 215 Komaki R, Putnam JB Jr., Walsh G et al. The management of superior sulcus tumors. *Semin Surg Oncol* 2000; 18: 152–164
- 216 Suzuki K, Yamamoto M, Hasegawa Y et al. Magnetic resonance imaging and computed tomography in the diagnoses of brain metastases of lung cancer. *Lung Cancer* 2004; 46: 357–360
- 217 Goldstraw P, Crowley J, Chansky K et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 706–714
- 218 Groome PA, Bolejack V, Crowley JJ et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: validation of the proposals for revision of the T, N, and M descriptors and consequent stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 694–705
- 219 Postmus PE, Brambilla E, Chansky K et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for revision of the M descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 686–693
- 220 Honeybourne D, Babb J, Bowie P et al. British Thoracic Society guidelines on diagnostic flexible bronchoscopy. *Thorax* 2001; 56 (Suppl 1): i1–i21
- 221 Laroche C, Fairbairn I, Moss H et al. Role of computed tomographic scanning of the thorax prior to bronchoscopy in the investigation of suspected lung cancer. *Thorax* 2000; 55: 359–363
- 222 Xie HB, Cornwell R, Grossman JE et al. Bronchoscopy-guided transtracheal and transbronchial fine-needle aspiration biopsy: a 5-year institutional review of 111 cases. *Diagnostic Cytopathology* 2002; 27: 276–281
- 223 Toloza EM, Harpole L, Detterbeck F et al. Invasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence. *Chest* 2003; 123: 157S–166S
- 224 Yung RC. Tissue diagnosis of suspected lung cancer: selecting between bronchoscopy, transthoracic needle aspiration, and resectional biopsy. *Respir Care Clin N Am* 2003; 9: 51–76
- 225 Toloza EM, Harpole L, McCrory DC. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence. *Chest* 2003; 123: 137S–146S
- 226 Spira A, Ettinger DS. Multidisciplinary management of lung cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 379–392
- 227 Sihoe AD, Yim AP. Lung cancer staging. *J Surg Res* 2004; 117: 92–106
- 228 Eberhardt R, Anantham D, Herth F et al. Electromagnetic navigation diagnostic bronchoscopy in peripheral lung lesions. *Chest* 2007; 131: 1800–1805
- 229 Gilda TR, Mazzone PJ, Karnak D et al. Electromagnetic navigation diagnostic bronchoscopy: a prospective study. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 982–989
- 230 Herth FJ, Ernst A, Becker HD. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial lung biopsy in solitary pulmonary nodules and peripheral lesions. *Eur Respir J* 2002; 20: 972–974
- 231 Kurimoto N, Miyazawa T, Okimasa S et al. Endobronchial ultrasonography using a guide sheath increases the ability to diagnose peripheral pulmonary lesions endoscopically. *Chest* 2004; 126: 959–965
- 232 Asahina H, Yamazaki K, Onodera Y et al. Transbronchial biopsy using endobronchial ultrasonography with a guide sheath and virtual bronchoscopic navigation. *Chest* 2005; 128: 1761–1765
- 233 Kikuchi E, Yamazaki K, Sukoh N et al. Endobronchial ultrasonography with guide-sheath for peripheral pulmonary lesions. *Eur Respir J* 2004; 24: 533–537
- 234 Berquist TH, Bailey PB, Cortese DA et al. Transthoracic needle biopsy: accuracy and complications in relation to location and type of lesion. *Mayo Clin Proc* 1980; 55: 475–481
- 235 Bungay HK, Pal CR, Davies CW et al. An evaluation of computed tomography as an aid to diagnosis in patients undergoing bronchoscopy for suspected bronchial carcinoma. *Clin Radiol* 2000; 55: 554–560
- 236 Micames CG, McCrory DC, Pavey DA et al. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for non-small cell lung cancer staging: A systematic review and metaanalysis. *Chest* 2007; 131: 539–548
- 237 Annema JT, Versteegh MI, Veselic M et al. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in the diagnosis and staging of lung cancer and its impact on surgical staging. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8357–8361
- 238 Vilmann P, Herth F, Krasnik M. State of the art lecture: mediastinal EUS. *Endoscopy* 2006; 38: S84–S87
- 239 Herth FJ. Mediastinal staging – the role of endobronchial and endoesophageal sonographic guided needle aspiration. *Lung Cancer* 2004; 45: S63–S67
- 240 Herth FJ, Eberhardt R, Vilmann P et al. Real-time endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration for sampling mediastinal lymph nodes. *Thorax* 2006; 61: 795–798
- 241 Ogita S, Robbins DH, Blum RH et al. Endoscopic ultrasound fine-needle aspiration in the staging of non-small-cell lung cancer. *Oncology (Williston Park)* 2006; 20: 1419–1425

- 242 Larsen SS, Krasnik M, Vilmann P *et al.* Endoscopic ultrasound guided biopsy of mediastinal lesions has a major impact on patient management. *Thorax* 2002; 57: 98–103
- 243 Vilmann P. Endoscopic ultrasonography-guided fine-needle aspiration biopsy of lymph nodes. *Gastrointest Endosc* 1996; 43: S24–S29
- 244 Krasnik M, Vilmann P, Herth F. EUS-FNA and EBUS-TBNA; the pulmonologist's and surgeon's perspective. *Endoscopy* 2006; 38: S105–S109
- 245 Herth FJ, Krasnik M, Vilmann P. EBUS-TBNA for the diagnosis and staging of lung cancer. *Endoscopy* 2006; 38: S105–S109
- 246 Herth FJ, Eberhardt R, Ernst A. The future of bronchoscopy in diagnosing, staging and treatment of lung cancer. *Respiration* 2006; 73: 399–409
- 247 Herth FJ, Eberhardt R. Actual role of endobronchial ultrasound (EBUS). *Eur Radiol* 2007; 17: 1806–1812
- 248 Herth FJ, Rabe KF, Gasparini S *et al.* Transbronchial and transoesophageal (ultrasound-guided) needle aspirations for the analysis of mediastinal lesions. *Eur Respir J* 2006; 28: 1264–1275
- 249 Annema JT, Rabe KF. State of the art lecture: EUS and EBUS in pulmonary medicine. *Endoscopy* 2006; 38 (S1): 118–S122
- 250 Falcone F, Fois F, Grosso D. Endobronchial ultrasound. *Respiration* 2003; 70: 179–194
- 251 Yasufuku K, Chiyo M, Koh E *et al.* Endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration for staging of lung cancer. *Lung Cancer* 2005; 50: 347–354
- 252 Schreiber G, McCrory DC. Performance characteristics of different modalities for diagnosis of suspected lung cancer: summary of published evidence. *Chest* 2003; 123: 1155–1285
- 253 Rivera MP, Mehta A. Initial diagnosis of lung cancer. ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132: 131S–148S
- 254 Risse EK, van't Hof MA, Vooijs GP. Relationship between patient characteristics and the sputum cytologic diagnosis of lung cancer. *Acta Cytol* 1987; 31: 159–165
- 255 Agusti C, Xaubet A, Monton C *et al.* Induced sputum in the diagnosis of peripheral lung cancer not visible endoscopically. *Respir Med* 2001; 95: 822–828
- 256 Raab SS, Hornberger J, Raffin T. The importance of sputum cytology in the diagnosis of lung cancer: a cost-effectiveness analysis. *Chest* 1997; 112: 937–945
- 257 Jay SJ, Wehr K, Nicholson DP *et al.* Diagnostic sensitivity and specificity of pulmonary cytology: comparison of techniques used in conjunction with flexible fiber optic bronchoscopy. *Acta Cytol* 1980; 24: 304–312
- 258 Dennie CJ, Matzinger FR, Marriner JR *et al.* Transthoracic needle biopsy of the lung: results of early discharge in 506 outpatients. *Radiology* 2001; 219: 247–251
- 259 Mitruka S, Landreneau RJ, Mack MJ *et al.* Diagnosing the indeterminate pulmonary nodule: percutaneous biopsy versus thoracoscopy. *Surgery* 1995; 118: 676–684
- 260 Ohno Y, Hatabu H, Takenaka D *et al.* CT-guided transthoracic needle aspiration biopsy of small (< or = 20 mm) solitary pulmonary nodules. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 180: 1665–1669
- 261 Chung T. Fine needle aspiration of the solitary pulmonary nodule. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 14: 275–280
- 262 Hartman TE. Radiologic evaluation of the solitary pulmonary nodule. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 14: 261–267
- 263 Yamagami T, Iida S, Kato T *et al.* Combining fine-needle aspiration and core biopsy under CT fluoroscopy guidance: a better way to treat patients with lung nodules? *AJR Am J Roentgenol* 2003; 180: 811–815
- 264 Yamagami T, Iida S, Kato T *et al.* Usefulness of new automated cutting needle for tissue-core biopsy of lung nodules under CT fluoroscopic guidance. *Chest* 2003; 124: 147–154
- 265 Motherby H, Nadjari B, Friegel P *et al.* Diagnostic accuracy of effusion cytology. *Diagn Cytopathol* 1999; 20: 350–357
- 266 Metzgeroth G, Kuhn C, Schultheis B *et al.* Diagnostic accuracy of cytology and immunocytology in carcinomatous effusions. *Cytopathology* 2008; 19: 205–211
- 267 Manhire A, Charig M, Clelland C *et al.* Guidelines for radiologically guided lung biopsy. *Thorax* 2003; 58: 920–936
- 268 Antunes G, Neville E, Duffy J *et al.* BTS guidelines for the management of malignant pleural effusions. *Thorax* 2003; 58 (Suppl 2): ii29–ii38
- 269 Belani CP, Einarson TR, Arikian SR *et al.* Costeffectiveness analysis of pleurodesis in the management of malignant pleural effusion. *Journal of Oncology Management* 2004; 4: 24–34
- 270 Porte H, Roumilhac D, Eraldi L *et al.* The role of mediastinoscopy in the diagnosis of mediastinal lymphadenopathy. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998; 13: 196–199
- 271 Kramer H, Groen HJ. Current concepts in the mediastinal lymph node staging of nonsmall cell lung cancer. *Ann Surg* 2003; 238: 180–188
- 272 Yasufuku K, Fujisawa T. Staging and diagnosis of non-small cell lung cancer: invasive modalities. *Respirology* 2007; 12: 173–183
- 273 Eddy RJ. Cost-effectiveness of CT scanning compared with mediastinoscopy in the preoperative staging of lung cancer. *Can Assoc Radiol J* 1989; 40: 189–193
- 274 Hammoud ZT, Anderson RC, Meyers BF *et al.* The current role of mediastinoscopy in the evaluation of thoracic disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 118: 894–899
- 275 Pass HI. Mediastinal staging 2005: pictures, scopes, and scalpels. *Semin Oncol* 2005; 32: 269–278
- 276 Catarino PA, Goldstraw P. The future in diagnosis and staging of lung cancer: surgical techniques. *Respiration* 2006; 73: 717–732
- 277 Mayo PH, Doelken P. Pleural ultrasonography. *Clin Chest Med* 2006; 27: 215–227
- 278 Beaulieu M, Marik PE. Bedside ultrasonography in the ICU. Part 2. *Chest* 2009; 128: 1766–1781
- 279 Wahidi MM, Ernst A. Role of the interventional pulmonologist in the intensive care unit. *J Intensive Care Med* 2005; 20: 141–146
- 280 Evans AL, Gleeson FV. Radiology in pleural disease: state of the art. *Respirology* 2004; 9: 300–312
- 281 Layer G, Schmitteckert H, Steudel A *et al.* MRT, CT and sonography in the preoperative assessment of the primary tumor spread in malignant pleural mesothelioma. *Rofo* 1999; 170: 365–370
- 282 Sheth S, Hamper UM, Stanley DB *et al.* US guidance for thoracic biopsy: a valuable alternative to CT. *Radiology* 1999; 210: 721–726
- 283 Adams RF, Gray W, Davies RJ *et al.* Percutaneous image-guided cutting needle biopsy of the pleura in the diagnosis of malignant mesothelioma. *Chest* 2001; 120: 1798–1802
- 284 Baum RP, Hellwig D, Mezzetti M. Position of nuclear medicine modalities in the diagnostic workup of cancer patients: lung cancer. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 48: 119–142
- 285 Lardinio D, Weder W, Hany TF *et al.* Staging of non-small-cell lung cancer with integrated positron-emission tomography and computed tomography. *N Engl J Med* 2003; 348: 2500–2507
- 286 Cerfolio RJ, Ojha B, Bryant AS *et al.* The accuracy of integrated PET-CT compared with dedicated PET alone for the staging of patients with nonsmall cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2004; 78: 1017–1023
- 287 Halpern BS, Schiepers C, Weber WA *et al.* Presurgical staging of non-small cell lung cancer: positron emission tomography, integrated positron emission tomography/CT, and software image fusion. *Chest* 2005; 128: 2289–2297
- 288 G-BA. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses nach §91 Abs. 7 SGB V zur Positronenemissionstomographie vom 20.12.2005. Gemeinsamer Bundesausschuss 2005
- 289 Baum RP, Prasad V. Stellenwert der PET bzw. PET/CT mit F-18-FDG beim kleinzelligen Lungenkarzinom. *Onkologie* 2008; 14: 774–782
- 290 Fischer BM, Mortensen J, Hojgaard L. Positron emission tomography in the diagnosis and staging of lung cancer: a systematic, quantitative review. *Lancet Oncol* 2001; 2: 659–666
- 291 Gould MK, Maclean CC, Kuschner WG *et al.* Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions: a meta-analysis. *JAMA* 2001; 285: 914–924
- 292 Hellwig D, Ukena D, Paulsen F *et al.* Metaanalyse zum Stellenwert der Positronen-Emissions-Tomographie mit F-18-Fluorodesoxyglukose (FDG-PET) bei Lungentumoren. Diskussionsbasis der deutschen Konsensus-Konferenz Onko-PET 2000. *Pneumologie* 2001; 55: 367–377
- 293 Ung YC, Maziak DE, Vanderveen JA *et al.* 18Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the diagnosis and staging of lung cancer: a systematic review. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 1753–1767
- 294 Nomori H, Watanabe K, Ohtsuka T *et al.* Evaluation of F-18 fluorodeoxyglucose (FDG) PET scanning for pulmonary nodules less than 3 cm in diameter, with special reference to the CT images. *Lung Cancer* 2004; 45: 19–27
- 295 Van Tinteren H, Hoekstra OS, Smit EF *et al.* Effectiveness of positron emission tomography in the preoperative assessment of patients

- with suspected non-small-cell lung cancer: the PLUS multicentre randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 1388–1393
- 296 Herder GJ, Kramer H, Hoekstra OS *et al.* Traditional versus up-front [18 F] fluorodeoxyglucose-positron emission tomography staging of non-small-cell lung cancer: a Dutch cooperative randomized study. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1800–1806
  - 297 Birim O, Kappetein AP, Stijnen T *et al.* Meta-analysis of positron emission tomographic and computed tomographic imaging in detecting mediastinal lymph node metastases in nonsmall cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2005; 79: 375–382
  - 298 Silvestri GA, Gould MK, Margolis ML *et al.* Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132: 178S–201S
  - 299 Hellwig DR, Baum P, Kirsch CM. FDG-PET, PET/CT and conventional nuclear medicine procedures in the evaluation of lung cancer: A systematic review. *Nuklearmedizin* 2009; 48: 59–69
  - 300 Detterbeck FC, Jantz MA, Wallace M *et al.* Invasive mediastinal staging of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132: 202S–220S
  - 301 Vesselle H, Turcotte E, Wiens L *et al.* Application of a neural network to improve nodal staging accuracy with 18F-FDG PET in non-small cell lung cancer. *J Nucl Med* 2003; 44: 1918–1926
  - 302 Hellwig D, Graeter TP, Ukena D *et al.* 18F-FDG PET for mediastinal staging of lung cancer: which SUV threshold makes sense? *J Nucl Med* 2007; 48: 1761–1766
  - 303 Mayor S. NICE issues guidance for diagnosis and treatment of lung cancer. *BMJ* 2005; 330: 439
  - 304 Weber WA, Dietlein M, Hellwig D *et al.* PET with (18)F-fluorodeoxyglucose for staging of non-small cell lung cancer *Nuklearmedizin* 2003; 42: 135–144
  - 305 MacManus MP, Hicks RJ, Matthews JP *et al.* High rate of detection of unsuspected distant metastases by pet in apparent stage III non-small-cell lung cancer: implications for radical radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50: 287–293
  - 306 Marom EM, McAdams HP, Erasmus JJ *et al.* Staging non-small cell lung cancer with whole-body PET. *Radiology* 1999; 212: 803–809
  - 307 Griffith LK, Rich KM, Dehdashti F *et al.* Brain metastases from non-central nervous system tumors: evaluation with PET. *Radiology* 1993; 186: 37–44
  - 308 Palm I, Hellwig D, Leutz M *et al.* Diagnostische Aussagekraft der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) bei zerebralen Metastasen von Bronchialkarzinomen. *Med Klin (Munich)* 1999; 94: 224–227
  - 309 Van Tinteren H, Hoekstra OS, Smit EF *et al.* Effectiveness of positron emission tomography in the preoperative assessment of patients with suspected non-small-cell lung cancer: the PLUS multicentre randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 1388–1393
  - 310 Fischer BM, Mortensen J, Langer SW *et al.* A prospective study of PET/CT in initial staging of small-cell lung cancer: comparison with CT, bone scintigraphy and bone marrow analysis. *Ann Oncol* 2007; 18: 338–345
  - 311 Kut V, Spies W, Spies S *et al.* Staging and monitoring of small cell lung cancer using [18 F]fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography (FDG-PET). *Am J Clin Oncol* 2007; 30: 45–50
  - 312 Niho S, Fujii H, Murakami K *et al.* Detection of unsuspected distant metastases and/or regional nodes by FDG-PET [corrected] scan in apparent limited-disease small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2007; 57: 328–333
  - 313 Brink I, Schumacher T, Mix M *et al.* Impact of [18 F]FDG-PET on the primary staging of small-cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31: 1614–1620
  - 314 Keidar Z, Haim N, Guralnik L *et al.* PET/CT using 18 F-FDG in suspected lung cancer recurrence: diagnostic value and impact on patient management. *J Nucl Med* 2004; 45: 1640–1646
  - 315 Vansteenkiste J, Fischer BM, Dooms C *et al.* Positron-emission tomography in prognostic and therapeutic assessment of lung cancer: systematic review. *Lancet Oncol* 2004; 5: 531–540
  - 316 Hellwig D, Groschel A, Graeter TP *et al.* Diagnostic performance and prognostic impact of FDG-PET in suspected recurrence of surgically treated non-small cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 33: 13–21
  - 317 Earnest F, Ryu JH, Miller GM *et al.* Suspected non-small cell lung cancer: incidence of occult brain and skeletal metastases and effectiveness of imaging for detection – pilot study. *Radiology* 1999; 211: 137–145
  - 318 Musi M, Carbone RG, Bertocchi C *et al.* Bronchial carcinoid tumours: a study on clinicopathological features and role of octreotide scintigraphy. *Lung Cancer* 1998; 22: 97–102
  - 319 Granberg D, Sundin A, Janson ET *et al.* Octreoscan in patients with bronchial carcinoid tumours. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 59: 793–799
  - 320 Bini A, Grazia M, Stella F *et al.* The role of somatostatin receptor scintigraphy (Octreoscan) during follow-up of patients after bronchial carcinoid resection. A prospective study. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2005; 46: 318–319
  - 321 Yellin A, Zwas ST, Rozenman J *et al.* Experience with somatostatin receptor scintigraphy in the management of pulmonary carcinoid tumors. *Isr Med Assoc J* 2005; 7: 712–716
  - 322 Rufini V, Calcagni ML, Baum RP. Imaging of neuroendocrine tumors. *Semin Nucl Med* 2006; 36: 228–247
  - 323 Baum RP, Prasad V, Hommann M *et al.* Receptor PET/CT imaging of neuroendocrine tumors. *Recent Results Cancer Res* 2008; 170: 225–242
  - 324 Tan BB, Flaherty KR, Kazerooni EA *et al.* The solitary pulmonary nodule. *Chest* 2003; 123 (Suppl): 89S–96S
  - 325 Lederle FA, Niewoehner DE. Lung cancer surgery: a critical review of the evidence. *Arch Intern Med* 1994; 154: 2397–2400
  - 326 Ost D, Fein AM, Feinsilver SH. Clinical practice. The solitary pulmonary nodule. *N Engl J Med* 2003; 348: 2535–2542
  - 327 Gould MK, Fletcher J, Iannettoni MD *et al.* Evaluation of patients with pulmonary nodules: when is it lung cancer?: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132: 108S–130S
  - 328 Yankelevitz DF, Henschke CI. Does 2-year stability imply that pulmonary nodules are benign? *AJR Am J Roentgenol* 1997; 168: 325–328
  - 329 Henschke CI, Yankelevitz DF, Mirtcheva R *et al.* CT screening for lung cancer: frequency and significance of part-solid and nonsolid nodules. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 178: 1053–1057
  - 330 Hasegawa M, Sone S, Takashima S *et al.* Growth rate of small lung cancers detected on mass CT screening. *Br J Radiol* 2000; 73: 1252–1259
  - 331 Kishi K, Homma S, Kurosaki A *et al.* Small lung tumors with the size of 1 cm or less in diameter: clinical, radiological, and histopathological characteristics. *Lung Cancer* 2004; 44: 43–51
  - 332 Seemann MD, Seemann O, Luboldt W *et al.* Differentiation of malignant from benign solitary pulmonary lesions using chest radiography, spiral CT and HRCT. *Lung Cancer* 2000; 29: 105–124
  - 333 Davidson RS, Nwogu CE, Brentjens MJ *et al.* The surgical management of pulmonary metastasis: current concepts. *Surg Oncol* 2001; 10: 35–42
  - 334 Sobin LH, Wittekind C. TNM classification of malignant tumours. New York: Wiley-Liss, 2002
  - 335 Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. UICC. TNM Classification of Malignant Tumours. 7th ed. Wiley-Blackwell, 2009
  - 336 Detterbeck FC, Boffa DJ, Tanoue LT. The new lung cancer staging system. *Chest* 2009; 136: 260–271
  - 337 Robinson LA, Wagner H Jr., Ruckdeschel JC. Treatment of stage IIIA non-small cell lung cancer. *Chest* 2003; 123: 202S–220S
  - 338 Robinson LA, Ruckdeschel JC, Wagner H Jr. *et al.* Treatment of non-small cell lung cancer-stage IIIA: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132: 243S–265S
  - 339 World Health Organisation Classification of Tumours. Pathology and Genetics of the Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, Harris CC, Hrsg. Lyon: IARC Press, 2004: 9–124
  - 340 Ordonez NG. Immunohistochemical diagnosis of epithelioid mesothelioma: an update. *Arch Pathol Lab Med* 2005; 129: 1407–1414
  - 341 Junker K. Therapieinduzierte morphologische Veränderungen bösartiger Lungentumoren. *Pathologe* 2004; 25: 475–480
  - 342 Dobashi Y. Cell cycle regulation and its aberrations in human lung carcinoma. *Pathol Int* 2005; 55: 95–105
  - 343 British Thoracic Society, Society of Cardiothoracic Surgeons of Great Britain and Ireland Working Party. BTS guidelines: guidelines on the selection of patients with lung cancer for surgery. *Thorax* 2001; 56: 89–108
  - 344 Bolliger CT, Perruchoud AP. Functional evaluation of the lung resection candidate. *Eur Respir J* 1998; 11: 198–212
  - 345 Bolliger CT, Koegelenberg CF, Kendal R. Preoperative assessment for lung cancer surgery. *Curr Opin Pulm Med* 2005; 11: 301–306

- 346 De Perot M, Licker M, Reymond MA et al. Influence of age on operative mortality and long-term survival after lung resection for bronchogenic carcinoma. *Eur Respir J* 1999; 14: 419–422
- 347 Bolliger CT, Wyser C, Roser H et al. Lung scanning and exercise testing for the prediction of postoperative performance in lung resection candidates at increased risk for complications. *Chest* 1995; 108: 341–348
- 348 Bolliger CT, Heitz M, Hauser R et al. An Airway Wallstent for the treatment of tracheobronchial malignancies. *Thorax* 1996; 51: 1127–1129
- 349 Deutsche Gesellschaft für Pneumologie. Empfehlungen zur präoperativen Lungenfunktionsdiagnostik. *Pneumologie* 1994; 48 (Suppl 1): 296–299
- 350 Arbeitsgruppe Geriatisches Assessment. Geriatisches Basisassessment (AGAST, 1997). Red. M. Bach et al. 2., aktualisierte Aufl. München: MMV, 1997
- 351 Teschner M, Starp F, Lullig H. Die Resektion von (NSCLC-) Bronchialkarzinomen mit simultaner Lungenvolumenreduktion bei terminalem Lungenemphysem. *Pneumologie* 2003; 57: 367–372
- 352 Nakagawa M, Tanaka H, Tsukuma H et al. Relationship between the duration of the preoperative smoke-free period and the incidence of postoperative pulmonary complications after pulmonary surgery. *Chest* 2001; 120: 705–710
- 353 Barrera R, Shi W, Amar D et al. Smoking and timing of cessation: impact on pulmonary complications after thoracotomy. *Chest* 2005; 127: 1977–1983
- 354 Miller JJ Jr. Physiologic evaluation of pulmonary function in the candidate for lung resection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 105: 347–351
- 355 Licker MJ, Widikker I, Robert J et al. Operative mortality and respiratory complications after lung resection for cancer: impact of chronic obstructive pulmonary disease and time trends. *Ann Thorac Surg* 2006; 81: 1830–1837
- 356 Linden PA, Bueno R, Colson YL et al. Lung resection in patients with preoperative FEV1 < 35% predicted. *Chest* 2005; 127: 1984–1990
- 357 Brunelli A, Belardinelli R, Refai M et al. Peak Oxygen Consumption During Cardiopulmonary Exercise Test Improves Risk Stratification in Candidates to Major Lung Resection. *Chest* 2009; 135: 1260–1267
- 358 Ferguson MK, Little L, Rizzo L et al. Diffusing capacity predicts morbidity and mortality after pulmonary resection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 96: 894–900
- 359 Ferguson MK, Vigneswaran WT. Diffusing capacity predicts morbidity after lung resection in patients without obstructive lung disease. *Ann Thorac Surg* 2008; 85: 1158–1164
- 360 Loewen GM, Watson D, Kohman L et al. Preoperative exercise Vo2 measurement for lung resection candidates: results of Cancer and Leukemia Group B Protocol 9238. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 619–625
- 361 Brunelli A, Refai MA, Salati M et al. Carbon monoxide lung diffusion capacity improves risk stratification in patients without airflow limitation: evidence for systematic measurement before lung resection. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 29: 567–570
- 362 Brunelli A, Refai M, Salati M et al. Predicted versus observed FEV1 and DLCO after major lung resection: a prospective evaluation at different postoperative periods. *Ann Thorac Surg* 2007; 83: 1134–1139
- 363 Depierre A, Lagrange JL, Theobald S et al. Summary report of the Standards, Options and Recommendations for the management of patients with non-small-cell lung carcinoma (2000). *Br J Cancer* 2003; 89 (Suppl 1): S35–S49
- 364 Pierce RJ, Copland JM, Sharpe K et al. Preoperative risk evaluation for lung cancer resection: predicted postoperative product as a predictor of surgical mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 947–955
- 365 Wang JS, Abboud RT, Wang LM. Effect of lung resection on exercise capacity and on carbon monoxide diffusing capacity during exercise. *Chest* 2006; 129: 863–872
- 366 Wyser C, Stulz P, Soler M et al. Prospective evaluation of an algorithm for the functional assessment of lung resection candidates. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1450–1456
- 367 Baldi S, Ruffini E, Harari S et al. Does lobectomy for lung cancer in patients with chronic obstructive pulmonary disease affect lung function? A multicenter national study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 130: 1616–1622
- 368 Epstein SK, Faling LJ, Daly BD et al. Predicting complications after pulmonary resection. Preoperative exercise testing vs a multifactorial cardiopulmonary risk index. *Chest* 1993; 104: 694–700
- 369 Magdeleinat P, Seguin A, Alifano M et al. Early and long-term results of lung resection for non-small-cell lung cancer in patients with severe ventilatory impairment. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 27: 1099–1105
- 370 Olsen GN, Block AJ, Tobias JA. Prediction of postpneumonectomy pulmonary function using quantitative macroaggregate lung scanning. *Chest* 1974; 66: 13–16
- 371 Olsen GN, Block AJ, Swenson EW et al. Pulmonary function evaluation of the lung resection candidate: a prospective study. *Am Rev Respir Dis* 1975; 111: 379–387
- 372 Corris PA, Ellis DA, Hawkins T et al. Use of radionuclide scanning in the preoperative estimation of pulmonary function after pneumonectomy. *Thorax* 1987; 42: 285–291
- 373 Markos J, Mullan BP, Hillman DR et al. Preoperative assessment as a predictor of mortality and morbidity after lung resection. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 902–910
- 374 Ohno Y, Koyama H, Takenaka D et al. Coregistered ventilation and perfusion SPECT using krypton-81 m and Tc-99 m-labeled macroaggregated albumin with multislice CT utility for prediction of postoperative lung function in non-small cell lung cancer patients. *Acad Radiol* 2007; 14: 830–838
- 375 Epstein SK, Faling LJ, Daly BD et al. Inability to perform bicycle ergometry predicts increased morbidity and mortality after lung resection. *Chest* 1995; 107: 311–316
- 376 Matsuoka H, Nishio W, Sakamoto T et al. Prediction of morbidity after lung resection with risk factors using treadmill exercise test. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 26: 480–482
- 377 Walsh GL, Morice RC, Putnam JB Jr. et al. Resection of lung cancer is justified in high-risk patients selected by exercise oxygen consumption. *Ann Thorac Surg* 1994; 58: 704–710
- 378 Smith TP, Kinasewitz GT, Tucker WY et al. Exercise capacity as a predictor of post-thoracotomy morbidity. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129: 730–734
- 379 Singh SJ, Morgan MD, Hardman AE et al. Comparison of oxygen uptake during a conventional treadmill test and the shuttle walking test in chronic airflow limitation. *Eur Respir J* 1994; 7: 2016–2020
- 380 Bechara D, Wetstein L. Assessment of exercise oxygen consumption as preoperative criterion for lung resection. *Ann Thorac Surg* 1987; 44: 344–349
- 381 Brutsche MH, Spiliopoulos A, Bolliger CT et al. Exercise capacity and extent of resection as predictors of surgical risk in lung cancer. *Eur Respir J* 2000; 15: 828–832
- 382 Brunelli A, Refai M, Xiume F et al. Performance at symptom-limited stair-climbing test is associated with increased cardiopulmonary complications, mortality, and costs after major lung resection. *Ann Thorac Surg* 2008; 86: 240–247
- 383 Pate P, Tenholder MF, Griffin JP et al. Preoperative assessment of the high-risk patient for lung resection. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 1494–1500
- 384 Kearney DJ, Lee TH, Reilly JJ et al. Assessment of operative risk in patients undergoing lung resection. Importance of predicted pulmonary function. *Chest* 1994; 105: 753–759
- 385 Larsen KR, Svendsen UG, Milman N et al. Cardiopulmonary function at rest and during exercise after resection for bronchial carcinoma. *Ann Thorac Surg* 1997; 64: 960–964
- 386 Algar FJ, Alvarez A, Salvatierra A et al. Predicting pulmonary complications after pneumonectomy for lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003; 23: 201–208
- 387 Ferguson MK, Lehman AG. Sleeve lobectomy or pneumonectomy: optimal management strategy using decision analysis techniques. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 1782–1788
- 388 Taube K, Konietzko N. Prediction of postoperative cardiopulmonary function in patients undergoing pneumonectomy. *Thorac Cardiovasc Surg* 1980; 28: 348–351
- 389 Mariano-Goulart D, Barbotte E, Basurko C et al. Accuracy and precision of perfusion lung scintigraphy versus <sup>133</sup>Xe-radiospirometry for preoperative pulmonary functional assessment of patients with lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 33: 1048–1054
- 390 Win T, Laroche CM, Groves AM et al. Use of quantitative lung scintigraphy to predict postoperative pulmonary function in lung cancer patients undergoing lobectomy. *Ann Thorac Surg* 2004; 78: 1215–1218

- 391 Ohno Y, Koyama H, Nogami M et al. Postoperative lung function in lung cancer patients: comparative analysis of predictive capability of MRI, CT, and SPECT. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 189: 400–408
- 392 Wu MT, Pan HB, Chiang AA et al. Prediction of postoperative lung function in patients with lung cancer: comparison of quantitative CT with perfusion scintigraphy. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 178: 667–672
- 393 Brunelli A. Algorithm for functional evaluation of lung resection candidates: time for reappraisal? *Respiration* 2009; 78: 117–118
- 394 Bolliger CT. Functional reserve before lung resection: how low can we go? *Respiration* 2009; 78: 20–22
- 395 Hadeli KO, Siegel EM, Sherrill DL et al. Predictors of oxygen desaturation during submaximal exercise in 8,000 patients. *Chest* 2001; 120: 88–92
- 396 Ninan M, Sommers KE, Landreneau RJ et al. Standardized exercise oximetry predicts postpneumonectomy outcome. *Ann Thorac Surg* 1997; 64: 328–332
- 397 Varela G, Cordovilla R, Jimenez MF et al. Utility of standardized exercise oximetry to predict cardiopulmonary morbidity after lung resection. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001; 19: 351–354
- 398 Bolliger CT. Evaluation of operability before lung resection. *Curr Opin Pulm Med* 2003; 9: 321–326
- 399 Holden DA, Rice TW, Stelmach K et al. Exercise testing, 6-min walk, and stair climb in the evaluation of patients at high risk for pulmonary resection. *Chest* 1992; 102: 1774–1779
- 400 Datta D, Lahiri B. Preoperative evaluation of patients undergoing lung resection surgery. *Chest* 2003; 123: 2096–2103
- 401 Barnett HJ, Taylor DW, Eliasziw M et al. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med* 1998; 339: 1415–1425
- 402 Hollaus PH, Wilfing G, Wurnig PN et al. Risk factors for the development of postoperative complications after bronchial sleeve resection for malignancy: a univariate and multivariate analysis. *Ann Thorac Surg* 2003; 75: 966–972
- 403 Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R et al. ACC/AHA guidelines for coronary artery bypass graft surgery: executive summary and recommendations: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to revise the 1991 guidelines for coronary artery bypass graft surgery). *Circulation* 1999; 100: 1464–1480
- 404 Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM et al. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation* 1999; 100: 1043–1049
- 405 Kelion AD, Banning AP. Is simple clinical assessment adequate for cardiac risk stratification before elective non-cardiac surgery? *Lancet* 1999; 354: 1837–1838
- 406 North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 1991; 325: 445–453
- 407 Feld R, Arriagada R, Ball D. Prognostic factors in non-small cell lung cancer: a consensus report. *Lung Cancer* 1991; 7: 3–5
- 408 Jagoe RT, Goodship TH, Gibson GJ. The influence of nutritional status on complications after operations for lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2001; 71: 936–943
- 409 Reeves BC, Ascione R, Chamberlain MH et al. Effect of body mass index on early outcomes in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 668–676
- 410 Kappauf H. Kommunikation in der Onkologie. *Onkologie* 2004; 10: 1251–1260
- 411 Schroder C, Schmutzer G, Brahler E. Repräsentativbefragung der deutschen Bevölkerung zu Aufklärungswunsch und Patientenverfügung bei unheilbarer Krankheit. *Psychother Psychosom Med Psychol* 2002; 52: 236–243
- 412 Baile WF, Kudelka AP, Beale EA et al. Communication skills training in oncology. Description and preliminary outcomes of workshops on breaking bad news and managing patient reactions to illness. *Cancer* 1999; 86: 887–897
- 413 Keller M, Werner A. Aufklärung und Begleitung von Tumorpatienten – Trainingsprogramme für Ärzte. *Onkologie* 2006; 12: 55–61
- 414 Wiesing U et al. Die Aufklärung von Tumorpatienten. Südwestdeutsches Tumorzentrum Tübingen in Zusammenarbeit mit der Bezirksärztekammer Südwürttemberg: 3. Aufl. [www.tumorzentrum-tuebingen.de](http://www.tumorzentrum-tuebingen.de); Stand: 2008
- 415 Köhle K. Ärztliche Gesprächsführung und Mitteilung schwerwiegender Diagnosen. Manual. 2005. 3. Aufl. [www.karl-koehle.de](http://www.karl-koehle.de); Stand: 2005
- 416 Kuhlmann E. Im Spannungsfeld zwischen Informed Consent und konfliktvermeidender Fehlinformation: Patientenaufklärung unter ökonomischen Zwängen. Ergebnisse einer empirischen Studie. *Ethik Med* 1999; 11: 146–161
- 417 Beauchamp TL, Childress JF. Principles of Biomedical Ethics. New York: Oxford University Press, 1994
- 418 Dzielwas R, Sörös P, Henningsen H. Informed Consent im klinischen Alltag – eine pragmatische Interpretation. *Ethik Med* 2002; 14: 151–159
- 419 Ernst J, Krauß O, Schwarz R. Die Einbeziehung von Tumorpatienten in medizinische Entscheidungsprozesse. *Onkologie* 2006; 12: 48–54
- 420 Baile WF, Buckman R, Lenzi R et al. SPIKES – A six-step protocol for delivering bad news: application to the patient with cancer. *Oncologist* 2000; 5: 302–311
- 421 Fallowfield L, Jenkins V, Farewell V et al. Efficacy of a Cancer Research UK communication skills training model for oncologists: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 650–656
- 422 Weber M, Müller M, Ewald H. Kommunikation in der Palliativmedizin. *Onkologie* 2009; 11: 384–391
- 423 Birim O, Maat AP, Kappetein AP et al. Validation of the Charlson comorbidity index in patients with operated primary non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003; 23: 30–34
- 424 Sawada S, Komori E, Nogami N et al. Advanced age is not correlated with either short-term or long-term postoperative results in lung cancer patients in good clinical condition. *Chest* 2005; 128: 1557–1563
- 425 Firat S, Pleister A, Byhardt RW et al. Age is independent of comorbidity influencing patient selection for combined modality therapy for treatment of stage III nonsmall cell lung cancer (NSCLC). *Am J Clin Oncol* 2006; 29: 252–257
- 426 Janssen-Heijnen ML, Smulders S, Lemmens VE et al. Effect of comorbidity on the treatment and prognosis of elderly patients with non-small cell lung cancer. *Thorax* 2004; 59: 602–607
- 427 Colinet B, Jacot W, Bertrand D et al. A new simplified comorbidity score as a prognostic factor in non-small-cell lung cancer patients: description and comparison with the Charlson's index. *Br J Cancer* 2005; 93: 1098–1105
- 428 Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest* 1997; 111: 1710–1717
- 429 Okada M, Nishio W, Sakamoto T et al. Evolution of surgical outcomes for non-small cell lung cancer: time trends in 1465 consecutive patients undergoing complete resection. *Ann Thorac Surg* 2004; 77: 1926–1930
- 430 Detterbeck FC. General aspects of surgical treatment. In: Detterbeck FC, Rivera MP, Socinski MA, Roseman JG, Hrsg. Diagnosis and treatment of lung cancer: an evidence-based guide for the practicing clinician. Philadelphia: Saunders, 2001: 133–147
- 431 Nagasaki F, Flehinger BJ, Martini N. Complications of surgery in the treatment of carcinoma of the lung. *Chest* 1982; 82: 25–29
- 432 Ginsberg RJ, Hill LD, Eagan RT et al. Modern thirty-day operative mortality for surgical resections in lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983; 86: 654–658
- 433 Deslauriers J, Ginsberg RJ, Piantadosi S et al. Prospective assessment of 30-day operative morbidity for surgical resections in lung cancer. *Chest* 1994; 106: 329S–330S
- 434 Whittle J, Steinberg EP, Anderson GF et al. Use of Medicare claims data to evaluate outcomes in elderly patients undergoing lung resection for lung cancer. *Chest* 1991; 100: 729–734
- 435 Thomas P, Piraux M, Jacques LF et al. Clinical patterns and trends of outcome of elderly patients with bronchogenic carcinoma. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998; 13: 266–274
- 436 Von Knorring J, Lepantalo M, Lindgren L et al. Cardiac arrhythmias and myocardial ischemia after thoracotomy for lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1992; 53: 642–647
- 437 Romano PS, Mark DH. Patient and hospital characteristics related to in-hospital mortality after lung cancer resection. *Chest* 1992; 101: 1332–1337
- 438 Martini N, Bains MS, Burt ME et al. Incidence of local recurrence and second primary tumors in resected stage I lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 109: 120–129

- 439 Deslauriers J, Ginsberg RJ, Dubois P et al. Current operative morbidity associated with elective surgical resection for lung cancer. *Can J Surg* 1989; 32: 335–339
- 440 Damhuis RA, Schutte PR. Resection rates and postoperative mortality in 7,899 patients with lung cancer. *Eur Respir J* 1996; 9: 7–10
- 441 Duque JL, Ramos G, Castrodeza J et al. Early complications in surgical treatment of lung cancer: a prospective, multicenter study. Grupo Cooperativo de Carcinoma Broncogenico de la Sociedad Espanola de Neumologia y Cirugia Toracica. *Ann Thorac Surg* 1997; 63: 944–950
- 442 Silvestri GA, Handy J, Lackland D et al. Specialists achieve better outcomes than generalists for lung cancer surgery. *Chest* 1998; 114: 675–680
- 443 Wada H, Nakamura T, Nakamoto K et al. Thirty-day operative mortality for thoracotomy in lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 115: 70–73
- 444 Harpole DH Jr., DeCamp MM Jr., Daley J et al. Prognostic models of thirty-day mortality and morbidity after major pulmonary resection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 117: 969–979
- 445 Van Rens MT, de la Riviere AB, Elbers HR et al. Prognostic assessment of 2,361 patients who underwent pulmonary resection for non-small cell lung cancer, stage I, II, and IIIA. *Chest* 2000; 117: 374–379
- 446 Licker M, Spiliopoulos A, Frey JG et al. Management and outcome of patients undergoing thoracic surgery in a regional chest medical centre. *Eur J Anaesthesiol* 2001; 18: 540–547
- 447 Bernard A, Ferrand L, Hagry O et al. Identification of prognostic factors determining risk groups for lung resection. *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 1161–1167
- 448 Battafarano RJ, Piccirillo JF, Meyers BF et al. Impact of comorbidity on survival after surgical resection in patients with stage I non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 123: 280–287
- 449 Van Meerbeek JP, Damhuis RA, Vos de Wael ML. High postoperative risk after pneumonectomy in elderly patients with right-sided lung cancer. *Eur Respir J* 2002; 19: 141–145
- 450 Weinmann M, Jeremic B, Toomes H et al. Treatment of lung cancer in the elderly. Part I: non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2003; 39: 233–253
- 451 Sok M, Dragas AZ, Erzen J et al. Sources of pathogens causing pleuropulmonary infections after lung cancer resection. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 22: 23–27
- 452 Bernard A, Ferrand L, Hagry O et al. Identification of prognostic factors determining risk groups for lung resection. *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 1161–1167
- 453 Wahi R, McMurtrey MJ, DeCaro LF et al. Determinants of perioperative morbidity and mortality after pneumonectomy. *Ann Thorac Surg* 1989; 48: 33–37
- 454 Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 615–622
- 455 Harada H, Okada M, Sakamoto T et al. Functional advantage after radical segmentectomy versus lobectomy for lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2005; 80: 2041–2045
- 456 Keenan RJ, Landreneau RJ, Maley RH Jr. et al. Segmental resection spares pulmonary function in patients with stage I lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2004; 78: 228–233
- 457 Okada M, Yoshikawa K, Hatta T et al. Is segmentectomy with lymph node assessment an alternative to lobectomy for non-small cell lung cancer of 2 cm or smaller? *Ann Thorac Surg* 2001; 71: 956–960
- 458 Date H, Andou A, Shimizu N. The value of limited resection for „clinical“ stage I peripheral non-small cell lung cancer in poor-risk patients: comparison of limited resection and lobectomy by a computer-assisted matched study. *Tumori* 1994; 80: 422–426
- 459 Allen MS, Darling GE, Pechet TT et al. Morbidity and mortality of major pulmonary resections in patients with early-stage lung cancer: initial results of the randomized, prospective ACOSOG Z0030 trial. *Ann Thorac Surg* 2006; 81: 1013–1019
- 460 Wu Y, Huang ZF, Wang SY et al. A randomized trial of systematic nodal dissection in resectable non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2002; 36: 1–6
- 461 Sugi K, Nawata K, Fujita N et al. Systematic lymph node dissection for clinically diagnosed peripheral non-small-cell lung cancer less than 2 cm in diameter. *World J Surg* 1998; 22: 290–294
- 462 Izbicki JR, Thetter O, Habekost M et al. Radical systematic mediastinal lymphadenectomy in non-small cell lung cancer: a randomized controlled trial. *Br J Surg* 1994; 81: 229–235
- 463 Izbicki JR, Passlick B, Pantel K et al. Effectiveness of radical systematic mediastinal lymphadenectomy in patients with resectable non-small cell lung cancer: results of a prospective randomized trial. *Ann Surg* 1998; 227: 138–144
- 464 Wright G, Manser RL, Byrnes G et al. Surgery for non-small cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Thorax* 2006; 61: 597–603
- 465 Keller S, M, Adak S, Wagner H. et al. A randomized trial of postoperative adjuvant therapy in patients with completely resected stage II or IIIA non-small-cell lung cancer. Eastern Cooperative Oncology Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 1217–1222
- 466 Izbicki JR, Passlick B, Karg O et al. Impact of radical systematic mediastinal lymphadenectomy on tumor staging in lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1995; 59: 209–214
- 467 Perng RP, Wu MF, Lin SY et al. A phase I feasibility and pharmacokinetic study of intrapleural paclitaxel in patients with malignant pleural effusions. *Anticancer Drugs* 1997; 8: 565–573
- 468 Scott WJ, Howington J, Movsas B. Treatment of stage II non-small cell lung cancer. *Chest* 2003; 123: 188S–201S
- 469 Magdeleinat P, Alifano M, Benbrahem C et al. Surgical treatment of lung cancer invading the chest wall: results and prognostic factors. *Ann Thorac Surg* 2001; 71: 1094–1099
- 470 McCaughan BC, Martini N, Bains MS et al. Chest wall invasion in carcinoma of the lung. Therapeutic and prognostic implications. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 89: 836–841
- 471 Albertucci M, DeMeester TR, Rothberg M et al. Surgery and the management of peripheral lung tumors adherent to the parietal pleura. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 103: 8–12
- 472 Trastek VF, Pairolero PC, Piehler JM et al. En bloc (non-chest wall) resection for bronchogenic carcinoma with parietal fixation. Factors affecting survival. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984; 87: 352–358
- 473 Downey RJ, Martini N, Rusch VW et al. Extent of chest wall invasion and survival in patients with lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 188–193
- 474 Yim AP, Izzat MB, Liu HP et al. Thoracoscopic major lung resections: an Asian perspective. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 10: 326–331
- 475 McKenna RJ, Jr., Wolf RK, Brenner M et al. Is lobectomy by video-assisted thoracic surgery an adequate cancer operation? *Ann Thorac Surg* 1998; 66: 1903–1908
- 476 Shigemura N, Akashi A, Funaki S et al. Long-term outcomes after a variety of video-assisted thoracoscopic lobectomy approaches for clinical stage IA lung cancer: a multi-institutional study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 132: 507–512
- 477 Ohtsuka T, Nomori H, Horio H et al. Is major pulmonary resection by video-assisted thoracic surgery an adequate procedure in clinical stage I lung cancer? *Chest* 2004; 125: 1742–1746
- 478 Gharagozloo F, Tempesta B, Margolis M et al. Video-assisted thoracic surgery lobectomy for stage I lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 1009–1014
- 479 Thomas P, Doddoli C, Yena S et al. VATS is an adequate oncological operation for stage I non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 21: 1094–1099
- 480 Sugi K, Kaneda Y, Esato K. Video-assisted thoracoscopic lobectomy achieves a satisfactory long-term prognosis in patients with clinical stage IA lung cancer. *World J Surg* 2000; 24: 27–30
- 481 Kirby TJ, Mack MJ, Landreneau RJ et al. Lobectomy–video-assisted thoracic surgery versus muscle-sparing thoracotomy. A randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 109: 997–1001
- 482 Giudicelli R, Thomas P, Lonjon T et al. Video-assisted minithoracotomy versus muscle-sparing thoracotomy for performing lobectomy. *Ann Thorac Surg* 1994; 58: 712–717
- 483 Kaseda S, Aoki T, Hangai N et al. Better pulmonary function and prognosis with video-assisted thoracic surgery than with thoracotomy. *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 1644–1646
- 484 Gould PM, Bonner JA, Sawyer TE et al. Patterns of failure and overall survival in patients with completely resected T3 N0 M0 non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45: 91–95
- 485 Depierre A, Milleron B, Moro-Sibilot D et al. Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (except T1N0), II, and IIIa non-small-cell lung cancer (Comment see De-Pas, T. et al. and Mok, T. et al., *J Clin Oncol* Vol. 20, 2603–4 and 2604–5). *J Clin Oncol* 2002; 20: 247–253
- 486 Nicolson M, Gilligan D, Smith I et al. Pre-operative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer (NSCLC): First

- results of the MRC LU22/NVALT/EORTC 08012 multi-centre randomised trial. *J Clin Oncol* 2007; 25: 7518
- 487 *Pisters K, Vallieres E, Bunn P et al.* S9900: Surgery alone or surgery plus induction (ind) paclitaxel/carboplatin (PC) chemotherapy in early stage non-small cell lung cancer (NSCLC): Follow-up on a phase III trial. *J Clin Oncol* 2007; 25: 7520
- 488 *The Ludwig Lung Cancer Study Group (LLCSG).* Immunostimulation with intrapleural BCG as adjuvant therapy in resected non-small cell lung cancer. *Cancer* 1986; 58: 2411–2416
- 489 *Gail MH.* A placebo-controlled randomized double-blind study of adjuvant intrapleural BCG in patients with resected T1N0, T1N1, or T2N0 squamous cell carcinoma, adenocarcinoma, or large cell carcinoma of the lung. *LCSG Protocol 771.* *Chest* 1994; 106: 287S–292S
- 490 *Sedrakyan A, Van Der MJ, O'Byrne K et al.* Postoperative chemotherapy for non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 128: 414–419
- 491 *Pignon JP, Stewart LA.* Randomized trials of radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in stages IIIa and IIIb nonsmall cell lung cancer: a meta-analysis (Comment to Marino, P, *Cancer*, Vol. 76, p. 593–601). *Cancer* 1996; 77: 2413–2414
- 492 *Lung Cancer Study Group.* The benefit of adjuvant treatment for resected locally advanced non-small-cell lung cancer. *The Lung Cancer Study Group.* *J Clin Oncol* 1988; 6: 9–17
- 493 *Niiranen A, Niitamo-Korhonen S, Kouri M et al.* Adjuvant chemotherapy after radical surgery for non-small-cell lung cancer: a randomized study. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1927–1932
- 494 *Feld R, Rubinstein L, Thomas PA.* Adjuvant chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in patients with completely resected stage I non-small cell lung cancer. *An LCSG Trial.* *Chest* 1994; 106: 307S–309S
- 495 *Scagliotti GV, Fossati R, Torri V et al.* Randomized study of adjuvant chemotherapy for completely resected stage I, II, or III. A non-small-cell Lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1453–1461
- 496 *Postmus PE, Scagliotti G, Groen HJ et al.* Standard versus alternating non-cross-resistant chemotherapy in extensive small cell lung cancer: an EORTC Phase III trial. *Eur J Cancer* 1996; 32A: 1498–1503
- 497 *Roselli M, Mariotti S, Ferroni P et al.* Postsurgical chemotherapy in stage IB nonsmall cell lung cancer: Long-term survival in a randomized study. *Int J Cancer* 2006; 119: 955–960
- 498 *Arriagada R, Bergman B, Dunant A et al.* Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 351–360
- 499 *Winton T, Livingston R, Johnson D et al.* Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 352: 2589–2597
- 500 *Douillard JY, Rossell R, de LM et al.* Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006; 7: 719–727
- 501 *Pignon J, Tribodet H, Scagliotti GV et al.* Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation (LACE): A pooled analysis of five randomized clinical trials including 4,584 patients (2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I.). *J Clin Oncol* 2006; 24: 7008
- 502 *Park JH, Lee CT, Lee HW et al.* Postoperative adjuvant chemotherapy for stage I non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 27: 1086–1091
- 503 *Strauss G, Herndon J, Maddaus M et al.* Adjuvant chemotherapy in stage IB non-small cell lung cancer (NSCLC): Update of Cancer and Leukemia Group B protocol 9633. *J Clin Oncol* 2006; 24: 7007
- 504 *Mineo TC, Ambrogi V, Corsaro V et al.* Postoperative adjuvant therapy for stage IB non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001; 20: 378–384
- 505 *Alam N, Shepherd FA, Winton T et al.* Compliance with post-operative adjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer. An analysis of National Cancer Institute of Canada and intergroup trial JBR.10 and a review of the literature. *Lung Cancer* 2005; 47: 385–394
- 506 *Winton T, Livingston R, Johnson D et al.* Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 352: 2589–2597
- 507 *Wada H, Hitomi S, Teramatsu T.* Adjuvant chemotherapy after complete resection in non-small-cell lung cancer. *West Japan Study Group for Lung Cancer Surgery.* *J Clin Oncol* 1996; 14: 1048–1054
- 508 *Imaizumi M.* Postoperative adjuvant cisplatin, vindesine, plus uracil-tegafur chemotherapy increased survival of patients with completely resected p-stage I non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2005; 49: 85–94
- 509 *Endo C, Saito Y, Iwanami H et al.* A randomized trial of postoperative UFT therapy in p stage I, II non-small cell lung cancer: North-east Japan Study Group for Lung Cancer Surgery. *Lung Cancer* 2003; 40: 181–186
- 510 *Kato H, Ichinose Y, Ohta M et al.* A randomized trial of adjuvant chemotherapy with uracil-tegafur for adenocarcinoma of the lung. *N Engl J Med* 2004; 350: 1713–1721
- 511 *Nakagawa M, Tanaka F, Tsubota N et al.* A randomized phase III trial of adjuvant chemotherapy with UFT for completely resected pathological stage I non-small-cell lung cancer: the West Japan Study Group for Lung Cancer Surgery (WJSG) – the 4th study. *Ann Oncol* 2005; 16: 75–80
- 512 *Hamada C, Tanaka F, Ohta M et al.* Meta-analysis of postoperative adjuvant chemotherapy with tegafur-uracil in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4999–5006
- 513 *Wada H, Miyahara R, Tanaka F et al.* Postoperative adjuvant chemotherapy with PVM (Cisplatin + Vindesine + Mitomycin C) and UFT (Uracil + Tegafur) in resected stage I–II NSCLC (non-small cell lung cancer): a randomized clinical trial. *West Japan Study Group for lung cancer surgery (WJSG).* *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 15: 438–443
- 514 *Sirzen F, Kjellen E, Sorenson S et al.* A systematic overview of radiation therapy effects in non-small cell lung cancer. *Acta Oncol* 2003; 42: 493–515
- 515 *Bradley JD, Paulus R, Graham MV et al.* Phase II trial of postoperative adjuvant paclitaxel/carboplatin and thoracic radiotherapy in resected stage II and IIIA non-small-cell lung cancer: promising long-term results of the Radiation Therapy Oncology Group–RTOG 9705. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3480–3487
- 516 *Dautzenberg B, Chastang C, Arriagada R et al.* Adjuvant radiotherapy versus combined sequential chemotherapy followed by radiotherapy in the treatment of resected non-small cell lung carcinoma. A randomized trial of 267 patients. *GETCB (Groupe d'Etude et de Traitement des Cancers Bronchiques).* *Cancer* 1995; 76: 779–786
- 517 *Wakelee HA, Stephenson P, Keller SM et al.* Post-operative radiotherapy (PORT) or chemoradiotherapy (CPORT) following resection of stages II and IIIA non-small cell lung cancer (NSCLC) does not increase the expected risk of death from intercurrent disease (DID) in Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) trial E3590. *Lung Cancer* 2005; 48: 389–397
- 518 *Trodella L, Granone P, Valente S et al.* Adjuvant radiotherapy in non-small cell lung cancer with pathological stage I: definitive results of a phase III randomized trial. *Radiother Oncol* 2002; 62: 11–19
- 519 *Van Meerbeek JP, Kramer GW, Van Schil PE et al.* Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 442–450
- 520 *Sawyer TE, Bonner JA, Gould PM et al.* Effectiveness of postoperative irradiation in stage IIIa non-small cell lung cancer according to regression tree analyses of recurrence risks. *Ann Thorac Surg* 1997; 64: 1402–1407
- 521 *Rowell NP, Williams CJ.* Radical radiotherapy for stage I/II non-small cell lung cancer in patients not sufficiently fit for or declining surgery (medically inoperable). *Cochrane Database Syst Rev* 2001; CD002935
- 522 *Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L et al.* A randomized trial of three single-dose radiation therapy regimens in the treatment of metastatic bone pain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42: 161–167
- 523 *McGarry RC, Papiez L, Williams M et al.* Stereotactic body radiation therapy of early-stage non-small-cell lung carcinoma: phase I study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 1010–1015
- 524 *Zimmermann FB.* Stereotactic hypofractionated radiation therapy for stage I non-small cell lung cancer. *Lung-cancer-Amsterdam, Netherlands* 2005; 48: 107–114
- 525 *Wulf J.* Dose-response in stereotactic irradiation of lung tumors. *Radiotherapy-and-oncology-journal-of-the-European-Society-for-Therapeutic-Radiology-and-Oncology* 2005; 77: 83–87
- 526 *Hof H.* Stereotactic single-dose radiotherapy of stage I non-small-cell lung cancer (NSCLC). *International-journal-of-radiation-oncology, -biology, -physics* 2003; 56: 335–341
- 527 *Onishi H, Kuriyama K, Komiyama T et al.* Clinical outcomes of stereotactic radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer using a novel irradiation technique: patient self-controlled breath-hold and



- beam switching using a combination of linear accelerator and CT scanner. *Lung Cancer* 2004; 45: 45–55
- 528 *Uematsu M, Shioda A, Suda A et al.* Computed tomography-guided frameless stereotactic radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer: a 5-year experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51: 666–670
- 529 *Fukumoto S.* Small-volume image-guided radiotherapy using hypofractionated, coplanar, and noncoplanar multiple fields for patients with inoperable Stage I nonsmall cell lung carcinomas. *Cancer* 2002; 95: 1546–1553
- 530 *Onishi H, Shirato H, Nagata Y et al.* Hypofractionated Stereotactic Radiotherapy (HypoFXSRT) for Stage I Non-small Cell Lung Cancer: Updated Results of 257 Patients in a Japanese Multi-institutional Study. *J Thorac Oncol* 2007; 2: S94–S100
- 531 *Rusch VW, Giroux DJ, Kraut MJ et al.* Induction chemoradiation and surgical resection for superior sulcus non-small-cell lung carcinomas: long-term results of Southwest Oncology Group Trial 9416 (Intergroup Trial 0160). *J Clin Oncol* 2007; 25: 313–318
- 532 *Marra A, Eberhardt W, Pottgen C et al.* Induction chemotherapy, concurrent chemoradiation and surgery for Pancoast tumour. *Eur Respir J* 2007; 29: 117–126
- 533 *Kunitoh H, Kato H, Tsuboi M et al.* A phase II trial of pre-operative chemoradiotherapy followed by surgical resection in pancoast tumors: Initial report of Japan Oncology Group trial (JCOG 9806) (ASCO Annual Meeting). *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2003; 22: 2549
- 534 *Martini N, Kris MG, Flehinger BJ et al.* Preoperative chemotherapy for stage IIIa (N2) lung cancer: the Sloan-Kettering experience with 136 patients. *Ann Thorac Surg* 1993; 55: 1365–1373
- 535 *Detterbeck FC.* Pancoast (superior sulcus) tumors. *Ann Thorac Surg* 1997; 63: 1810–1818
- 536 *Rusch VW.* Management of Pancoast tumours. *Lancet Oncol* 2006; 7: 997–1005
- 537 *Andre F, Grunenwald D, Pujol JL et al.* Patterns of relapse of N2 non-small-cell lung carcinoma patients treated with preoperative chemotherapy: should prophylactic cranial irradiation be reconsidered? *Cancer* 2001; 91: 2394–2400
- 538 *Trodella L, Granone P, Valente S et al.* Neoadjuvant concurrent radiochemotherapy in locally advanced (IIIA–IIIB) non-small-cell lung cancer: long-term results according to downstaging. *Ann Oncol* 2004; 15: 389–398
- 539 *Albain KS, Crowley JJ, Turrisi AT III et al.* Concurrent cisplatin, etoposide, and chest radiotherapy in pathologic stage IIIB non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group phase II study, SWOG 9019. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3454–3460
- 540 *Eberhardt WE, Albain KS, Pass H et al.* Induction treatment before surgery for non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2003; 42 (Suppl. 1): S9–14
- 541 *Charlson ME, Pompei P, Ales KL et al.* A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987; 40: 373–383
- 542 *Grunenwald D, Le CT.* Re: Stage IIIA category of non-small-cell lung cancer: a new proposal. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 88–89
- 543 *Inoue K, Sato M, Fujimura S et al.* Prognostic assessment of 1310 patients with non-small-cell lung cancer who underwent complete resection from 1980 to 1993. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 116: 407–411
- 544 *Rami-Porta R, Ball D, Crowley J et al.* The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the T descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 593–602
- 545 *Nagai K, Soharu Y, Tsuchiya R et al.* Prognosis of resected non-small cell lung cancer patients with intrapulmonary metastases. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 282–286
- 546 *Van Raemdonck DE, Schneider A, Ginsberg RJ.* Surgical treatment for higher stage non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1992; 54: 999–1013
- 547 *DiPerna CA, Wood DE.* Surgical management of T3 and T4 lung cancer. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 5038s–5044s
- 548 *PORT Meta-Analysis Trialists Group.* Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. *PORT Meta-analysis Trialists Group. Lancet* 1998; 352: 257–263
- 549 *Lally BE, Zelterman D, Colasanto JM et al.* Postoperative radiotherapy for stage II or III non-small-cell lung cancer using the surveillance, epidemiology, and end results database. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2998–3006
- 550 *Wright G, Manser R, Hart D et al.* Surgery for early stage non-small cell lung cancer (Review). *The Cochrane Library*, 2006
- 551 *Johnstone DW, Byhardt RW, Ettinger D et al.* Phase III study comparing chemotherapy and radiotherapy with preoperative chemotherapy and surgical resection in patients with non-small-cell lung cancer with spread to mediastinal lymph nodes (N2); final report of RTOG 89-01. *Radiation Therapy Oncology Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54: 365–369
- 552 *Stathopoulos G, Papakostas P, Malamos N et al.* Chemo-radiotherapy versus chemo-surgery in stage IIIA non-small cell lung cancer. *Oncol Rep* 1996; 3: 673–676
- 553 *Stephens RJ, Girling DJ, Hopwood P et al.* A randomised controlled trial of pre-operative chemotherapy followed, if feasible, by resection versus radiotherapy in patients with inoperable stage T3, N1, M0 or T1–3, N2, M0 non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2005; 49: 395–400
- 554 *Albain KS, Swann RS, Rusch VW et al.* Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 379–386
- 555 *Morrison R, Deely T, Cleland W.* The treatment of carcinoma of the bronchus. A clinical trial to compare surgery and supervoltage radiotherapy. *Lancet* 1963; 1: 683–684
- 556 *Warram J.* Preoperative irradiation of cancer of the lung: final report of a therapeutic trial. A collaborative study. *Cancer* 1975; 36: 914–925
- 557 *Albain KS, Swann RS, Rusch VR et al.* Phase III study of concurrent chemotherapy and radiotherapy (CT/RT) vs CT/RT followed by surgical resection for stage IIIA(pN2) non-small cell lung cancer (NSCLC): Outcomes update of North American Intergroup 0139 (RTOG 9309). *J Clin Oncol* 2005; 23: 7014
- 558 *Roth JA, Fossella F, Komaki R et al.* A randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 673–680
- 559 *Rosell R, Maestre J, Font A et al.* A randomized trial of mitomycin/ifosfamide/cisplatin preoperative chemotherapy plus surgery versus surgery alone in stage IIIA non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 1994; 21: 28–33
- 560 *Depierre A, Westeel V, Jacoulet P.* Preoperative chemotherapy for non-small cell lung cancer. *Cancer Treat Rev* 2001; 27: 119–127
- 561 *Betticher DC, Hsu Schmitz SF, Totsch M et al.* Mediastinal lymph node clearance after docetaxel-cisplatin neoadjuvant chemotherapy is prognostic of survival in patients with stage IIIA pN2 non-small-cell lung cancer: a multicenter phase II trial. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1752–1759
- 562 *Lorent N, de LP, Lievens Y et al.* Long-term survival of surgically staged IIIA-N2 non-small-cell lung cancer treated with surgical combined modality approach: analysis of a 7-year prospective experience. *Ann Oncol* 2004; 15: 1645–1653
- 563 *Betticher DC, Hsu Schmitz SF, Totsch M et al.* Prognostic factors affecting long-term outcomes in patients with resected stage IIIA pN2 non-small-cell lung cancer: 5-year follow-up of a phase II study. *Br J Cancer* 2006; 94: 1099–1106
- 564 *Thomas M, Rube C, Hoffknecht P et al. for the German Lung Cancer Cooperative Group.* Impact of preoperative chemoradiation in addition to preoperative chemotherapy: a randomised trial in stage III non-small cell lung cancer. *Lancet Oncology* 2008; 9: 636–648
- 565 *Albain KS, Rusch VW, Crowley JJ et al.* Concurrent cisplatin/etoposide plus chest radiotherapy followed by surgery for stages IIIA (N2) and IIIB non-small-cell lung cancer: mature results of Southwest Oncology Group phase II study 8805. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1880–1892
- 566 *Eberhardt W, Wilke H, Stamatis G et al.* Preoperative chemotherapy followed by concurrent chemoradiation therapy based on hyperfractionated accelerated radiotherapy and definitive surgery in locally advanced non-small-cell lung cancer: mature results of a phase II trial. *J Clin Oncol* 1998; 16: 622–634
- 567 *Choy H, Devore RF, III, Hande KR et al.* A phase II study of paclitaxel, carboplatin, and hyperfractionated radiation therapy for locally advanced inoperable non-small-cell lung cancer (a Vanderbilt Cancer Center Affiliate Network Study). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47: 931–937

- 568 Thomas M, Rube C, Semik M et al. Impact of preoperative bimodality induction including twice-daily radiation on tumor regression and survival in stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1185
- 569 Eberhardt WE, Korfee S, Pottgen C et al. Randomized multicenter German Trial of Surgery plus Radiotherapy versus TRI-Modality treatment for operable stage IIIA NSCLC – long-term follow-up data. *J Thorac Oncol* 2007; 2: S310–311
- 570 Stamatis G, Eberhardt W, Stuben G et al. Preoperative chemoradiotherapy and surgery for selected non-small cell lung cancer IIIB subgroups: long-term results. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 1144–1149
- 571 Grunenwald DH, Andre F, Le PC et al. Benefit of surgery after chemoradiotherapy in stage IIIB (T4 and/or N3) non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 122: 796–802
- 572 Fowler WC, Langer CJ, Curran WJ, Jr. et al. Postoperative complications after combined neoadjuvant treatment of lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1993; 55: 986–989
- 573 Stamatis G, Djuric D, Eberhardt W et al. Postoperative morbidity and mortality after induction chemoradiotherapy for locally advanced lung cancer: an analysis of 350 operated patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 22: 292–297
- 574 Stamatis G, Eberhardt W, Pottgen C. Surgery after multimodality treatment for non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2004; 45 (Suppl. 2): S107–S112
- 575 Eberhardt WE, Hepp R, Stamatis G. The role of surgery in stage IIIA non-small cell lung cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 2005; 19: 303–vii
- 576 Friedel G, Hruska D, Budach W et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy of stage III non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2000; 30: 175–185
- 577 Shepherd FA, Johnston MR, Payne D. et al. Randomized study of chemotherapy and surgery versus radiotherapy for stage IIIA non-small-cell lung cancer: a National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study. *Br J Cancer* 1998; 78: 683–685
- 578 Cox JD, Azarnia N, Byhardt RW et al. N2 (clinical) non-small cell carcinoma of the lung: prospective trials of radiation therapy with total doses 60 Gy by the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 20: 7–12
- 579 Le Chevalier T, Arriagada R, Quoix E et al. Radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in nonresectable non-small-cell lung cancer: first analysis of a randomized trial in 353 patients. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83: 417–423
- 580 Komaki R, Scott CB, Byhardt R et al. Failure patterns by prognostic group determined by recursive partitioning analysis (RPA) of 1547 patients on four radiation therapy oncology group (RTOG) studies in inoperable non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42: 263–267
- 581 Auperin A, Le Pechoux C, Pignon JP et al. Concomitant radio-chemotherapy based on platinum compounds in patients with locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a meta-analysis of individual data from 1764 patients. *Ann Oncol* 2006; 17: 473–483
- 582 Marino P, Preatoni A, Cantoni A et al. Single-agent chemotherapy versus combination chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a quality and meta-analysis study. *Lung Cancer* 1995; 13: 1–12
- 583 Pritchard RS, Anthony SP. Chemotherapy plus radiotherapy compared with radiotherapy alone in the treatment of locally advanced, unresectable, non-small-cell lung cancer. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1996; 125: 723–729
- 584 NSCLC-CG. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *BMJ* 1995; 311: 899–909
- 585 Perez CA, Stanley K, Rubin P et al. A prospective randomized study of various irradiation doses and fractionation schedules in the treatment of inoperable non-oat-cell carcinoma of the lung. Preliminary report by the Radiation Therapy Oncology Group. *Cancer* 1980; 45: 2744–2753
- 586 Perez CA, Pajak TF, Rubin P et al. Long-term observations of the patterns of failure in patients with unresectable non-oat cell carcinoma of the lung treated with definitive radiotherapy. Report by the Radiation Therapy Oncology Group. *Cancer* 1987; 59: 1874–1881
- 587 Saunders M, Dische S, Barrett A. et al. Continuous, hyperfractionated, accelerated radiotherapy (CHART) versus conventional radiotherapy in non-small cell lung cancer: mature data from the randomised multicentre trial. CHART Steering committee. *Radiother Oncol* 1999; 52: 137–148
- 588 Senkus-Konefka E, Dziadziuszko R, Bednaruk-Mlynski E. et al. A prospective, randomised study to compare two palliative radiotherapy schedules for non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Br J Cancer* 2005; 92: 1038–1045
- 589 Sundstrom S. Hypofractionated palliative radiotherapy (17 Gy per two fractions) in advanced non-small-cell lung carcinoma is comparable to standard fractionation for symptom control and survival: a national phase III trial. *Journal-of-clinical-oncology-official-journal-of-the-American-Society-of-Clinical-Oncology* 2004; 22: 801–810
- 590 Medical Research Council Lung Cancer Working Party. Inoperable non-small-cell lung cancer (NSCLC): a Medical Research Council randomised trial of palliative radiotherapy with two fractions or ten fractions. Report to the Medical Research Council by its Lung Cancer Working Party. *Br J Cancer* 1991; 63: 265–270
- 591 Medical Research Council Lung Cancer Working Party. A Medical Research Council (MRC) randomised trial of palliative radiotherapy with two fractions or a single fraction in patients with inoperable non-small-cell lung cancer (NSCLC) and poor performance status. Medical Research Council Lung Cancer Working Party. *Br J Cancer* 1992; 65: 934–941
- 592 Medical Research Council Lung Cancer Working Party. Randomized trial of palliative two-fraction versus more intensive 13-fraction radiotherapy for patients with inoperable non-small cell lung cancer and good performance status. *Clin Oncol* 1996; 8: 167–175
- 593 Erridge SC. Symptom control and quality of life in people with lung cancer: a randomised trial of two palliative radiotherapy fractionation schedules. *Clinical-oncology-Royal-College-of-Radiologists-Great-Britain* 2005; 17: 61–67
- 594 Nestle U, Nieder C, Walter K et al. A palliative accelerated irradiation regimen for advanced non-small-cell lung cancer vs. conventionally fractionated 60 Gy: results of a randomized equivalence study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48: 95–103
- 595 Abratt RP, Shepherd LJ, Salton DG. Palliative radiation for stage 3 non-small cell lung cancer—a prospective study of two moderately high dose regimens. *Lung Cancer* 1995; 13: 137–143
- 596 Reinfuss M, Glinski B, Kowalska T et al. [Radiotherapy for stage III, inoperable, asymptomatic small cell lung cancer. Final results of a prospective randomized study (240 patients)]. *Cancer Radiother* 1999; 3: 475–479
- 597 Kramer GW, Wanders SL, Noordijk EM. et al. Results of the Dutch National study of the palliative effect of irradiation using two different treatment schemes for non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2962–2970
- 598 Lester J, Macbeth F, Toy E et al. Palliative radiotherapy regimes for non-small cell lung cancer (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2006; CD002143:
- 599 Tjan-Heijnen VC, Groen HJ, Schramel FM et al. Consensus conference on palliative treatment of stage IV non-small cell lung cancer. Consensus meeting of the Netherlands Society for Medical Oncology and the Taskforce on Lung Cancer of the Dutch Society of Physicians for Lung Diseases and Tuberculosis. *Neth J Med* 2001; 58: 52–61
- 600 Toy E, Macbeth F, Coles B. et al. Palliative thoracic radiotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review. *Am J Clin Oncol* 2003; 26: 112–120
- 601 Teo P, Tai TH, Choy D. et al. A randomized study on palliative radiation therapy for inoperable non small cell carcinoma of the lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 14: 867–871
- 602 Bejjani A, Dixon P, Brundage M et al. Randomized phase III trial of single versus fractionated thoracic radiation in the palliation of patients with lung cancer (NCIC CTG SC.15). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54: 719–728
- 603 Falk SJ, Girling DJ, White RJ et al. Immediate versus delayed palliative thoracic radiotherapy in patients with unresectable locally advanced non-small cell lung cancer and minimal thoracic symptoms: randomised controlled trial. *BMJ* 2002; 325: 465–471
- 604 Senan S, de RD, Giraud P et al. Literature-based recommendations for treatment planning and execution in high-dose radiotherapy for lung cancer. *Radiother Oncol* 2004; 71: 139–146
- 605 Chang DT, Zlotnicki RA, Olivier KR. Re-examining the role of elective nodal irradiation: finding ways to maximize the therapeutic ratio. *Am J Clin Oncol* 2005; 28: 597–602

- 606 Mehta V. Radiation pneumonitis and pulmonary fibrosis in non-small-cell lung cancer: pulmonary function, prediction, and prevention. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 5–24
- 607 Kong FM, Ten HR, Eisbruch A et al. Non-small cell lung cancer therapy-related pulmonary toxicity: an update on radiation pneumonitis and fibrosis. *Semin Oncol* 2005; 32: S42–S54
- 608 Rodrigues G, Lock M, D'Souza D et al. Prediction of radiation pneumonitis by dose – volume histogram parameters in lung cancer – a systematic review. *Radiother Oncol* 2004; 71: 127–138
- 609 Dillman RO, Herndon J, Seagren SL et al. Improved survival in stage III non-small-cell lung cancer: seven-year follow-up of cancer and leukemia group B (CALGB) 8433 trial. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1210–1215
- 610 Le Chevalier T, Arriagada R, Quoix E et al. Radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in unresectable non-small cell lung carcinoma. *Lung Cancer* 1994; 10 (Suppl. 1): S239–S244
- 611 Sause W, Kolesar P, Taylor S IV et al. Final results of phase III trial in regionally advanced unresectable non-small cell lung cancer: Radiation Therapy Oncology Group, Eastern Cooperative Oncology Group, and Southwest Oncology Group. *Chest* 2000; 117: 358–364
- 612 Schaaqe-Koning C, van den Bogaert BW, Dalesio O et al. Effects of concomitant cisplatin and radiotherapy on inoperable non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992; 326: 524–530
- 613 Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2692–2699
- 614 Zatloukal P, Petruzella L, Zemanova M et al. Concurrent versus sequential chemoradiotherapy with cisplatin and vinorelbine in locally advanced non-small cell lung cancer: a randomized study. *Lung Cancer* 2004; 46: 87–98
- 615 Marino P, Preatoni A, Cantoni A. Randomized trials of radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in stages IIIa and IIIb non-small cell lung cancer. A meta-analysis. *Cancer* 1995; 76: 593–601
- 616 Rowell N. P, O'Rourke NP. Concurrent chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD002140:
- 617 Curran W, Scott C, Langer CJ et al. Long-term benefit is observed in a phase III comparison of sequential vs concurrent chemo-radiation for patients with unresected stage III nscl: RTOG 9410 (2003 ASCO Annual Meeting). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 121
- 618 Fournel P, Robinet G, Thomas P et al. Randomized phase III trial of sequential chemoradiotherapy compared with concurrent chemoradiotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer: Groupe Lyon-Saint-Etienne d'Oncologie Thoracique-Groupe Francais de Pneumo-Cancerologie NPC 95–01 Study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5910–5917
- 619 Belani CP, Wang W, Johnson DH et al. Phase III study of the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG 2597): induction chemotherapy followed by either standard thoracic radiotherapy or hyperfractionated accelerated radiotherapy for patients with unresectable stage IIIA and B non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3760–3767
- 620 Vokes EE, Herndon JE, Kelley MJ et al. Induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy compared with chemoradiotherapy alone for regionally advanced unresectable stage III Non-small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1698–1704
- 621 Clamon G, Herndon J, Cooper R et al. Radiosensitization with carboplatin for patients with unresectable stage III non-small-cell lung cancer: a phase III trial of the Cancer and Leukemia Group B and the Eastern Cooperative Oncology Group (Comment see Coleman, C.N, *J Clin Oncol*, Vol. 17). *J Clin Oncol* 1999; 17: 4–11
- 622 Huber RM, Flentje M, Schmidt M et al. Simultaneous chemoradiotherapy compared with radiotherapy alone after induction chemotherapy in inoperable stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer: study CTRT99/97 by the Bronchial Carcinoma Therapy Group. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4397–4404
- 623 Belani CP, Lee JS, Socinski MA. et al. Randomized phase III trial comparing cisplatin-etoposide to carboplatin-paclitaxel in advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *Ann Oncol* 2005; 16: 1069–1075
- 624 Gandara DR, Chansky K, Albain KS et al. Consolidation docetaxel after concurrent chemoradiotherapy in stage IIIB non-small-cell lung cancer: phase II Southwest Oncology Group Study S9504. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2004–2010
- 625 Hanna NH, Neubauer M, Ansari R et al. Phase III trial of cisplatin (P) plus etoposide (E) plus concurrent chest radiation (XRT) with or without consolidation docetaxel (D) in patients (pts) with inoperable stage III non-small cell lung cancer (NSCLC): HOG LUN 01–24/USO-023. *J Clin Oncol* 2007; 25: 7512
- 626 Socinski MA, Morris DE, Halle JS. et al. Induction and concurrent chemotherapy with high-dose thoracic conformal radiation therapy in unresectable stage IIIA and IIIB non-small-cell lung cancer: a dose-escalation phase I trial. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4341–4350
- 627 Yuan S, Sun X, Li M et al. A randomized study of involved-field irradiation versus elective nodal irradiation in combination with concurrent chemotherapy for inoperable stage III non-small cell lung cancer. *Am J Clin Oncol* 2007; 30: 239–244
- 628 Belani CP, Choy H, Bonomi P et al. Combined chemoradiotherapy regimens of paclitaxel and carboplatin for locally advanced non-small-cell lung cancer: a randomized phase II locally advanced multi-modality protocol. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5883–5891
- 629 Saunders M, Dische S, Barrett A et al. Continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy (CHART) versus conventional radiotherapy in non-small-cell lung cancer: a randomised multicentre trial. CHART Steering Committee. *Lancet* 1997; 350: 161–165
- 630 Ball D. Failure of T stage to predict survival in patients with non-small-cell lung cancer treated by radiotherapy with or without concomitant chemotherapy. *International-journal-of-radiation-oncology,-biology,-physics* 2002; 54: 1007–1013
- 631 Movsas B, Scott C, Sause W et al. The benefit of treatment intensification is age and histology-dependent in patients with locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a quality-adjusted survival analysis of radiation therapy oncology group (RTOG) chemoradiation studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45: 1143–1149
- 632 Gridelli C, Langer C, Maione P et al. Lung cancer in the elderly. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1898–1907
- 633 Bajard A, Westeel V, Dubiez A et al. Multivariate analysis of factors predictive of brain metastases in localised non-small cell lung carcinoma. *Lung Cancer* 2004; 45: 317–323
- 634 Gaspar LE, Chansky K, Albain KS et al. Time from treatment to subsequent diagnosis of brain metastases in stage III non-small-cell lung cancer: a retrospective review by the Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2955–2961
- 635 Pottgen C, Eberhardt W, Grannass A et al. Prophylactic cranial irradiation in operable stage IIIA non small-cell lung cancer treated with neoadjuvant chemoradiotherapy: results from a German multicenter randomized trial. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4987–4992
- 636 Gore E, Bae K, Wong S et al. A phase III comparison of prophylactic cranial irradiation versus observation in patients with locally advanced non-small cell lung cancer: initial analysis of radiation Oncology Group 0214. *J Clin Oncol* 2009; 27: 15
- 637 Chochinov HM, Hack T, Hassard T et al. Dignity therapy: a novel psychotherapeutic intervention for patients near the end of life. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5520–5525
- 638 Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *BMJ* 1995; 311: 899–901
- 639 Spiro SG, Rudd RM, Souhami RL et al. Chemotherapy versus supportive care in advanced non-small cell lung cancer: improved survival without detriment to quality of life. *Thorax* 2004; 59: 828–836
- 640 Thongprasert S, Sanguanmitra P, Juthapan W et al. Relationship between quality of life and clinical outcomes in advanced non-small cell lung cancer: best supportive care (BSC) versus BSC plus chemotherapy. *Lung Cancer* 1999; 24: 17–24
- 641 Cartei G, Cartei F, Cantone A et al. Cisplatin-cyclophosphamide-mitomycin combination chemotherapy with supportive care versus supportive care alone for treatment of metastatic non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 794–800
- 642 Ranson M, Davidson N, Nicolson M et al. Randomized trial of paclitaxel plus supportive care versus supportive care for patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1074–1080
- 643 D'addario G, Pintilie M, Leigh NB et al. Platinum-based versus non-platinum-based chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of the published literature. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2926–2936

- 644 Hotta K, Matsuo K, Ueoka H et al. Meta-analysis of randomized clinical trials comparing Cisplatin to Carboplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3852–3859
- 645 Ardizzoni A, Tiseo M, Boni L et al. CISCA (cisplatin vs. carboplatin) meta-analysis: An individual patient data meta-analysis comparing cisplatin versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2006; 24: 7011
- 646 Gridelli C. The ELVIS trial: a phase III study of single-agent vinorelbine as first-line treatment in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study. *Oncologist* 2001; 6 (Suppl. 1): 4–7
- 647 Schiller JH, Harrington D, Belani CP et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346: 92–98
- 648 Kelly K, Crowley J, Bunn PA, Jr. et al. Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3210–3218
- 649 Fossella F, Pereira JR, von Pawel J et al. Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer: the TAX 326 study group (Comment see Harper, P. *J Clin Oncol* Vol 21, p 3007–8). *J Clin Oncol* 2003; 21: 3016–3024
- 650 Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3543–3551
- 651 Cardenal F, Lopez-Cabrerizo MP, Anton A et al. Randomized phase III study of gemcitabine-cisplatin versus etoposide-cisplatin in the treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 12–18
- 652 Le Chevalier T, Brisgand D, Douillard JY. et al. Randomized study of vinorelbine and cisplatin versus vindesine and cisplatin versus vinorelbine alone in advanced non-small-cell lung cancer: results of a European multicenter trial including 612 patients. *J Clin Oncol* 1994; 12: 360–367
- 653 Booton R, Lorigan P, Anderson H et al. A phase III trial of docetaxel/carboplatin versus mitomycin C/ifosfamide/cisplatin (MIC) or mitomycin C/vinblastine/cisplatin (MVP) in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a randomised multicentre trial of the British Thoracic Oncology Group (BTOG1). *Ann Oncol* 2006; 17: 1111–1119
- 654 Danson S, Middleton MR, O'Byrne KJ et al. Phase III trial of gemcitabine and carboplatin versus mitomycin, ifosfamide, and cisplatin or mitomycin, vinblastine, and cisplatin in patients with advanced non-small cell lung carcinoma. *Cancer* 2003; 98: 542–553
- 655 Rudd RM, Gower NH, Spiro SG et al. Gemcitabine plus carboplatin versus mitomycin, ifosfamide, and cisplatin in patients with stage IIIB or IV non-small-cell lung cancer: a phase III randomized study of the London Lung Cancer Group. *J Clin Oncol* 2005; 23: 142–153
- 656 Kubota K, Watanabe K, Kunitoh H et al. Phase III randomized trial of docetaxel plus cisplatin versus vindesine plus cisplatin in patients with stage IV non-small-cell lung cancer: the Japanese Taxotere Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2004; 22: 254–261
- 657 Le Chevalier T, Scagliotti G, Natale R et al. Efficacy of gemcitabine plus platinum chemotherapy compared with other platinum containing regimens in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of survival outcomes. *Lung Cancer* 2005; 47: 69–80
- 658 Douillard JY, Laporte S, Fossella F et al. Comparison of docetaxel- and vinca alkaloid-based chemotherapy in the first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis of seven randomized clinical trials. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 939–946
- 659 Laporte S, Buyse M, Baroux N. et al. Meta-analysis comparing docetaxel and vinca-alkaloids in the first-line treatment of NSCLC. Comparison of results based on individual patient data, study report data, and published data: B3–05. (12th World Conference on Lung Cancer, Seoul, Korea, September 2–6, 2007). *Journal of Thoracic Oncology* 2007; 2: S341–S342
- 660 Tan EH, Rolski J, Grodzki T et al. Global Lung Oncology Branch trial 3 (GLOB3): final results of a randomised multinational phase III study alternating oral and i.v. vinorelbine plus cisplatin versus docetaxel plus cisplatin as first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2009; 20: 1249–1256
- 661 Lilenbaum RC, List M, Desch C. Single-agent versus combination chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis and the Cancer and Leukemia Group B randomized trial. *Semin Oncol* 1999; 26: 52–54
- 662 Sandler AB, Nemunaitis J, Denham C et al. Phase III trial of gemcitabine plus cisplatin versus cisplatin alone in patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 122–130
- 663 Wozniak AJ, Crowley JJ, Balcerzak SP et al. Randomized trial comparing cisplatin with cisplatin plus vinorelbine in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group study (Comment see Sauter, C. *J Clin Oncol*, Vol. 17, p. 734–5). *J Clin Oncol* 1998; 16: 2459–2465
- 664 Gatzemeier U, von Pawel J, Gottfried M et al. Phase III comparative study of high-dose cisplatin versus a combination of paclitaxel and cisplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3390–3399
- 665 Smith IE, O'Brien ME, Talbot DC et al. Duration of chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a randomized trial of three versus six courses of mitomycin, vinblastine, and cisplatin. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1336–1343
- 666 Socinski MA, Schell MJ, Peterman A et al. Phase III trial comparing a defined duration of therapy versus continuous therapy followed by second-line therapy in advanced-stage IIIB/IV non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1335–1343
- 667 Fidias PM, Dakhil SR, Lyss AP et al. Phase III study of immediate compared with delayed docetaxel after front-line therapy with gemcitabine plus carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008; 27: 591–598
- 668 Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet* 2009; DOI:10.1016/S0140-6736(09)61497-5
- 669 Soon YY, Stockler MR, Askie LM et al. Duration of chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3277–3283
- 670 Langer CJ. Elderly patients with lung cancer: biases and evidence. *Curr Treat Options Oncol* 2002; 3: 85–102
- 671 Hirsh V, Desjardins P, Needles BM et al. Oral versus intravenous administration of vinorelbine as a single agent for the first-line treatment of metastatic nonsmall cell lung carcinoma (NSCLC): A randomized phase II trial. *Am J Clin Oncol* 2007; 30: 245–251
- 672 Jassem J, Ramlau R, Karnicka-Mlodkowska H et al. A multicenter randomized phase II study of oral vs. intravenous vinorelbine in advanced non-small-cell lung cancer patients. *Ann Oncol* 2001; 12: 1375–1381
- 673 Kelly K, Chansky K, Gaspar LE et al. Updated analysis of SWOG 0023: A randomized phase III trial of gefitinib versus placebo maintenance after definitive chemoradiation followed by docetaxel in patients with locally advanced stage III non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 7513
- 674 Giaccone G. The role of gefitinib in lung cancer treatment. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 4233s–4237s
- 675 Herbst RS, Giaccone G, Schiller JH et al. Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial—INTACT 2. *J Clin Oncol* 2004; 22: 785–794
- 676 Gatzemeier U, Pluzanska A, Szczesna A et al. Phase III study of erlotinib in combination with cisplatin and gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: the Tarceva Lung Cancer Investigation Trial. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1545–1552
- 677 Herbst RS, Prager D, Hermann R et al. TRIBUTE: a phase III trial of erlotinib hydrochloride (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5892–5899
- 678 Sandler A, Gray R, Perry MC et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 2542–2550
- 679 Reck C, von Pawel J, Zatloukal P et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small cell lung cancer: AVAIL. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1227–1234
- 680 Ramalingam S, Dahlberg SE, Langer CJ et al. Outcomes for elderly advanced stage non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (pts) treated with bevacizumab (B) in combination with carboplatin (C) and

- paclitaxel (P): Analysis of Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 4599 study. *J Clin Oncol* 25: 7535; 2007; 26: 60–65
- 681 Pirker R, Pereira JR, Szczesna A et al. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer (FLEX): an open-label randomised phase III trial. *Lancet* 2009; 373: 1525–1531
- 682 Mok T, Wu YL, Thongprasert S et al. Gefitinib or Carboplatin-Paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361: 947–957
- 683 Dowlati A, Gray R, Johnson D. et al. Prospective correlative assessment of biomarkers in E4599 randomized phase III trial of carboplatin and paclitaxel±bevacizumab in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2006; 24: 370S
- 684 Dowlati A, Gray R, Sandier AB et al. Cell adhesion molecules, vascular endothelial growth factor, and basic fibroblast growth factor in patients with non-small cell lung cancer treated with chemotherapy with or without bevacizumab – an Eastern Cooperative Oncology Group Study. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 1407–1412
- 685 Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1589–1597
- 686 Shepherd FA, Rodrigues PJ, Ciuleanu T et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 123–132
- 687 Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2095–2103
- 688 Dancey J, Shepherd FA, Gralla RJ et al. Quality of life assessment of second-line docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy: results of a prospective, randomized phase III trial. *Lung Cancer* 2004; 43: 183–194
- 689 Fossella FV, DeVore R, Kerr RN et al. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2354–2362
- 690 Di Maio M, Perrone F, Chiodini P. et al. Individual patient data meta-analysis of docetaxel administered once every 3 weeks compared with once every week second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1377–1382
- 691 Ramlau R, Gervais R, Krzakowski M et al. Phase III study comparing oral topotecan to intravenous docetaxel in patients with pretreated advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2800–2807
- 692 Krzakowski M, Douillard J, Ramlau R et al. Phase III study of vinflunine versus docetaxel in patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) previously treated with a platinum-containing regimen. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2007; 25: 7511
- 693 Kim ES, Hirsh V, Mok T et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. *Lancet* 2008; 372: 1809–1818
- 694 Niho S, Ichinose Y, Tamura T et al. Results of a randomized phase III study to compare the overall survival of gefitinib (IRESSA) versus docetaxel in Japanese patients with non-small cell lung cancer who failed one or two chemotherapy regimens (2007 ASCO Annual Meeting Proceedings). *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2007; 26: 7509
- 695 Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest* 1997; 111: 1710–1717
- 696 Ettinghausen SE, Burt ME. Prospective evaluation of unilateral adrenal masses in patients with operable non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1991; 9: 1462–1466
- 697 Hooper RG, Tenholder MF, Underwood GH et al. Computed tomographic scanning of the brain in initial staging of bronchogenic carcinoma. *Chest* 1984; 85: 774–776
- 698 Mintz BJ, Tuhim S, Alexander S et al. Intracranial metastases in the initial staging of bronchogenic carcinoma. *Chest* 1984; 86: 850–853
- 699 Porte HL, Roumilhac D, Graziana JP et al. Adrenalectomy for a solitary adrenal metastasis from lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1998; 65: 331–335
- 700 Billing PS, Miller DL, Allen MS et al. Surgical treatment of primary lung cancer with synchronous brain metastases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 122: 548–553
- 701 Bonnette P, Puyo P, Gabriel C et al. Surgical management of non-small cell lung cancer with synchronous brain metastases. *Chest* 2001; 119: 1469–1475
- 702 Furak J, Trojan I, Szoke T et al. Lung cancer and its operable brain metastasis: survival rate and staging problems. *Ann Thorac Surg* 2005; 79: 241–247
- 703 Granone P, Margaritora S, D'Andrilli A et al. Non-small cell lung cancer with single brain metastasis: the role of surgical treatment. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001; 20: 361–366
- 704 Khan AJ, Mehta PS, Zusag TW et al. Long term disease-free survival resulting from combined modality management of patients presenting with oligometastatic, non-small cell lung carcinoma (NSCLC). *Radiother Oncol* 2006; 81: 163–167
- 705 Luketich JD, Burt ME. Does resection of adrenal metastases from non-small cell lung cancer improve survival? *Ann Thorac Surg* 1996; 62: 1614–1616
- 706 Porte HL, Siat J, Lepimpec-Barthes F et al. Resection of adrenal metastases from non-small cell lung cancer: a multicenter study. *Ann Thorac Surg* 2001; 71: 981–985
- 707 Lassman AB, DeAngelis LM. Brain metastases. *Neurol Clin* 2003; 21: 1–23, vii
- 708 Davis PC, Hudgins PA, Peterman SB et al. Diagnosis of cerebral metastases: double-dose delayed CT vs contrast-enhanced MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 1991; 12: 293–300
- 709 Yokoi K, Kamiya N, Matsuguma H et al. Detection of brain metastasis in potentially operable non-small cell lung cancer: a comparison of CT and MRI. *Chest* 1999; 115: 714–719
- 710 Schaefer PW, Budzik RF, Jr., Gonzalez RG. Imaging of cerebral metastases. *Neurosurg Clin N Am* 1996; 7: 393–423
- 711 Schellinger PD, Meinck HM, Thron A. Diagnostic accuracy of MRI compared to CCT in patients with brain metastases. *J Neurooncol* 1999; 44: 275–281
- 712 Pickren J, Lopez G, Tsukada Y et al. Brain metastases: An autopsy study. *Cancer Treat Symp* 1983; 2: 295–313
- 713 Suh JH, Stea B, Nabid A et al. Phase III study of efaproxiral as an adjunct to whole-brain radiation therapy for brain metastases. *J Clin Oncol* 2006; 24: 106–114
- 714 Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW et al. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. *Lancet* 2004; 363: 1665–1672
- 715 Mehta MP, Rodrigus P, Terhaard CH et al. Survival and neurologic outcomes in a randomized trial of motexafin gadolinium and whole-brain radiation therapy in brain metastases. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2529–2536
- 716 Borgelt B, Gelber R, Kramer S et al. The palliation of brain metastases: final results of the first two studies by the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980; 6: 1–9
- 717 Tsao MN, Lloyd N, Wong R et al. Whole brain radiotherapy for the treatment of multiple brain metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3: CD003869
- 718 Meyers CA, Smith JA, Bezjak A et al. Neurocognitive function and progression in patients with brain metastases treated with whole-brain radiation and motexafin gadolinium: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2004; 22: 157–165
- 719 Gaspar L, Scott C, Rotman M et al. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37: 745–751
- 720 Antonadou D, Coliarakis N, Paraskevaidis M et al. Whole brain radiotherapy alone or in combination with temozolamide for brain metastases. A phase III study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54: 93
- 721 Robinet G, Thomas P, Breton JL et al. Results of a phase III study of early versus delayed whole brain radiotherapy with concurrent cisplatin and vinorelbine combination in inoperable brain metastasis of non-small-cell lung cancer: Groupe Français de Pneumo-Cancerologie (GFPC) Protocol 95–1. *Ann Oncol* 2001; 12: 59–67
- 722 Cortot AB, Geriniere L, Robinet G et al. Phase II trial of temozolamide and cisplatin followed by whole brain radiotherapy in non-small-cell lung cancer patients with brain metastases: a GLOT-GFPC study. *Ann Oncol* 2006; 17: 1412–1417
- 723 Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF et al. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial. *JAMA* 1998; 280: 1485–1489

- 724 Aoyama H, Shirato H, Tago M *et al.* Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases. *JAMA* 2006; 295: 2483–2491
- 725 Sneed PK, Lamborn KR, Forstner JM *et al.* Radiosurgery for brain metastases: is whole brain radiotherapy necessary? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43: 549–558
- 726 Flickinger JC, Kondziolka D, Lunsford LD *et al.* A multi-institutional experience with stereotactic radiosurgery for solitary brain metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 28: 797–802
- 727 Engenhardt R, Kimmig BN, Hover KH *et al.* Long-term follow-up for brain metastases treated by percutaneous stereotactic single high-dose irradiation. *Cancer* 1993; 71: 1353–1361
- 728 Shaw E, Scott C, Souhami L *et al.* Single dose radiosurgical treatment of recurrent previously irradiated primary brain tumors and brain metastases: final report of RTOG protocol 90–05. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47: 291–298
- 729 Fuentes R. Surgery versus radiosurgery for patients with a solitary brain metastasis from non-small cell lung cancer. *Cochrane-database-of-systematic-reviews-Online-Update-Software* 2006; CD004840
- 730 Vogelbaum MA, Suh JH. Resectable brain metastases. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1289–1294
- 731 Kondziolka D, Patel A, Lunsford LD *et al.* Stereotactic radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus radiotherapy alone for patients with multiple brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45: 427–434
- 732 Chougule PB, Burton-Williams M, Saris S *et al.* Randomized treatment of brain metastasis with gamma knife radiosurgery, whole brain radiotherapy or both. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48: 113
- 733 Ernst-Stecken A, Ganslandt O, Lambrecht U *et al.* Phase II trial of hypofractionated stereotactic radiotherapy for brain metastases: results and toxicity. *Radiother Oncol* 2006; 81: 18–24
- 734 Manning MA, Cardinale RM, Benedict SH *et al.* Hypofractionated stereotactic radiotherapy as an alternative to radiosurgery for the treatment of patients with brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47: 603–608
- 735 Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW *et al.* A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med* 1990; 322: 494–500
- 736 Noordijk EM, Vecht CJ, Haaxma-Reiche H *et al.* The choice of treatment of single brain metastasis should be based on extracranial tumor activity and age. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 29: 711–717
- 737 Mintz AH, Kestle J, Rathbone MP *et al.* A randomized trial to assess the efficacy of surgery in addition to radiotherapy in patients with a single cerebral metastasis. *Cancer* 1996; 78: 1470–1476
- 738 Lievens Y, Kesteloot K, Rijnders A *et al.* Differences in palliative radiotherapy for bone metastases within Western European countries. *Radiother Oncol* 2000; 56: 297–303
- 739 Adamietz IA, Schneider O, Muller RP. Results of a nationwide survey on radiotherapy of bone metastases in Germany. *Strahlenther Onkol* 2002; 178: 531–536
- 740 Chow E, Danjoux C, Wong R *et al.* Palliation of bone metastases: a survey of patterns of practice among Canadian radiation oncologists. *Radiother Oncol* 2000; 56: 305–314
- 741 Sze WM, Shelley M, Held I *et al.* Palliation of metastatic bone pain: single fraction versus multifraction radiotherapy – a systematic review of the randomised trials. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD004721:
- 742 McQuay H, Collins S, Carroll D *et al.* Radiotherapy for the palliation of painful bone metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 1–16:
- 743 Chow E, Harris K, Fan G *et al.* Meta-analysis of Palliative Radiotherapy Trials for Bone Metastases. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2007; 19: S26
- 744 Falkmer U, Jarhult J, Wersall P *et al.* A systematic overview of radiation therapy effects in skeletal metastases. *Acta Oncol* 2003; 42: 620–633
- 745 Ratanatharathorn V, Powers WE, Moss WT *et al.* Bone metastasis: review and critical analysis of random allocation trials of local field treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44: 1–18
- 746 Wu JS, Wong R, Johnston M *et al.* Meta-analysis of dose-fractionation radiotherapy trials for the palliation of painful bone metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55: 594–605
- 747 Hoskin PJ, Price P, Easton D *et al.* A prospective randomised trial of 4 Gy or 8 Gy single doses in the treatment of metastatic bone pain. *Radiother Oncol* 1992; 23: 74–78
- 748 Tong D, Gillick L, Hendrickson FR. The palliation of symptomatic osseous metastases: final results of the Study by the Radiation Therapy Oncology Group. *Cancer* 1982; 50: 893–899
- 749 Blitzer PH. Reanalysis of the RTOG study of the palliation of symptomatic osseous metastasis. *Cancer* 1985; 55: 1468–1472
- 750 Niewald M, Tkocz HJ, Abel U *et al.* Rapid course radiation therapy vs. more standard treatment: a randomized trial for bone metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 36: 1085–1089
- 751 Rasmusson B, Vejborg I, Jensen AB *et al.* Irradiation of bone metastases in breast cancer patients: a randomized study with 1 year follow-up. *Radiother Oncol* 1995; 34: 179–184
- 752 Chow E, Holden L, Rubenstein J *et al.* Computed tomography (CT) evaluation of breast cancer patients with osteolytic bone metastases undergoing palliative radiotherapy – a feasibility study. *Radiother Oncol* 2004; 70: 291–294
- 753 Koswig S, Budach V. [Remineralization and pain relief in bone metastases after different radiotherapy fractions (10 times 3 Gy vs. 1 time 8 Gy). A prospective study]. *Strahlenther Onkol* 1999; 175: 500–508
- 754 Schnabel K, Adamietz A, Haase W *et al.* Strahlentherapie von Knochenmetastasen. *AWMF Reg.-Nr.52/005*. 1998
- 755 Hartsell WF, Scott CB, Bruner DW *et al.* Randomized trial of short-versus long-course radiotherapy for palliation of painful bone metastases. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 798–804
- 756 Roos DE, Turner SL, O'Brien PC *et al.* Randomized trial of 8 Gy in 1 versus 20 Gy in 5 fractions of radiotherapy for neuropathic pain due to bone metastases (Trans-Tasman Radiation Oncology Group, TROG 96.05). *Radiother Oncol* 2005; 75: 54–63
- 757 van den Hout WB, van der Linden YM, Steenland E *et al.* Single- versus multiple-fraction radiotherapy in patients with painful bone metastases: cost-utility analysis based on a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 222–229
- 758 Oetiker RF, Meier G, Hefti F *et al.* Palliative surgery for bone metastases. *Ther Umsch* 2001; 58: 738–745
- 759 Greiner RH, Gruber G. Percutaneous radiotherapy–indications for and differentiation from surgical treatment of metastases. *Ther Umsch* 2001; 58: 746–750
- 760 Haas NP, Melcher I, Peine R. Metastases compromising physical stability. *Chirurg* 1999; 70: 1415–1421
- 761 Sabo D, Bernd L. Surgical management of skeletal metastases of the extremities. *Orthopade* 1998; 27: 274–281
- 762 Leviov M, Dale J, Stein M *et al.* The management of metastatic spinal cord compression: a radiotherapeutic success ceiling. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27: 231–234
- 763 Wagner W, Prott FJ, Rube C *et al.* Radiotherapy of epidural metastases with spinal cord compression. *Strahlenther Onkol* 1996; 172: 604–609
- 764 Rades D, Heidenreich F, Karstens JH. Final results of a prospective study of the prognostic value of the time to develop motor deficits before irradiation in metastatic spinal cord compression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53: 975–979
- 765 Chen CY, Lu TX, Zhao C *et al.* Weekly paclitaxel with concurrent intensity-modulated radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma: outcomes of a tolerance trial. *Ai Zheng* 2007; 26: 398–402
- 766 Findlay GF. Adverse effects of the management of malignant spinal cord compression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984; 47: 761–768
- 767 Young RF, Post EM, King GA. Treatment of spinal epidural metastases. Randomized prospective comparison of laminectomy and radiotherapy. *J Neurosurg* 1980; 53: 741–748
- 768 Regine WTP, Young A, Payne R *et al.* Metastatic spinal cord compression: a randomized trial of direct decompressive surgical resection plus radiotherapy vs. radiotherapy alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57 (Suppl. 1): s125
- 769 Tazi H, Manunta A, Rodriguez A *et al.* Spinal cord compression in metastatic prostate cancer. *Eur Urol* 2003; 44: 527–532
- 770 Maranzano E, Feyer PC, Molassiotis A *et al.* Evidence-based recommendations for the use of antiemetics in radiotherapy. *Radiother Oncol* 2005; 76: 227–233
- 771 Rades D, Stalpers LJ, Veninga T *et al.* Evaluation of five radiation schedules and prognostic factors for metastatic spinal cord compression. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3366–3375

- 772 Rades D, Veninga T, Stalpers LJ et al. Outcome after radiotherapy alone for metastatic spinal cord compression in patients with oligo-metastases. *J Clin Oncol* 2007; 25: 50–56
- 773 Rades D, Hoskin PJ, Karstens JH et al. Radiotherapy of metastatic spinal cord compression in very elderly patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67: 256–263
- 774 Rades D, Karstens JH, Hoskin PJ et al. Escalation of radiation dose beyond 30 Gy in 10 fractions for metastatic spinal cord compression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67: 525–531
- 775 Rades D, Veninga T, Stalpers LJ et al. Improved posttreatment functional outcome is associated with better survival in patients irradiated for metastatic spinal cord compression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67: 1506–1509
- 776 Maranzano E, Bellavita R, Rossi R et al. Short-course versus split-course radiotherapy in metastatic spinal cord compression: results of a phase III, randomized, multicenter trial. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3358–3365
- 777 Sorensen S, Helweg-Larsen S, Mouridsen H et al. Effect of high-dose dexamethasone in carcinomatous metastatic spinal cord compression treated with radiotherapy: a randomised trial. *Eur J Cancer* 1994; 30A: 22–27
- 778 Berenson JR. Recommendations for zoledronic acid treatment of patients with bone metastases. *Oncologist* 2005; 10: 52–62
- 779 Wong R, Wiffen PJ. Bisphosphonates for the relief of pain secondary to bone metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; CD002068
- 780 Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian S et al. Zoledronic acid versus placebo in the treatment of skeletal metastases in patients with lung cancer and other solid tumors: a phase III, double-blind, randomized trial—the Zoledronic Acid Lung Cancer and Other Solid Tumors Study Group. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3150–3157
- 781 Govindan R, Page N, Morgensztern D et al. Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years: analysis of the surveillance, epidemiologic, and end results database. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4539–4544
- 782 Osterlind K, Hansen HH, Hansen M et al. Long-term disease-free survival in small-cell carcinoma of the lung: a study of clinical determinants. *J Clin Oncol* 1986; 4: 1307–1313
- 783 Souhami RL, Law K. Longevity in small cell lung cancer. *Br J Cancer* 1990; 61: 584–589
- 784 Colice GL, Rubins J, Unger M. Follow-up and surveillance of the lung cancer patient following curative-intent therapy 1. *Chest* 2003; 123: 272S–283S
- 785 Albain KS, Crowley JJ, LeBlanc M et al. Determinants of improved outcome in small-cell lung cancer: an analysis of the 2,580-patient Southwest Oncology Group data base. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1563–1574
- 786 Rawson NS, Peto J. An overview of prognostic factors in small cell lung cancer. A report from the Subcommittee for the Management of Lung Cancer of the United Kingdom Coordinating Committee on Cancer Research. *Br J Cancer* 1990; 61: 597–604
- 787 Bremnes RM, Sundstrom S, Aasebo U et al. The value of prognostic factors in small cell lung cancer: results from a randomised multicenter study with minimum 5 year follow-up. *Lung Cancer* 2003; 39: 303–313
- 788 Cerny T, Blair V, Anderson H et al. Pretreatment prognostic factors and scoring system in 407 small-cell lung cancer patients. *Int J Cancer* 1987; 39: 146–149
- 789 Spiegelman D, Maurer LH, Ware JH et al. Prognostic factors in small-cell carcinoma of the lung: an analysis of 1,521 patients. *J Clin Oncol* 1989; 7: 344–354
- 790 Sagman U, Maki E, Evans WK et al. Small-cell carcinoma of the lung: derivation of a prognostic staging system. *J Clin Oncol* 1991; 9: 1639–1649
- 791 Wolf M, Holle R, Hans K et al. Analysis of prognostic factors in 766 patients with small cell lung cancer (SCLC): the role of sex as a predictor for survival. *Br J Cancer* 1991; 63: 986–992
- 792 Singh S, Parulekar W, Murray N. et al. Influence of sex on toxicity and treatment outcome in small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 850–856
- 793 Ludbrook JJ, Truong PT, MacNeil MV et al. Do age and comorbidity impact treatment allocation and outcomes in limited stage small-cell lung cancer? a community-based population analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55: 1321–1330
- 794 Johnson PW, Joel SP, Love S et al. Tumour markers for prediction of survival and monitoring of remission in small cell lung cancer. *Br J Cancer* 1993; 67: 760–766
- 795 Earl HM, Rudd RM, Spiro SG et al. A randomised trial of planned versus as required chemotherapy in small cell lung cancer: a Cancer Research Campaign trial. *Br J Cancer* 1991; 64: 566–572
- 796 Lowenbraun S, Bartolucci A, Smalley RV et al. The superiority of combination chemotherapy over single agent chemotherapy in small cell lung carcinoma. *Cancer* 1979; 44: 406–413
- 797 Wolf M, Havemann K, Holle R et al. The prognostic value of response to the first cycle of chemotherapy in small cell lung cancer. Results of a multicenter German trial. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1987; 23: 1197–1205
- 798 Osterlind K, Sorensen S, Hansen HH et al. Continuous versus alternating combination chemotherapy for advanced small cell carcinoma of the lung. *Cancer Res* 1983; 43: 6085–6089
- 799 Daniels JR, Chak LY, Sikic BI et al. Chemotherapy of small-cell carcinoma of lung: a randomized comparison of alternating and sequential combination chemotherapy programs. *J Clin Oncol* 1984; 2: 1192–1199
- 800 Evans WK, Feld R, Murray N et al. Superiority of alternating non-cross-resistant chemotherapy in extensive small cell lung cancer. A multicenter, randomized clinical trial by the National Cancer Institute of Canada. *Ann Intern Med* 1987; 107: 451–458
- 801 Feld R, Evans WK, Coy P et al. Canadian multicenter randomized trial comparing sequential and alternating administration of two non-cross-resistant chemotherapy combinations in patients with limited small-cell carcinoma of the lung. *J Clin Oncol* 1987; 5: 1401–1409
- 802 Havemann K, Wolf M, Holle R et al. Alternating versus sequential chemotherapy in small cell lung cancer. A randomized German multicenter trial. *Cancer* 1987; 59: 1072–1082
- 803 Ettinger DS, Finkelstein DM, Abeloff MD. A randomized comparison of standard chemotherapy versus alternating chemotherapy and maintenance versus no maintenance therapy for extensive-stage small-cell lung cancer: a phase III study of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 1990; 8: 230–240
- 804 Wolf M, Pritsch M, Drings P et al. Cyclic-alternating versus response-oriented chemotherapy in small-cell lung cancer: a German multicenter randomized trial of 321 patients. *J Clin Oncol* 1991; 9: 614–624
- 805 Urban T, Baleyte T, Chastang CL et al. Standard combination versus alternating chemotherapy in small cell lung cancer: a randomised clinical trial including 394 patients. „Petites Cellules“ Group. *Lung Cancer* 1999; 25: 105–113
- 806 Spiro SG, Souhami RL, Geddes DM. et al. Duration of chemotherapy in small cell lung cancer. Research Campaign trial. *Br J Cancer* 1989; 59: 578–583
- 807 Sculier JP, Berghmans T, Castaigne C et al. Maintenance chemotherapy for small cell lung cancer: a critical review of the literature (Comment see Osterlind, K, Lung Cancer Vol. 19, p. 99–100). *Lung Cancer* 1998; 19: 141–151
- 808 Fox W, Scadding JG. Medical Research Council comparative trial of surgery and radiotherapy for primary treatment of small-celled or oat-celled carcinoma of bronchus. Ten-year follow-up. *Lancet* 1973; 2: 63–66
- 809 Maassen W, Greschuchna D, Martinez I. The role of surgery in the treatment of small cell carcinoma of the lung. *Recent Results Cancer Res* 1985; 97: 107–115
- 810 Osterlind K, Hansen M, Hansen HH. et al. Treatment policy of surgery in small cell carcinoma of the lung: retrospective analysis of a series of 874 consecutive patients. *Thorax* 1985; 40: 272–277
- 811 Waddell TK, Shepherd FA. Should aggressive surgery ever be part of the management of small cell lung cancer? *Thorax Surg Clin* 2004; 14: 271–281
- 812 Ulsperger E, Karrer K, Denck H. Multimodality treatment for small cell bronchial carcinoma. Preliminary results of a prospective, multicenter trial. The ISC-Lung Cancer Study Group. *Eur J Cardiothorac Surg* 1991; 5: 306–309
- 813 Shepherd FA, Ginsberg RJ, Feld R et al. Surgical treatment for limited small-cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 101: 385–393
- 814 Tsuchiya R, Suzuki K, Ichinose Y et al. Phase II trial of postoperative adjuvant cisplatin and etoposide in patients with completely resected stage I-IIIa small cell lung cancer: the Japan Clinical Oncology Lung Cancer Study Group Trial (JCOG9101). *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129: 977–983

- 815 *Lad T, Piantadosi S, Thomas P et al.* A prospective randomized trial to determine the benefit of surgical resection of residual disease following response of small cell lung cancer to combination chemotherapy. *Chest* 1994; 106: 320S–323S
- 816 *Reck M, Baumann M, Gatzemeier U et al.* Surgery and radiotherapy versus radiotherapy in patients with small cell lung cancer responding to chemotherapy with paclitaxel, etoposide and carboplatin. *J Thorac Oncol* 2007; 2: S821
- 817 *Fox W, Scadding JG.* Medical Research Council comparative trial of surgery and radiotherapy for primary treatment of small-celled or oat-celled carcinoma of bronchus. Ten-year follow-up. *Lancet* 1973; 2: 63–65
- 818 *Mascaux C, Paesmans M, Berghmans T et al.* A systematic review of the role of etoposide and cisplatin in the chemotherapy of small cell lung cancer with methodology assessment and meta-analysis. *Lung Cancer* 2000; 30: 23–36
- 819 *Pujol JL, Carestia L, Daures JP.* Is there a case for cisplatin in the treatment of small-cell lung cancer? A meta-analysis of randomized trials of a cisplatin-containing regimen versus a regimen without this alkylating agent. *Br J Cancer* 2000; 83: 8–15
- 820 *Maksymiuk AW, Jett JR, Earle JD et al.* Sequencing and schedule effects of cisplatin plus etoposide in small-cell lung cancer: results of a North Central Cancer Treatment Group randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 1994; 12: 70–76
- 821 *Sundstrom S, Bremnes RM, Kaasa S et al.* Cisplatin and etoposide regimen is superior to cyclophosphamide, epirubicin, and vincristine regimen in small cell lung cancer: results from a randomized phase III trial with 5 years' follow-up. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4665–4672
- 822 *Thatcher N, Qian W, Clark PI et al.* Ifosfamide, carboplatin, and etoposide with midcycle vincristine versus standard chemotherapy in patients with small-cell lung cancer and good performance status: clinical and quality-of-life results of the British Medical Research Council multicenter randomized LU21 trial. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8371–8379
- 823 *Einhorn LH, Crawford J, Birch R et al.* Cisplatin plus etoposide consolidation following cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine in limited small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1988; 6: 451–456
- 824 *Wolf M, Havemann K, Holle R et al.* Cisplatin/etoposide versus ifosfamide/etoposide combination chemotherapy in small-cell lung cancer: a multicenter German randomized trial. *J Clin Oncol* 1987; 5: 1880–1889
- 825 *Jackson DV, Jr., Zekan PJ, Caldwell RD et al.* VP-16–213 in combination chemotherapy with chest irradiation for small-cell lung cancer: a randomized trial of the Piedmont Oncology Association. *J Clin Oncol* 1984; 2: 1343–1351
- 826 *Jett JR, Everson L, Therneau TM et al.* Treatment of limited-stage small-cell lung cancer with cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine with or without etoposide: a randomized trial of the North Central Cancer Treatment Group. *J Clin Oncol* 1990; 8: 33–38
- 827 *Goodman GE, Crowley JJ, Blasko JC et al.* Treatment of limited small-cell lung cancer with etoposide and cisplatin alternating with vincristine, doxorubicin, and cyclophosphamide versus concurrent etoposide, vincristine, doxorubicin, and cyclophosphamide and chest radiotherapy: a Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1990; 8: 39–47
- 828 *Fukuoka M, Furuse K, Saijo N et al.* Randomized trial of cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine versus cisplatin and etoposide versus alternation of these regimens in small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83: 855–861
- 829 *Skarlos DV, Samantas E, Kosmidis P et al.* Randomized comparison of etoposide-cisplatin vs. etoposide-carboplatin and irradiation in small-cell lung cancer. A Hellenic Co-operative Oncology Group study. *Ann Oncol* 1994; 5: 601–607
- 830 *Lassen U, Kristjansen PE, Osterlind K et al.* Superiority of cisplatin or carboplatin in combination with teniposide and vincristine in the induction chemotherapy of small-cell lung cancer. A randomized trial with 5 years follow up. *Ann Oncol* 1996; 7: 365–371
- 831 *Hirsch FR, Osterlind K, Jeppesen N et al.* Superiority of high-dose platinum (cisplatin and carboplatin) compared to carboplatin alone in combination chemotherapy for small-cell lung carcinoma: a prospective randomised trial of 280 consecutive patients. *Ann Oncol* 2001; 12: 647–653
- 832 *Gregor A, Drings P, Burghouts J et al.* Randomized trial of alternating versus sequential radiotherapy/chemotherapy in limited-disease patients with small-cell lung cancer: a European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group Study. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2840–2849
- 833 *Perry MC, Eaton WL, Propert KJ et al.* Chemotherapy with or without radiation therapy in limited small-cell carcinoma of the lung. *N Engl J Med* 1987; 316: 912–918
- 834 *Perry MC, Herndon JE, III, Eaton WL et al.* Thoracic radiation therapy added to chemotherapy for small-cell lung cancer: an update of Cancer and Leukemia Group B Study 8083. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2466–2467
- 835 *Lebeau B, Urban T, Brechot JM et al.* A randomized clinical trial comparing concurrent and alternating thoracic irradiation for patients with limited small cell lung carcinoma. „Petites Cellules“ Group. *Cancer* 1999; 86: 1480–1487
- 836 *Ettinger DS, Berkey BA, Abrams RA et al.* Study of paclitaxel, etoposide, and cisplatin chemotherapy combined with twice-daily thoracic radiotherapy for patients with limited-stage small-cell lung cancer: a Radiation Therapy Oncology Group 9609 phase II study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4991–4998
- 837 *Bremnes RM, Sundstrom S, Vilsvik J et al.* Multicenter phase II trial of paclitaxel, cisplatin, and etoposide with concurrent radiation for limited-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3532–3538
- 838 *Edelman MJ, Chansky K, Gaspar LE et al.* Phase II trial of cisplatin/etoposide and concurrent radiotherapy followed by paclitaxel/carboplatin consolidation for limited small-cell lung cancer: Southwest Oncology Group 9713. *J Clin Oncol* 2004; 22: 127–132
- 839 *Glisson B, Scott C, Komaki R et al.* Cisplatin, ifosfamide, oral etoposide, and concurrent accelerated hyperfractionated thoracic radiation for patients with limited small-cell lung carcinoma: results of radiation therapy oncology group trial 93–12. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2990–2995
- 840 *Hanna N, Ansari R, Fisher W et al.* Etoposide, ifosfamide and cisplatin (VIP) plus concurrent radiation therapy for previously untreated limited small cell lung cancer (SCLC): a Hoosier Oncology Group (HOG) phase II study. *Lung Cancer* 2002; 35: 293–297
- 841 *Bunn PA Jr., Lichter AS, Makuch RW et al.* Chemotherapy alone or chemotherapy with chest radiation therapy in limited stage small cell lung cancer. A prospective, randomized trial. *Ann Intern Med* 1987; 106: 655–662
- 842 *Kies MS, Mira JG, Crowley JJ et al.* Multimodal therapy for limited small-cell lung cancer: a randomized study of induction combination chemotherapy with or without thoracic radiation in complete responders; and with wide-field versus reduced-field radiation in partial responders: a Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1987; 5: 592–600
- 843 *Lung Cancer Working Party.* Radiotherapy alone or with chemotherapy in the treatment of small-cell carcinoma of the lung. Medical Research Council Lung Cancer Working Party. *Br J Cancer* 1979; 40: 1–10
- 844 *Osterlind K, Hansen HH, Hansen HS et al.* Chemotherapy versus chemotherapy plus irradiation in limited small cell lung cancer. Results of a controlled trial with 5 years follow-up. *Br J Cancer* 1986; 54: 7–17
- 845 *Perez CA, Einhorn L, Oldham RK et al.* Randomized trial of radiotherapy to the thorax in limited small-cell carcinoma of the lung treated with multiagent chemotherapy and elective brain irradiation: a preliminary report. *J Clin Oncol* 1984; 2: 1200–1208
- 846 *Souhami RL, Geddes DM, Spiro SG et al.* Radiotherapy in small cell cancer of the lung treated with combination chemotherapy: a controlled trial. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984; 288: 1643–1646
- 847 *Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC et al.* A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992; 327: 1618–1624
- 848 *Warde P, Payne D.* Does thoracic irradiation improve survival and local control in limited-stage small-cell carcinoma of the lung? A meta-analysis. *J Clin Oncol* 1992; 10: 890–895
- 849 *McCracken JD, Janaki LM, Crowley JJ et al.* Concurrent chemotherapy/radiotherapy for limited small-cell lung carcinoma: a Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1990; 8: 892–898
- 850 *Thomas CR Jr., Giroux DJ, Janaki LM et al.* Ten-year follow-up of Southwest Oncology Group 8269: a phase II trial of concomitant cisplatin-etoposide and daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2001; 33: 213–219
- 851 *Takada M, Fukuoka M, Kawahara M et al.* Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with



- cisplatin and etoposide for limited-stage small-cell lung cancer: results of the Japan Clinical Oncology Group Study 9104. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3054–3060
- 852 Coy P, Hodson I, Payne DG *et al.* The effect of dose of thoracic irradiation on recurrence in patients with limited stage small cell lung cancer. Initial results of a Canadian Multicenter Randomized Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 14: 219–226
- 853 Choi NC, Herndon JE, Rosenman J *et al.* Phase I study to determine the maximum-tolerated dose of radiation in standard daily and hyperfractionated-accelerated twice-daily radiation schedules with concurrent chemotherapy for limited-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3528–3536
- 854 Bogart JA, Herndon JE, Lyss AP *et al.* 70 Gy thoracic radiotherapy is feasible concurrent with chemotherapy for limited-stage small-cell lung cancer: analysis of Cancer and Leukemia Group B study 39808. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59: 460–468
- 855 Komaki R, Swann RS, Ettinger DS *et al.* Phase I study of thoracic radiation dose escalation with concurrent chemotherapy for patients with limited small-cell lung cancer: Report of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) protocol 97–12. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62: 342–350
- 856 Murray N, Coy P, Pater JL *et al.* Importance of timing for thoracic irradiation in the combined modality treatment of limited-stage small-cell lung cancer. The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 1993; 11: 336–344
- 857 Spiro SG, James LE, Rudd RM *et al.* Early compared with late radiotherapy in combined modality treatment for limited disease small-cell lung cancer: a London Lung Cancer Group multicenter randomized clinical trial and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3823–3830
- 858 Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L *et al.* Initial versus delayed accelerated hyperfractionated radiation therapy and concurrent chemotherapy in limited small-cell lung cancer: a randomized study. *J Clin Oncol* 1997; 15: 893–900
- 859 Skarlos DV, Samantas E, Briassoulis E *et al.* Randomized comparison of early versus late hyperfractionated thoracic irradiation concurrently with chemotherapy in limited disease small-cell lung cancer: a randomized phase II study of the Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG). *Ann Oncol* 2001; 12: 1231–1238
- 860 Work E, Nielsen OS, Bentzen SM *et al.* Randomized study of initial versus late chest irradiation combined with chemotherapy in limited-stage small-cell lung cancer. Aarhus Lung Cancer Group. *J Clin Oncol* 1997; 15: 3030–3037
- 861 Fried DB, Morris DE, Poole C *et al.* Systematic review evaluating the timing of thoracic radiation therapy in combined modality therapy for limited-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4837–4845
- 862 Huncharek M, McGarry R. A meta-analysis of the timing of chest irradiation in the combined modality treatment of limited-stage small cell lung cancer. *Oncologist* 2004; 9: 665–672
- 863 Pijls-Johannesma MC, De RD, Lambin P *et al.* Early versus late chest radiotherapy for limited stage small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; CD004700:
- 864 De Ruysscher D, Pijls-Johannesma M, Bentzen SM *et al.* Time between the first day of chemotherapy and the last day of chest radiation is the most important predictor of survival in limited-disease small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1057–1063
- 865 Turrisi AT, III, Kim K, Blum R *et al.* Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N Engl J Med* 1999; 340: 265–271
- 866 Bonner JA, Sloan JA, Shanahan TG *et al.* Phase III comparison of twice-daily split-course irradiation versus once-daily irradiation for patients with limited stage small-cell lung carcinoma. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2681–2691
- 867 Schild SE, Bonner JA, Shanahan TG *et al.* Long-term results of a phase III trial comparing once-daily radiotherapy with twice-daily radiotherapy in limited-stage small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59: 943–951
- 868 Arriagada R, Le CT, Riviere A *et al.* Patterns of failure after prophylactic cranial irradiation in small-cell lung cancer: analysis of 505 randomized patients. *Ann Oncol* 2002; 13: 748–754
- 869 Auperin A, Arriagada R, Pignon JP *et al.* Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. *N Engl J Med* 1999; 341: 476–484
- 870 Meert AP, Paesmans M, Berghmans T *et al.* Prophylactic cranial irradiation in small cell lung cancer: a systematic review of the literature with meta-analysis. *BMC Cancer* 2001; 1: 5
- 871 Le Pechoux C, Dunant A, Senan S *et al.* Standard-dose versus higher-dose prophylactic cranial irradiation (PCI) in patients with limited-stage small-cell lung cancer in complete remission after chemotherapy and thoracic radiotherapy (PCI 99–01, EORTC 22003–08004, RTOG 0212, and IFCT 99–01): a randomised clinical trial. *Lancet Oncol* 2009; 10: 467–474
- 872 Eberhardt W, Stamatis G, Stuschke M *et al.* Prognostically orientated multimodality treatment including surgery for selected patients of small-cell lung cancer patients stages IB to IIIB: long-term results of a phase II trial. *Br J Cancer* 1999; 81: 1206–1212
- 873 Klasa RJ, Murray N, Coldman AJ. Dose-intensity meta-analysis of chemotherapy regimens in small-cell carcinoma of the lung. *J Clin Oncol* 1991; 9: 499–508
- 874 Souhami L, Rudd R, Ruiz de Elvira MC *et al.* Randomized trial comparing weekly versus 3-week chemotherapy in small cell lung cancer: a Cancer Research Campaign trial. *J Clin Oncol* 1994; 12: 77–80
- 875 Crawford J, Ozer H, Stoller R *et al.* Reduction by granulocyte colony-stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1991; 325: 164–170
- 876 Trillet-Lenoir V, Green J, Manegold C *et al.* Recombinant granulocyte colony stimulating factor reduces the infectious complications of cytotoxic chemotherapy. *Eur J Cancer* 1993; 29: 319–324
- 877 Bunn PA, Jr., Crowley J, Kelly K *et al.* Chemoradiotherapy with or without granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in the treatment of limited-stage small-cell lung cancer: a prospective phase III randomized study of the Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1632–1641
- 878 Stewart WP, von Pawel J, Gatzemeier U *et al.* Effects of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and dose intensification of V-ICE chemotherapy in small-cell lung cancer: a prospective randomized study of 300 patients. *J Clin Oncol* 1998; 16: 642–650
- 879 Thatcher N, Girling DJ, Hopwood P *et al.* Improving survival without reducing quality of life in small-cell lung cancer patients by increasing the dose-intensity of chemotherapy with granulocyte colony-stimulating factor support: results of a British Medical Research Council Multicenter Randomized Trial. Medical Research Council Lung Cancer Working Party. *J Clin Oncol* 2000; 18: 395–404
- 880 Wolf M, Hans K, Drings P *et al.* Treatment intensification with GM-CSF in patients with non-metastatic small cell lung cancer (NM-SCLC). Results of a multicenter trial including 330 patients. *Am Soc Clin Oncol* 1996; 15: abs 716
- 881 Ardizzoni A, Tjan-Heijnen VC, Postmus PE *et al.* Standard versus intensified chemotherapy with granulocyte colony-stimulating factor support in small-cell lung cancer: a prospective European Organization for Research and Treatment of Cancer-Lung Cancer Group Phase III Trial-08923. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3947–3955
- 882 Tjan-Heijnen VC, Postmus PE, Ardizzoni A *et al.* Reduction of chemotherapy-induced febrile leucopenia by prophylactic use of ciprofloxacin and roxithromycin in small-cell lung cancer patients: an EORTC double-blind placebo-controlled phase III study. *Ann Oncol* 2001; 12: 1359–1368
- 883 Tjan-Heijnen VC, Caleo S, Postmus PE *et al.* Economic evaluation of antibiotic prophylaxis in small-cell lung cancer patients receiving chemotherapy: an EORTC double-blind placebo-controlled phase III study (08923). *Ann Oncol* 2003; 14: 248–257
- 884 Woll PJ, Thatcher N, Lomax L *et al.* Use of hematopoietic progenitors in whole blood to support dose-dense chemotherapy: a randomized phase II trial in small-cell lung cancer patients. *J Clin Oncol* 2001; 19: 712–719
- 885 Lorigan P, Woll PJ, O'Brien ME *et al.* Randomized phase III trial of dose-dense chemotherapy supported by whole-blood hematopoietic progenitors in better-prognosis small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 666–674
- 886 Arriagada R, Le CT, Pignon JP *et al.* Initial chemotherapeutic doses and survival in patients with limited small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1993; 329: 1848–1852
- 887 Le Chevalier T, Alain R, Jean Pierre P *et al.* Is there an optimal dose for frontline chemotherapy (CT) in limited small cell lung cancer

- (SCLC)? Results of a randomized trial in 295 patients from the French Cancer Centers Group. ASCO 2002; 21: abs. 1172
- 888 *Humblet Y, Symann M, Bosly A et al.* Late intensification chemotherapy with autologous bone marrow transplantation in selected small-cell carcinoma of the lung: a randomized study. *J Clin Oncol* 1987; 5: 1864–1873
- 889 *Elias A, Ibrahim J, Skarin AT et al.* Dose-intensive therapy for limited-stage small-cell lung cancer: long-term outcome. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1175
- 890 *Fetscher S, Brugger W, Engelhardt R et al.* Dose-intense therapy with etoposide, ifosfamide, cisplatin, and epirubicin (VIP-E) in 100 consecutive patients with limited- and extensive-disease small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 1997; 8: 49–56
- 891 *Seifart U, Schroeder K, Hans K et al.* Tandem High Dose Chemotherapy (THD) in Patients (Pts) with Small Cell Lung Cancer (SCLC). Proc ASCO 2000; 19: abs. 2159
- 892 *Kiura K, Ueoka H, Tabata M et al.* Phase I study of high-dose ifosfamide carboplatin and etoposide with autologous peripheral blood stem cell transplantation for small-cell lung cancer. ASCO 2003; 22: abs. 2540
- 893 *Leyvraz S, Perey L, Rosti G et al.* Multiple courses of high-dose ifosfamide, carboplatin, and etoposide with peripheral-blood progenitor cells and filgrastim for small-cell lung cancer: A feasibility study by the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3531–3539
- 894 *Leyvraz S, Pampallona S, Martinelli G et al.* A threefold dose intensity treatment with ifosfamide, carboplatin, and etoposide for patients with small cell lung cancer: a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 533–541
- 895 *Agra Y, Pelayo M, Sacristan M et al.* Chemotherapy versus best supportive care for extensive small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD00199
- 896 *Roth BJ, Johnson DH, Einhorn LH et al.* Randomized study of cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine versus etoposide and cisplatin versus alternation of these two regimens in extensive small-cell lung cancer: a phase III trial of the Southeastern Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1992; 10: 282–291
- 897 *Postmus PE, Splinter TA, Palmem FM et al.* Comparison of two carboplatin-containing regimens with standard chemotherapy for small cell lung cancer in a randomised phase II study. The EORTC Lung Cancer Cooperative group. *Eur J Cancer* 1992; 28: 96–100
- 898 *Urban T, Chastang C, Lebas FX et al.* The addition of cisplatin to cyclophosphamide-doxorubicin-etoposide combination chemotherapy in the treatment of patients with small cell lung carcinoma: A randomized study of 457 patients. „Petites Cellules“ Group. *Cancer* 1999; 86: 2238–2245
- 899 *Veronesi A, Cartei G, Crivellari D et al.* Cisplatin and etoposide versus cyclophosphamide, epirubicin and vincristine in small cell lung cancer: a randomised study. *Eur J Cancer* 1994; 30: 1474–1478
- 900 *Niell HB, Herndon JE, Miller AA et al.* Randomized phase III intergroup trial of etoposide and cisplatin with or without paclitaxel and granulocyte colony-stimulating factor in patients with extensive-stage small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B Trial 9732. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3752–3759
- 901 *Reck M, von Pawel J, Macha HN et al.* Randomized phase III trial of paclitaxel, etoposide, and carboplatin versus carboplatin, etoposide, and vincristine in patients with small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1118–1127
- 902 *Baka S, Mullanitha L, Ashcroft Set al.* Randomized phase III study of carboplatin and paclitaxel versus vincristine, doxorubicin and cyclophosphamide chemotherapy in intermediate and poor prognosis small cell lung cancer. ASCO 2006; 25: abs. 7059
- 903 *Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M et al.* Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346: 85–91
- 904 *Hermes AB, Bergman B, Bremnes R et al.* A randomized phase III trial of irinotecan plus carboplatin versus etoposide plus carboplatin in patients with small cell lung cancer, extensive disease (SCLC-ED): IRIS-Study (abs 7523). ASCO 2007; 26: abs. 7523
- 905 *Hanna N, Bunn PA Jr., Langer C et al.* Randomized phase III trial comparing irinotecan/cisplatin with etoposide/cisplatin in patients with previously untreated extensive-stage disease small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2038–2043
- 906 *Natale RB, Lara PN, Chansky K et al.* A randomized phase III trial comparing irinotecan/cisplatin (IP) with etoposide/cisplatin (EP) in patients (pts) with previously untreated extensive stage small cell lung cancer. ASCO 2008; 27: abs. 7512
- 907 *Eckardt JR, von Pawel J, Papai Z et al.* Open-label, multicenter, randomized, phase III study comparing oral topotecan/cisplatin versus etoposide/cisplatin as treatment for chemotherapy-naive patients with extensive-disease small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2044–2051
- 908 *Heigener DF, Freitag L, Eschbach C et al.* Topotecan/cisplatin (TP) compared to cisplatin/etoposide (PE) for patients with extensive disease-small cell lung cancer (ED-SCLC): Final results of a randomized phase III trial. ASCO 2008; 27: abs. 7513
- 909 *Steele JP.* Gemcitabine/carboplatin versus cisplatin/etoposide for patients with poor-prognosis small cell lung cancer: a phase III randomized trial with quality-of-life evaluation. *Semin Oncol* 2001; 28: 15–18
- 910 *de Marinis F, Nelli F, Lombardo M et al.* A multicenter, randomized, Phase II study of cisplatin, etoposide, and gemcitabine or cisplatin plus gemcitabine as first-line treatment in patients with poor-prognosis small cell lung carcinoma. *Cancer* 2005; 103: 772–779
- 911 *James LE, Rudd R, Gower NH et al.* A phase III randomised comparison of gemcitabine/carboplatin (GC) with cisplatin/etoposide (PE) in patients with poor prognosis small cell lung cancer (SCLC). ASCO 2002; 21: abs. 1170
- 912 *Hirsch FR, Hansen HH, Hansen M et al.* The superiority of combination chemotherapy including etoposide based on in vivo cell cycle analysis in the treatment of extensive small-cell lung cancer: a randomized trial of 288 consecutive patients. *J Clin Oncol* 1987; 5: 585–591
- 913 *Hong WK, Nicaise C, Lawson R et al.* Etoposide combined with cyclophosphamide plus vincristine compared with doxorubicin plus cyclophosphamide plus vincristine and with high-dose cyclophosphamide plus vincristine in the treatment of small-cell carcinoma of the lung: a randomized trial of the Bristol Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1989; 7: 450–456
- 914 *Jackson DV Jr., Case LD, Zekan PJ et al.* Improvement of long-term survival in extensive small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1988; 6: 1161–1169
- 915 *Loehrer PJ Sr., Ansari R, Goin R et al.* Cisplatin plus etoposide with and without ifosfamide in extensive small-cell lung cancer: a Hoosier Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2594–2599
- 916 *Pujol JL, Daures JP, Riviere A et al.* Etoposide plus cisplatin with or without the combination of 4-epidoxorubicin plus cyclophosphamide in treatment of extensive small-cell lung cancer: a French Federation of Cancer Institutes multicenter phase III randomized study. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 300–308
- 917 *Johnson DH, Einhorn LH, Birch R et al.* A randomized comparison of high-dose versus conventional-dose cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for extensive-stage small-cell lung cancer: a phase III trial of the Southeastern Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1987; 5: 1731–1738
- 918 *Ihde DC, Mulshine JL, Kramer BS et al.* Prospective randomized comparison of high-dose and standard-dose etoposide and cisplatin chemotherapy in patients with extensive-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2022–2034
- 919 *Pujol JL, Douillard JY, Riviere A et al.* Dose-intensity of a four-drug chemotherapy regimen with or without recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in extensive-stage small-cell lung cancer: a multicenter randomized phase III study. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2082–2089
- 920 *Fetscher S, Brugger W, Engelhardt R et al.* Standard- and high-dose etoposide, ifosfamide, carboplatin, and epirubicin in 100 patients with small-cell lung cancer: a mature follow-up report. *Ann Oncol* 1999; 10: 561–567
- 921 *Sculier JP, Paesmans M, Bureau G et al.* Multiple-drug weekly chemotherapy versus standard combination regimen in small-cell lung cancer: a phase III randomized study conducted by the European Lung Cancer Working Party. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1858–1865
- 922 *Murray N, Shah A, Osoba D et al.* Intensive weekly chemotherapy for the treatment of extensive-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1991; 9: 1632–1638
- 923 *Murray N, Livingston RB, Shepherd FA et al.* Randomized study of CODE versus alternating CAV/EP for extensive-stage small-cell lung cancer: an Intergroup Study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group and the Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2300–2308

- 924 *Furuse K, Fukuoka M, Nishiwaki Y et al.* Phase III study of intensive weekly chemotherapy with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor versus standard chemotherapy in extensive-disease small-cell lung cancer. The Japan Clinical Oncology Group. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2126–2132
- 925 *Sculier JP, Paesmans M, Lecomte J et al.* A three-arm phase III randomized trial assessing, in patients with extensive-disease small-cell lung cancer, accelerated chemotherapy with support of haematological growth factor or oral antibiotics. *Br J Cancer* 2001; 85: 1444–1451
- 926 *Miller AA, Herndon JE, Hollis DR et al.* Schedule dependency of 21-day oral versus 3-day intravenous etoposide in combination with intravenous cisplatin in extensive-stage small-cell lung cancer: a randomized phase III study of the Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1871–1879
- 927 *Girling DJ.* Comparison of oral etoposide and standard intravenous multidrug chemotherapy for small-cell lung cancer: a stopped multicentre randomised trial. Medical Research Council Lung Cancer Working Party (Comment see Aapro, M.S, *Lancet*, Vol. 348, p. 559). *Lancet* 1996; 348: 563–566
- 928 *Souhami RL, Spiro SG, Rudd RM et al.* Five-day oral etoposide treatment for advanced small-cell lung cancer: randomized comparison with intravenous chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 577–580
- 929 *White SC, Anderson H, Jayson GC et al.* Randomised phase II study of cisplatin-etoposide versus infusional carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer and mesothelioma. *Ann Oncol* 2000; 11: 201–206
- 930 *Gatzemeier U, Pawel JV, Laumen R et al.* Etoposide/vincristine-based chemotherapy with or without carboplatin in extensive-stage small cell lung cancer: a prospective randomized phase III trial. *Semin Oncol* 1994; 21: 31–35
- 931 *Wolf M, Pritsch M, Drings P et al.* Standard vs palliative chemotherapy in metastatic small cell lung cancer. An analysis of treatment efficacy and quality of life. *Lung Cancer* 1994; 1 (Suppl. 1): 92
- 932 *Lung Cancer Working Party.* Randomised trial of four-drug vs less intensive two-drug chemotherapy in the palliative treatment of patients with small-cell lung cancer (SCLC) and poor prognosis. Medical Research Council Lung Cancer Working Party. *Br J Cancer* 1996; 73: 406–413
- 933 *Sculier JP, Klastersky J, Libert P et al.* A randomized study comparing etoposide and vindesine with or without cisplatin as induction therapy for small cell lung cancer. EORTC Lung Cancer Working Party. *Ann Oncol* 1990; 1: 128–133
- 934 *Jeremic B, Shibamoto Y, Nikolic N et al.* Role of radiation therapy in the combined-modality treatment of patients with extensive disease small-cell lung cancer: A randomized study. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2092–2099
- 935 *Kristensen CA, Kristjansen PE, Hansen HH.* Systemic chemotherapy of brain metastases from small-cell lung cancer: a review. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1498–1502
- 936 *Seute T, Leffers P, Wilmink JT et al.* Response of asymptomatic brain metastases from small-cell lung cancer to systemic first-line chemotherapy. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2079–2083
- 937 *Postmus PE, Haaxma-Reiche H, Smit EF et al.* Treatment of brain metastases of small-cell lung cancer: comparing teniposide and teniposide with whole-brain radiotherapy—a phase III study of the European Organization for the Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3400–3408
- 938 *Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G et al.* Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 664–672
- 939 *Slotman BJ, Mauer ME, Bottomley A et al.* Prophylactic cranial irradiation in extensive disease small-cell lung cancer: short-term health-related quality of life and patient reported symptoms: results of an international Phase III randomized controlled trial by the EORTC Radiation Oncology and Lung Cancer Groups. *J Clin Oncol* 2009; 27: 78–84
- 940 *Neubauer M, Schwartz J, Caracandas J et al.* Results of a phase II study of weekly paclitaxel plus carboplatin in patients with extensive small-cell lung cancer with Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status of 2, or age > or = 70 years. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1872–1877
- 941 *Ardizzoni A, Favaretto A, Boni L et al.* Platinum-etoposide chemotherapy in elderly patients with small-cell lung cancer: results of a randomized multicenter phase II study assessing attenuated-dose or full-dose with lenograstim prophylaxis – a Forza Operativa Nazionale Italiana Carcinoma Polmonare and Gruppo Studio Tumori Polmonari Veneto (FONICAP-GSTPV) study (Comment to Ardizzoni A, *J Clin Oncol* 20 (19): 3947–3955). *J Clin Oncol* 2005; 23: 569–575
- 942 *Okamoto H, Watanabe K, Kunikane H et al.* Randomized phase III trial of carboplatin(C) plus etoposide (E) vs. split doses of cisplatin (P) plus etoposide (E) in elderly or poor-risk patients with extensive disease small cell lung cancer (ED-SCLC): JCOG9702. *Br J Cancer* 2007; 97: 162–169
- 943 *Schild SE, Stella PJ, Brooks BJ et al.* Results of combined-modality therapy for limited-stage small cell lung carcinoma in the elderly. *Cancer* 2005; 103: 2349–2354
- 944 *Cullen M, Morgan D, Gregory W et al.* Maintenance chemotherapy for anaplastic small cell carcinoma of the bronchus: a randomised, controlled trial. *Cancer Chemother Pharmacol* 1986; 17: 157–160
- 945 *Lebeau B, Chastang C, Allard P et al.* Six vs. twelve cycles for complete responders to chemotherapy in small cell lung cancer: definitive results of a randomized clinical trial. The „Petites Cellules“ Group. *Eur Respir J* 1992; 5: 286–290
- 946 *Giaccone G, Dalesio O, McVie GJ et al.* Maintenance chemotherapy in small-cell lung cancer: long-term results of a randomized trial. European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1230–1240
- 947 *Sculier JP, Paesmans M, Bureau G et al.* Randomized trial comparing induction chemotherapy versus induction chemotherapy followed by maintenance chemotherapy in small-cell lung cancer. European Lung Cancer Working Party. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2337–2344
- 948 *Bleehen NM, Fayers PM, Girling DJ et al.* Controlled trial of twelve versus six courses of chemotherapy in the treatment of small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 1989; 59: 584–590
- 949 *Schiller JH, Adak S, Cella D et al.* Topotecan versus observation after cisplatin plus etoposide in extensive-stage small-cell lung cancer: E7593 – a phase III trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2114–2122
- 950 *Bozcuk H, Artac M, Ozdogan M et al.* Does maintenance/consolidation chemotherapy have a role in the management of small cell lung cancer (SCLC)? A metaanalysis of the published controlled trials. *Cancer* 2005; 104: 2650–2657
- 951 *Mattson K, Niiranen A, Pyrhonen S et al.* Natural interferon alfa as maintenance therapy for small cell lung cancer. *Eur J Cancer* 1992; 28: 1387–1391
- 952 *Ruotsalainen TM, Halme M, Tamminen K et al.* Concomitant chemotherapy and IFN-alpha for small cell lung cancer: a randomized multicenter phase III study. *J Interferon Cytokine Res* 1999; 19: 253–259
- 953 *van Zandwijk N, Groen HJ, Postmus PE et al.* Role of recombinant interferon-gamma maintenance in responding patients with small cell lung cancer. A randomized phase III study of the EORTC Lung Cancer Cooperative Group (Comment see Prior, C, *Eur J Cancer* Vol. 34, p. 1638). *Eur J Cancer* 1997; 33: 1759–1766
- 954 *Maurer LH, Herndon JE, Hollis DR et al.* Randomized trial of chemotherapy and radiation therapy with or without warfarin for limited-stage small-cell lung cancer: a Cancer and Leukemia Group B study. *J Clin Oncol* 1997; 15: 3378–3387
- 955 *Chahinian AP, Propert KJ, Ware JH et al.* A randomized trial of anticoagulation with warfarin and of alternating chemotherapy in extensive small-cell lung cancer by the Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol* 1989; 7: 993–1002
- 956 *Altinbas M, Coskun HS, Er O et al.* A randomized clinical trial of combination chemotherapy with and without low-molecular-weight heparin in small cell lung cancer. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 1266–1271
- 957 *Lebeau B, Chastang C, Muir JF et al.* No effect of an antiaggregant treatment with aspirin in small cell lung cancer treated with CCAVP16 chemotherapy. Results from a randomized clinical trial of 303 patients. The „Petites Cellules“ Group. *Cancer* 1993; 71: 1741–1745
- 958 *McCracken JD, Chen T, White J et al.* Combination chemotherapy, radiotherapy, and BCG immunotherapy in limited small-cell carcinoma of the lung: a Southwest Oncology Group Study. *Cancer* 1982; 49: 2252–2258
- 959 *Jackson DV Jr, Paschal BR, Ferree C et al.* Combination chemotherapy-radiotherapy with and without the methanol-extraction residue of *Bacillus Calmette-Guerin* (MER) in small cell carcinoma of the lung:

- a prospective randomized trial of the Piedmont Oncology Association. *Cancer* 1982; 50: 48–52
- 960 Maurer LH, Pajak T, Eaton W *et al.* Combined modality therapy with radiotherapy, chemotherapy, and immunotherapy in limited small-cell carcinoma of the lung: a Phase III cancer and Leukemia Group B Study. *J Clin Oncol* 1985; 3: 969–976
- 961 Shepherd FA, Giaccone G, Seymour L *et al.* Prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of marimastat after response to first-line chemotherapy in patients with small-cell lung cancer: a trial of the National Cancer Institute of Canada-Clinical Trials Group and the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4434–4439
- 962 Giaccone G, Debruyne C, Felip E *et al.* Phase III study of adjuvant vaccination with Bec2/bacille Calmette-Guerin in responding patients with limited-disease small-cell lung cancer (European Organisation for Research and Treatment of Cancer 08971–08971B; Silva Study). *J Clin Oncol* 2005; 23: 6854–6864
- 963 Pujol JL, Breton JL, Gervais R *et al.* Phase III double-blind, placebo-controlled study of thalidomide in extensive-disease small-cell lung cancer after response to chemotherapy: an intergroup study FNCLCC cleo04 IFCT 00–01. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3945–3951
- 964 Lee SM, Woll P, James L *et al.* A phase III randomised double blind placebo controlled trial of etoposid/carboplatin with or without thalidomid in advanced small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007; 2: S306–S307
- 965 Ardizzoni A, Hansen H, Dombrowsky P *et al.* Topotecan, a new active drug in the second-line treatment of small-cell lung cancer: a phase II study in patients with refractory and sensitive disease. The European Organization for Research and Treatment of Cancer Early Clinical Studies Group and New Drug Development Office, and the Lung Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2090–2096
- 966 Kakolyris S, Mavroudis D, Tsavaris N *et al.* Paclitaxel in combination with carboplatin as salvage treatment in refractory small-cell lung cancer (SCLC): a multicenter phase II study. *Ann Oncol* 2001; 12: 193–197
- 967 Masuda N, Matsui K, Negoro S *et al.* Combination of irinotecan and etoposide for treatment of refractory or relapsed small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3329–3334
- 968 O'Brien ME, Ciuleanu TE, Tsekov H *et al.* Phase III trial comparing supportive care alone with supportive care with oral topotecan in patients with relapsed small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5441–5447
- 969 Groen HJ, Fokkema E, Biesma B *et al.* Paclitaxel and carboplatin in the treatment of small-cell lung cancer patients resistant to cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide: a non-cross-resistant schedule. *J Clin Oncol* 1999; 17: 927–932
- 970 Kosmas C, Tsavaris NB, Malamos NA *et al.* Phase II study of paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin as second-line treatment in relapsed small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 119–126
- 971 Naka N, Kawahara M, Okishio K *et al.* Phase II study of weekly irinotecan and carboplatin for refractory or relapsed small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2002; 37: 319–323
- 972 von Pawel J, Schiller JH, Shepherd FA *et al.* Topotecan versus cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 658–667
- 973 von Pawel J, Gatzemeier U, Pujol JL *et al.* Phase II comparator study of oral versus intravenous topotecan in patients with chemosensitive small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1743–1749
- 974 Eckardt JR, von Pawel J, Pujol JL *et al.* Phase III study of oral compared with intravenous topotecan as second-line therapy in small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2086–2092
- 975 Evans WK, Osoba D, Feld R *et al.* Etoposide (VP-16) and cisplatin: an effective treatment for relapse in small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1985; 3: 65–71
- 976 Sundstrom S, Bremnes RM, Kaasa S *et al.* Second-line chemotherapy in recurrent small cell lung cancer. Results from a crossover schedule after primary treatment with cisplatin and etoposide (EP-regimen) or cyclophosphamide, epirubicin, and vincristin (CEV-regimen). *Lung Cancer* 2005; 48: 251–261
- 977 Goto K, Sekine I, Nishiwaki Y *et al.* Multi-institutional phase II trial of irinotecan, cisplatin, and etoposide for sensitive relapsed small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 2004; 91: 659–665
- 978 Inoue A, Sugawara S, Yamazaki K *et al.* Randomized phase II trial comparing amrubicin with topotecan in patients with previously treated small-cell lung cancer: North Japan Lung Cancer Study Group Trial 0402. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5401–5406
- 979 Giaccone G, Ferrati P, Donadio M *et al.* Reinduction chemotherapy in small cell lung cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1987; 23: 1697–1699
- 980 McClay EF, Bogart J, Herndon JE *et al.* A phase III trial evaluating the combination of cisplatin, etoposide, and radiation therapy with or without tamoxifen in patients with limited-stage small cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B Study (9235). *Am J Clin Oncol* 2005; 28: 81–90
- 981 Rowland KM, Loprinzi CL, Shaw EG *et al.* Randomized double-blind placebo-controlled trial of cisplatin and etoposide plus megestrol acetate/placebo in extensive-stage small-cell lung cancer: a North Central Cancer Treatment Group study. *J Clin Oncol* 1996; 14: 135–141
- 982 Wood L, Palmer M, Hewitt J *et al.* Results of a phase III, double-blind, placebo-controlled trial of megestrol acetate modulation of P-glycoprotein-mediated drug resistance in the first-line management of small-cell lung carcinoma. *Br J Cancer* 1998; 77: 627–631
- 983 Milroy R. A randomised clinical study of verapamil in addition to combination chemotherapy in small cell lung cancer. West of Scotland Lung Cancer Research Group, and the Aberdeen Oncology Group. *Br J Cancer* 1993; 68: 813–818
- 984 Rohr UP, Rehfeld N, Pflugfelder L. Expression of the tyrosine kinase c-kit is an independent prognostic factor in patients with small cell lung cancer. *Int J Cancer* 2004; 111: 259–263
- 985 Johnson BE, Fischer T, Fischer B *et al.* Phase II study of imatinib in patients with small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 5880–5887
- 986 Krug LM, Crapanzano JP, Azzoli CG *et al.* Imatinib mesylate lacks activity in small cell lung carcinoma expressing c-kit protein: a phase II clinical trial. *Cancer* 2005; 103: 2128–2131
- 987 Dy GK, Miller AA, Mandrekar SJ *et al.* A phase II trial of imatinib (ST1571) in patients with c-kit expressing relapsed small-cell lung cancer: a CALGB and NCCTG study. *Ann Oncol* 2005; 16: 1811–1816
- 988 Thompson DS, Hainsworth JD, Spiegel DR. Irinotecan (I), carboplatin (C), and imatinib (IM) in the first-line treatment of extensive-stage small cell lung cancer (SCLC): a phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. *ASCO* 2005; 24: abs. 7049
- 989 Arnold AM, Smylie M, Ding K *et al.* Randomized phase II study of maintenance vandetanib (ZD6474) in small cell lung cancer (SCLC) patients who have a complete or partial response to induction therapy: NCIC CTG BR.20. *ASCO* 2007; 26: abs7522
- 990 Sandler A, Szwaric S, Dowlati A *et al.* A phase II study of cisplatin (P) plus etoposide (E) plus bevacizumab (B) for previously untreated extensive stage small cell lung cancer (SCLC) (E3501): A trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *ASCO* 2007; 26: abs7564
- 991 Ready N, Dudek AZ, Wang XF *et al.* CALGB 30306: A phase II study of cisplatin (C), irinotecan (I) and bevacizumab (B) for untreated extensive stage small cell lung cancer (ES-SCLC). *ASCO* 2007; 26: abs. 7563
- 992 Rudin CM, Kozloff M, Hoffman PC *et al.* Phase I study of G3139, a bcl-2 antisense oligonucleotide, combined with carboplatin and etoposide in patients with small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1110–1117
- 993 Rudin CM, Salgia R, Wang X *et al.* Randomized Phase II Study of Carboplatin and Etoposide With or Without the bcl-2 Antisense Oligonucleotide Oblimersen for Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer: CALGB 30103. *J Clin Oncol* 2008; 28: 870–876
- 994 Heymach JV, Johnson DH, Khuri FR *et al.* Phase II study of the farnesyl transferase inhibitor R115777 in patients with sensitive relapse small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2004; 15: 1187–1193
- 995 Diacon AH, Wyser C, Bolliger CT *et al.* Prospective randomized comparison of thoracoscopic talc poudrage under local anesthesia versus bleomycin instillation for pleurodesis in malignant pleural effusions. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1445–1449
- 996 Dresler CM, Olak J, Herndon JE *et al.* Phase III intergroup study of talc poudrage vs talc slurry sclerolysis for malignant pleural effusion. *Chest* 2005; 127: 909–915
- 997 Shaw P, Agarwal R. Pleurodesis for malignant pleural effusion. *Cochrane-database-of-systematic-reviews* 2004; (1):
- 998 Shaw P, Agarwal R. Pleurodesis for malignant pleural effusion. *Cochrane-database-of-systematic-reviews* 2004; (1):
- 999 Yim AP, Chan AT, Lee TW *et al.* Thoracoscopic talc insufflation versus talc slurry for symptomatic malignant pleural effusion. *Ann Thorac Surg* 1996; 62: 1655–1658

- 1000 *Maskel N, Lee Y, Gleeson FV et al.* Randomized trials describing lung inflammation after pleurodesis with talc of varying particle size. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 377–382
- 1001 *Janssen JP, Collier G, Astoul P et al.* Safety of pleurodesis with talc poudrage in malignant pleural effusion: a prospective cohort study. *Lancet* 2007; 369: 1535–1539
- 1002 *Cardillo G, Facciolo F, Carbone L et al.* Long-term follow-up of video-assisted talc pleurodesis in malignant recurrent pleural effusions. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 21: 302–305
- 1003 *de Campos JR, Vargas FS, de Campos Werebe E et al.* Thoracoscopy talc poudrage: a 15-year experience. *Chest* 2001; 119: 801–806
- 1004 *Kolschmann S, Ballin A, Gillissen A.* Clinical efficacy and safety of thoracoscopic talc pleurodesis in malignant pleural effusions. *Chest* 2005; 128: 1431–1435
- 1005 *Tan C, Sedrakyan A, Browne J et al.* The evidence on the effectiveness of management for malignant pleural effusion: a systematic review. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 29: 829–838
- 1006 *Viallat JR, Rey F, Astoul P et al.* Thoracoscopic talc poudrage pleurodesis for malignant effusions. A review of 360 cases. *Chest* 1996; 110: 1387–1393
- 1007 *Sorensen PG, Svendsen TL, Enk B.* Treatment of malignant pleural effusion with drainage, with and without instillation of talc. *Eur J Respir Dis* 1984; 65: 131–135
- 1008 *Ukale V, Agrenius V, Hillerdal G et al.* Pleurodesis in recurrent pleural effusions: a randomized comparison of a classical and a currently popular drug. *Lung Cancer* 2004; 43: 323–328
- 1009 *Walker-Renard PB, Vaughan LM, Sahn SA.* Chemical pleurodesis for malignant pleural effusions. *Ann Intern Med* 1994; 120: 56–64
- 1010 *Mager HJ, Maesen B, Verzijlbergen F et al.* Distribution of talc suspension during treatment of malignant pleural effusion with talc pleurodesis. *Lung Cancer* 2002; 36: 77–81
- 1011 *Genc O, Petrou M, Ladas G et al.* The long-term morbidity of pleuroperitoneal shunts in the management of recurrent malignant effusions. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000; 18: 143–146
- 1012 *Musani AI, Haas AR, Seijo L et al.* Outpatient management of malignant pleural effusions with small-bore, tunneled pleural catheters. *Respiration* 2004; 71: 559–566
- 1013 *Ohm C, Park D, Vogen M et al.* Use of an indwelling pleural catheter compared with thoracoscopic talc pleurodesis in the management of malignant pleural effusions. *Am Surg* 2003; 69: 198–202
- 1014 *Herth F, Ernst A, Becker HD.* Long-term outcome and lung cancer incidence in patients with hemoptysis of unknown origin. *Chest* 2001; 120: 1592–1594
- 1015 *Fidan A, Ozdogan S, Oruc O et al.* Hemoptysis: a retrospective analysis of 108 cases. *Respir Med* 2002; 96: 677–680
- 1016 *Hirshberg B, Biran I, Glazer M et al.* Hemoptysis: etiology, evaluation, and outcome in a tertiary referral hospital. *Chest* 1997; 112: 440–444
- 1017 *Conlan AA, Hurwitz SS, Krige L et al.* Massive hemoptysis. Review of 123 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983; 85: 120–124
- 1018 *Tsoumakidou M, Chrysofakis G, Tsiligianni I et al.* A prospective analysis of 184 hemoptysis cases – diagnostic impact of chest x-ray, computed tomography, bronchoscopy. *Respiration* 2006; 73: 808–814
- 1019 *Freitag L, Tekolf E, Stamatis G et al.* Three years experience with a new balloon catheter for the management of haemoptysis. *Eur Respir J* 1994; 7: 2033–2037
- 1020 *Kato A, Kudo S, Matsumoto K et al.* Bronchial artery embolization for hemoptysis due to benign diseases: immediate and long-term results. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2000; 23: 351–357
- 1021 *Mal H, Rullom I, Mellot F et al.* Immediate and long-term results of bronchial artery embolization for life-threatening hemoptysis. *Chest* 1999; 115: 996–1001
- 1022 *Schmidt B, Liebers U, Kröncke T et al.* Bronchial artery embolisation using platinum coils in 52 patients with severe pulmonary hemorrhage. *Dtsch Med Wochenschr* 2005; 130: 440–443
- 1023 *Swanson KL, Johnson CM, Prakas UB et al.* Bronchial artery embolization: experience with 54 patients. *Chest* 2002; 121: 789–795
- 1024 *Witt C, Schmidt B, Geisler A et al.* Value of bronchial artery embolisation with platinum coils in tumorous pulmonary bleeding. *Eur J Cancer* 2000; 36: 1949–1954
- 1025 *Yoon W, Kim JK, Kim YH et al.* Bronchial and nonbronchial systemic artery embolization for life-threatening hemoptysis: a comprehensive review. *Radiographics* 2002; 22: 1395–1409
- 1026 *Hetzel MR, Nixon C, Edmondstone WM et al.* Laser therapy in 100 tracheobronchial tumours. *Thorax* 1985; 40: 341–345
- 1027 *Morice RC, Ece T, Ece F et al.* Endobronchial argon plasma coagulation for treatment of hemoptysis and neoplastic airway obstruction. *Chest* 2001; 119: 781–787
- 1028 *Ahmenn FR.* A reassessment of the clinical implications of the superior vena caval syndrome. *J Clin Oncol* 1984; 2: 961–969
- 1029 *Varricchio C.* Clinical management of superior vena cava syndrome. *Heart Lung* 1985; 14: 411–416
- 1030 *Garcia MR, Bertoni H, Pallota G et al.* Use of self-expanding vascular endoprostheses in superior vena cava syndrome. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003; 24: 208–211
- 1031 *Hennequin LM, Fade O, Fays JG et al.* Superior vena cava stent placement: results with the Wallstent endoprosthesis. *Radiology* 1995; 196: 353–361
- 1032 *Stock KW, Jacob AL, Proske M et al.* Treatment of malignant obstruction of the superior vena cava with the self-expanding Wallstent. *Thorax* 1995; 50: 1151–1156
- 1033 *Wilhelm K, Schild H, Tector J et al.* Stentimplantation zur palliativen Therapie der oberen Einflusstauung bei Bronchialkarzinomen. *Dtsch Med Wochenschr* 1995; 120: 1419–1425
- 1034 *Rowell NP, Gleeson FV.* Steroids, radiotherapy, chemotherapy and stents for superior vena caval obstruction in carcinoma of the bronchus. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; CD001316:
- 1035 *Ostler PJ, Clarke DP, Watkinson AF et al.* Superior vena cava obstruction: a modern management strategy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1997; 9: 83–89
- 1036 *Mason BA.* Axillary-subclavian vein occlusion in patients with lung neoplasms. *Cancer* 1981; 48: 1886–1889
- 1037 *Bolliger CT, Sutedja TG, Strausz J et al.* Therapeutic bronchoscopy with immediate effect: laser, electrocautery, argon plasma coagulation and stents. *Eur Respir J* 2006; 27: 1258–1271
- 1038 *Carlin BW, Harrell JH, Moser KM.* The treatment of endobronchial stenosis using balloon catheter dilatation. *Chest* 1988; 93: 1148–1151
- 1039 *Mathisen DJ, Grillo HC.* Endoscopic relief of malignant airway obstruction. *Ann Thorac Surg* 1989; 48: 469–473
- 1040 *Hautmann H, Gamarra F, Pfeifer KJ et al.* Fiberoptic bronchoscopic balloon dilatation in malignant tracheobronchial disease: indications and results. *Chest* 2001; 120: 43–49
- 1041 *Dumon JF, Shapshay S, Bourcereau J et al.* Principles for safety in application of neodymium-YAG laser in bronchology. *Chest* 1984; 86: 163–168
- 1042 *Cavaliere S, Venuta F, Foccoli P et al.* Endoscopic treatment of malignant airway obstructions in 2,008 patients. *Chest* 1996; 110: 1536–1542
- 1043 *Macha HN, Becker KO, Kemmer HP.* Pattern of failure and survival in endobronchial laser resection. A matched pair study. *Chest* 1994; 105: 1668–1672
- 1044 *Fujisawa T, Yamaguchi Y, Baba M et al.* Endoscopic Nd:YAG laser surgery on malignant and benign lesions of the trachea and carina. *Jpn J Surg* 1990; 20: 650–659
- 1045 *George PJ, Clarke G, Tolfree S et al.* Changes in regional ventilation and perfusion of the lung after endoscopic laser treatment. *Thorax* 1990; 45: 248–253
- 1046 *Casey KR, Fairfax WR, Smith SJ et al.* Intratracheal fire ignited by the Nd-YAG laser during treatment of tracheal stenosis. *Chest* 1983; 84: 295–296
- 1047 *Vanderschueren RG, Westermann CJ.* Complications of endobronchial neodymium-Yag (Nd:Yag) laser application. *Lung* 1990; 168 (Suppl.): 1089–1094
- 1048 *Freitag L, Chapman GA, Sielczak M et al.* Laser smoke effect on the bronchial system. *Lasers Surg Med* 1987; 7: 283–288
- 1049 *Chan AL, Tharratt RS, Siekin AD et al.* Nd:YAG laser bronchoscopy. Rigid or fiberoptic mode? *Chest* 1990; 98: 271–275
- 1050 *Desai SJ, Mehta AC, Van der Brug MS et al.* Survival experience following Nd:YAG laser photoresection for primary bronchogenic carcinoma. *Chest* 1988; 94: 939–944
- 1051 *Hetzel MR, Smith SG.* Endoscopic palliation of tracheobronchial malignancies. *Thorax* 1991; 46: 325–333
- 1052 *Cavaliere S, Venuta F, Foccoli P et al.* Endoscopic treatment of malignant airway obstructions in 2,008 patients. *Chest* 1996; 110: 1536–1542

- 1053 *Personne C, Colchen A, Leroy M et al.* Indications and technique for endoscopic laser resections in bronchology. A critical analysis based upon 2,284 resections. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986; 91: 710–715
- 1054 *Ross DJ, Mohsenifar Z, Koerner SK.* Survival characteristics after neodymium: YAG laser photoresection in advanced stage lung cancer. *Chest* 1990; 98: 581–585
- 1055 *Gerasin VA, Shafirovsky BB.* Endobronchial electrocautery. *Chest* 1988; 93: 270–274
- 1056 *Sutedja TG, van Boxem T, Schramel FM et al.* Endobronchial electrocautery is an excellent alternative for Nd: YAG laser to treat airway tumors. *J Bronchol* 1997; 4: 101–105
- 1057 *Reichle G, Freitag L, Kullmann HJ et al.* Die Argon-Plasma-Koagulation in der Bronchologie: Eine neue Methode – alternativ oder komplementär? *Pneumologie* 2000; 54: 508–516
- 1058 *Boxem T, Muller M, Vennmans B et al.* Nd-YAG laser vs bronchoscopic electrocautery for palliation of symptomatic airway obstruction: a cost-effectiveness study. *Chest* 1999; 116: 1108–1112
- 1059 *Vonk-Noordegraaf A, Postmus PE, Sutedja TG.* Bronchoscopic treatment of patients with intraluminal microinvasive radiographically occult lung cancer not eligible for surgical resection: a follow-up study. *Lung Cancer* 2003; 39: 49–53
- 1060 *Reddy C, Majid A, Michaud G et al.* Gas embolism following bronchoscopic argon plasma coagulation: a case series. *Chest* 2008; 134: 1066–1069
- 1061 *Mathur PN, Wolf KM, Busk MF et al.* Fiberoptic bronchoscopic cryotherapy in the management of tracheobronchial obstruction. *Chest* 1996; 110: 718–723
- 1062 *Vergnon JM, Huber RM, Moghissi K.* Place of cryotherapy, brachytherapy and photodynamic therapy in therapeutic bronchoscopy of lung cancers. *Eur Respir J* 2006; 28: 200–218
- 1063 *Marasso A, Gallo E, Massaglia GM et al.* Cryosurgery in bronchoscopic treatment of tracheobronchial stenosis. Indications, limits, personal experience. *Chest* 1993; 103: 472–474
- 1064 *Maiwand MO.* The role of cryosurgery in palliation of tracheobronchial carcinoma. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 15: 764–768
- 1065 *Marasso A, Bernardi V, Gai R et al.* Radiofrequency resection of bronchial tumours in combination with cryotherapy: evaluation of a new technique. *Thorax* 1998; 53: 106–109
- 1066 *Vergnon JM, Schmitt T, Alamartine E et al.* Initial combined cryotherapy and irradiation for unresectable non-small cell lung cancer. Preliminary results. *Chest* 1992; 102: 1436–1440
- 1067 *Homasson JP, Pecking A, Roden S et al.* Tumor fixation of bleomycin labeled with 57 cobalt before and after cryotherapy of bronchial carcinoma. *Cryobiology* 1992; 29: 543–548
- 1068 *Deygas N, Froudarakis M, Ozenne G et al.* Cryotherapy in early superficial bronchogenic carcinoma. *Chest* 2001; 120: 26–31
- 1069 *Maziak DE, Markman BR, Mackay JA et al.* Photodynamic therapy in nonsmall cell lung cancer: a systematic review. *Ann Thorac Surg* 2004; 77: 1484–1491
- 1070 *Lam S, Muller NL, Miller RR et al.* Laser treatment of obstructive endobronchial tumors: factors which determine response. *Lasers Surg Med* 1987; 7: 29–35
- 1071 *Moghissi K, Dixon K.* Is bronchoscopic photodynamic therapy a therapeutic option in lung cancer? *Eur Respir J* 2003; 22: 535–541
- 1072 *Furukawa K, Kato H, Konaka C et al.* Locally recurrent central-type early stage lung cancer < 1.0 cm in diameter after complete remission by photodynamic therapy. *Chest* 2005; 128: 3269–3275
- 1073 *Miyazu Y, Miyazawa T, Kurimoto N. et al.* Endobronchial ultrasonography in the assessment of centrally located early-stage lung cancer before photodynamic therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 832–837
- 1074 *Diaz-Jimenez JP, Martinez-Ballarín JE, Llunell A et al.* Efficacy and safety of photodynamic therapy versus Nd-YAG laser resection in NSCLC with airway obstruction. *Eur Respir J* 1999; 14: 800–805
- 1075 *Furuse K, Fukuoka M, Kato H et al.* A prospective phase II study on photodynamic therapy with photofrin II for centrally located early-stage lung cancer. The Japan Lung Cancer Photodynamic Therapy Study Group. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1852–1857
- 1076 *Kato H.* Photodynamic therapy for lung cancer – a review of 19 years' experience. *J Photochem Photobiol B* 1998; 42: 96–99
- 1077 *Freitag L, Ernst A, Thomas M et al.* Sequential photodynamic therapy (PDT) and high dose brachytherapy for endobronchial tumour control in patients with limited bronchogenic carcinoma. *Thorax* 2004; 59: 790–793
- 1078 *Kato H, Konaka C, Ono J et al.* Preoperative laser photodynamic therapy in combination with operation in lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 90: 420–429
- 1079 *Freitag L, Korupp A, Itzigebl I et al.* Erfahrung mit laserinduzierter Fluoreszenz und photodynamischer Therapie im multimodalen Konzept bei operiertem, rezidivierendem Bronchialkarzinom. *Pneumologie* 1996; 50: 693–699
- 1080 *Mortman KD, Frankel KM.* Pulmonary resection after successful downstaging with photodynamic therapy. *Ann Thorac Surg* 2006; 82: 722–724
- 1081 *Allison R, Sibata C, Sarma K et al.* High-dose-rate brachytherapy in combination with stenting offers a rapid and statistically significant improvement in quality of life for patients with endobronchial recurrence. *Cancer J* 2004; 10: 368–373
- 1082 *Bolliger CT, Probst R, Tschopp K et al.* Silicone stents in the management of inoperable tracheobronchial stenoses. Indications and limitations. *Chest* 1993; 104: 1653–1659
- 1083 *Bolliger CT, Breitenbuecher A, Brutsche M et al.* Use of studded Polyflex stents in patients with neoplastic obstructions of the central airways. *Respiration* 2004; 71: 83–87
- 1084 *Davis N, Madden BP, Sheth A et al.* Airway management of patients with tracheobronchial stents. *Br J Anaesth* 2006; 96: 132–135
- 1085 *Dumon JF.* A dedicated tracheobronchial stent. *Chest* 1990; 97: 328–332
- 1086 *Hauck RW, Lembeck RM, Emslander HP et al.* Implantation of Accuflex and Strecker stents in malignant bronchial stenoses by flexible bronchoscopy. *Chest* 1997; 112: 134–144
- 1087 *Hautmann H, Bauer M, Pfeifer KJ et al.* Flexible bronchoscopy: a safe method for metal stent implantation in bronchial disease. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 398–401
- 1088 *Madden BP, Park JE, Sheth A.* Medium-term follow-up after deployment of ultraflex expandable metallic stents to manage endobronchial pathology. *Ann Thorac Surg* 2004; 78: 1898–1902
- 1089 *Miyazawa T, Yamakido M, Ikeda S et al.* Implantation of ultraflex nitinol stents in malignant tracheobronchial stenoses. *Chest* 2000; 118: 959–965
- 1090 *Miyazawa T, Miyazu Y, Iwamoto Y et al.* Stenting at the flow-limiting segment in tracheobronchial stenosis due to lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 1096–1102
- 1091 *Mohnke M, Freitag L, Greschuchna D.* Endobronchiale Prothesen; ein Erfahrungsbericht. *Pneumologie* 1992; 46: 148–152
- 1092 *Nakajima Y, Kurihara Y, Niimi H et al.* Efficacy and complications of the Gianturco-Z tracheobronchial stent for malignant airway stenosis. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1999; 22: 287–292
- 1093 *Nam DH, Shin JH, Song HY et al.* Malignant esophageal-tracheobronchial strictures: parallel placement of covered retrievable expandable nitinol stents. *Acta Radiol* 2006; 47: 3–9
- 1094 *Nomori H, Horio H, Suemasu K.* Bougienage and balloon dilation using a conventional tracheal tube for tracheobronchial stenosis before stent placement. *Surg Endosc* 2000; 14: 587–591
- 1095 *Nomori H, Horio H, Imazu Y et al.* Double stenting for esophageal and tracheobronchial stenoses. *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 1803–1807
- 1096 *Rieger J, Linsenmaier U, Hautmann H et al.* Interdisciplinary interventional therapy for tracheobronchial stenosis with modern metal net stents. *Rofo* 2002; 174: 1009–1014
- 1097 *Sawada S, Tanigawa N, Kobayashi M et al.* Malignant tracheobronchial obstructive lesions: treatment with Gianturco expandable metallic stents. *Radiology* 1993; 188: 205–208
- 1098 *Schmitz E, Hürter T, Bohndorf K et al.* Metallendoprothesen zur endoskopischen Therapie bei malignen Bronchialtumoren. *Dtsch Med Wochenschr* 1992; 117: 1663–1668
- 1099 *Shin JH, Kim SW, Shim TS et al.* Malignant tracheobronchial strictures: palliation with covered retrievable expandable nitinol stent. *J Vasc Interv Radiol* 2003; 14: 1525–1534
- 1100 *Shin JH, Song HY, Ko GY et al.* Esophagorespiratory fistula: long-term results of palliative treatment with covered expandable metallic stents in 61 patients. *Radiology* 2004; 232: 252–259
- 1101 *Shiraishi T, Kawahara K, Shirakusa T et al.* Stenting for airway obstruction in the carinal region. *Ann Thorac Surg* 1998; 66: 1925–1929
- 1102 *Stockton PA, Ledson MJ, Hind CR et al.* Bronchoscopic insertion of Gianturco stents for the palliation of malignant lung disease: 10 year experience. *Lung Cancer* 2003; 42: 113–117
- 1103 *Urschel JD.* Delayed massive hemoptysis after expandable bronchial stent placement. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 1999; 9: 155–158

- 1104 Vonk-Noordegraaf A, Postmus PE, Sutedja TG. Tracheobronchial stenting in the terminal care of cancer patients with central airways obstruction. *Chest* 2001; 120: 1811–1814
- 1105 Wassermann K, Eckel HE, Michel O et al. Emergency stenting of malignant obstruction of the upper airways: long-term follow-up with two types of silicone prostheses. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112: 859–866
- 1106 Wassermann K, Koch A, Muller-Ehmsen J et al. Clinical and laboratory evaluation of a new thin-walled self-expanding tracheobronchial silicone stent: progress and pitfalls. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 114: 527–534
- 1107 Wassermann K, Eckel HE, Michel O et al. Emergency stenting of malignant obstruction of the upper airways: long-term follow-up with two types of silicone prostheses. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1998; 107: 149–154
- 1108 Wilhelm K, Schild H, Duber C et al. Stent implantation as a palliative therapeutic measure in stenosing tumors of central airways. *Rofo* 1996; 164: 496–501
- 1109 Wilson GE, Walshaw MJ, Hind CR. Treatment of large airway obstruction in lung cancer using expandable metal stents inserted under direct vision via the fiberoptic bronchoscope. *Thorax* 1996; 51: 248–252
- 1110 Witt C, Dinges S, Schmidt B et al. Temporary tracheobronchial stenting in malignant stenoses. *Eur J Cancer* 1997; 33: 204–208
- 1111 Xu X, Tajima H, Ishioh M et al. Study on the treatment of tracheobronchial stenosis using expandable metallic stents. *J Nippon Med Sch* 2001; 68: 318–327
- 1112 Yamamoto R, Tada H, Kishi A et al. Double stent for malignant combined esophago-airway lesions. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 50: 1–5
- 1113 Chella A, Ambrogio MC, Ribecchini A et al. Combined Nd-YAG laser/HDR brachytherapy versus Nd-YAG laser only in malignant central airway involvement: a prospective randomized study. *Lung Cancer* 2000; 27: 169–175
- 1114 Stout R, Barber P, Burt P et al. Clinical and quality of life outcomes in the first United Kingdom randomized trial of endobronchial brachytherapy (intraluminal radiotherapy) vs. external beam radiotherapy in the palliative treatment of inoperable non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 2000; 56: 323–327
- 1115 Langendijk H, de Jong J, Tjwa M et al. External irradiation versus external irradiation plus endobronchial brachytherapy in inoperable non-small cell lung cancer: a prospective randomized study. *Radiother Oncol* 2001; 58: 257–268
- 1116 Huber RM, Fischer R, Hautmann H et al. Does additional brachytherapy improve the effect of external irradiation? A prospective, randomized study in central lung tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38: 533–540
- 1117 Ung YC, Yu E, Falkson C et al. The role of high-dose-rate brachytherapy in the palliation of symptoms in patients with non-small cell lung cancer. A systematic review. *Brachytherapy* 2006; 5: 189–202
- 1118 Macha HN, Bach P, Wahlers B et al. Überleben und Todesursachen nach palliativer endobronchialer Brachytherapie mit Iridium 192-High-dose bei rezidivierendem Bronchialkarzinom. *Pneumologie* 2005; 59: 12–17
- 1119 Nag S, Abitbol AA, Anderson LL et al. Consensus guidelines for high dose rate remote brachytherapy in cervical, endometrial, and endobronchial tumors. Clinical Research Committee, American Endocurietherapy Society. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27: 1241–1244
- 1120 Holland JC. History of psycho-oncology: overcoming attitudinal and conceptual barriers. *Psychosom Med* 2002; 64: 206–221
- 1121 Sellschopp A, Fegg M, Frick E et al. Manual Psychoonkologie. München: Zuckerschwerdt Verlag, 2002
- 1122 Weis J, Schumacher A, Blettner G et al. Psychoonkologie: Konzepte und Aufgaben einer jungen Fachdisziplin. *Onkologie* 2007; 13: 185–194
- 1123 Wickert M. Psychoonkologie. In: Bokemeyer C, ed. *Aktuelles zur Verbesserung der Lebensqualität*. Bremen: UNI-MED Verlag, 2007
- 1124 Koch U, Weis J. Krankheitsbewältigung bei Krebs und Möglichkeiten der Unterstützung. Der Förderschwerpunkt „Rehabilitation von Krebskranken“. Stuttgart: Schattauer, 1998
- 1125 NHMRC National Health and Medical Research Council. Psychosocial practice guidelines: information, support and counselling for women with breast cancer. Canberra, Australia: NHMRC, 1999
- 1126 NHMRC National Health and Medical Research Council. Clinical practice guidelines for the psychosocial care of adults with cancer. *Im Internet: <http://www.nhmrc.gov.au>*. Canberra, Australia: 2003
- 1127 Bernhard J, Ganz P. Psychosocial issues in lung cancer (part 1). *Chest* 1991; 99: 216–223
- 1128 Bernhard J, Ganz P. Psychosocial issues in lung cancer (part 2). *Chest* 1991; 99: 480–485
- 1129 Sarna L. Lung Cancer. In: Holland JC, ed. *Psycho-oncology*. Oxford: Oxford University Press, 1998
- 1130 McCorkle R, Quint-Benoliel J. Symptom distress, current concerns and mood disturbance after diagnosis of life-threatening disease. *Soc Sci Med* 1983; 17: 431–438
- 1131 Degner LF, Sloan JA. Symptom distress in newly diagnosed ambulatory cancer patients and as a predictor of survival in lung cancer. *J Pain Symptom Manage* 1995; 10: 423–431
- 1132 Montazeri A, Milroy R, Hole D et al. Anxiety and depression in patients with lung cancer before and after diagnosis: findings from a population in Glasgow Scotland. *J Epidemiol Commun Health* 1998; 52: 203–204
- 1133 Hopwood P, Stephens RJ. Depression in patients with lung cancer: prevalence and risk factors derived from quality-of-life data. *J Clin Oncol* 2000; 18: 893–903
- 1134 Zabora J, Brintzenhofe Szoc K, Curbow B et al. The prevalence of psychological distress by cancer site. *Psychooncology* 2001; 10: 19–28
- 1135 Walker MS, Zona DM, Fisher EB. Depressive symptoms after lung cancer surgery: Their relation to coping style and social support. *Psychooncology* 2006; 15: 684–693
- 1136 Skaug K, Eide GE, Gulsvik A. Prevalence and predictors of symptoms in the terminal stage of lung cancer: A community study. *Chest* 2007; 131: 389–394
- 1137 Oh S, Miyamoto H, Yamazaki A et al. Prospective analysis of depression and psychological distress before and after surgical resection of lung cancer. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 55: 119–124
- 1138 Graves KD, Arnold SM, Love CL et al. Distress screening in a multidisciplinary lung cancer clinic: prevalence and predictors of clinically significant distress. *Lung Cancer* 2007; 55: 215–224
- 1139 Kaasa S, Mastekaasa A. Psychosocial well-being of patients with inoperable non-small cell lung cancer. The importance of treatment- and disease-related factors. *Acta Oncol* 1988; 27: 829–835
- 1140 Turner NJ, Muers MF, Haward RA et al. Psychological distress and concerns of elderly patients treated with palliative radiotherapy for lung cancer. *Psychooncology* 2007; 16: 707–713
- 1141 Carlsen K, Jensen AB, Jacobsen E et al. Psychosocial aspects of lung cancer. *Lung Cancer* 2005; 47: 293–300
- 1142 McCorkle R, Benoliel JQ, Donaldson G et al. A randomized clinical trial of home nursing care for lung cancer patients. *Cancer* 1989; 64: 1375–1382
- 1143 Sarna L. Effectiveness of structured nursing assessment of symptom distress in advanced lung cancer. *Oncol Nurs Forum* 1998; 25: 1041–1048
- 1144 Moore S, Corner J, Haviland J et al. Nurse led follow up and conventional medical follow up in management of patients with lung cancer: randomised trial. *BMJ* 2002; 325: 1145
- 1145 Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983; 67: 361–370
- 1146 Herrmann C et al. Hospital Anxiety and Depression Scale – Deutsche Version. Manual (Ed.). Bern: Hans Huber, 1995
- 1147 Keller M. Depression. In: Aulbert E, Nauck C, Radbruch L, eds. *Lehrbuch der Palliativmedizin*. Stuttgart: Schattauer, 2006
- 1148 Linn MW, Linn BS, Harris R. Effects of counseling for late stage cancer patients. *Cancer* 1982; 49: 1048–1055
- 1149 Sola I, Thompson E, Subirana M et al. Non-invasive interventions for improving well-being and quality of life in patients with lung cancer. 1. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD004282
- 1150 Thompson E, Sola I, Subirana M. Non-invasive interventions for improving well-being and quality of life in patients with lung cancer—a systematic review of the evidence. *Lung Cancer* 2005; 50: 163–176
- 1151 Burish TG, Redd WH. Symptom control in psychosocial oncology. *Cancer* 1994; 74: 1438–1444
- 1152 Burton MV, Parker RW, Farrell A et al. A randomised controlled trial of preoperative psychological preparation for mastectomy. *Psychooncology* 1995; 4: 1–19

- 1153 *Flam B, Spice-Cherry P, Amsel R.* Effects of preparatory information of a myelogram on patients' expectations and anxiety levels. *Patient Educ Couns* 1989; 14: 115–126
- 1154 *Hathaway D.* Effect of preoperative instruction on postoperative outcomes: a meta-analysis. *Nurs Res* 1986; 35: 269–275
- 1155 *Johnston M, Voegelé C.* Benefits of psychological preparation of surgery: A meta-analysis. *Annals of Behavioral Medicine* 1993; 15: 245–256
- 1156 *Leinster SJ, Ashcroft JJ, Slade PD et al.* Mastectomy versus conservative surgery: psychosocial effects of the patients choice of treatment. *J Psychosoc Oncol* 1989; 7: 179–192
- 1157 *Meyer TJ, Mark MM.* Effects of psychosocial interventions with adult cancer patients: a meta-analysis of randomized experiments. *Health Psychol* 1995; 14: 101–108
- 1158 *Hall A, Fallowfield LJ.* When breast cancer recurs: a 3 year prospective study of psychological morbidity. *Breast* 1996; 2: 197–203
- 1159 *Jenkins PL, May VE, Hughes LE.* Psychological morbidity associated with local recurrence of breast cancer. *Int J Psychiatry Med* 1991; 21: 149–155
- 1160 *Pinder KL, Ramirez AJ, Black ME et al.* Psychiatric disorder in patients with advanced breast cancer: prevalence and associated factors. *Eur J Cancer* 1993; 29: 524–527
- 1161 *Devine EC, Westlake SK.* The effects of psychoeducational care provided to adults with cancer: meta-analysis of 116 studies. *Oncol Nurs Forum* 1995; 22: 1369–1381
- 1162 *McArdle JM, George WD, McArdle CS et al.* Psychological support for patients undergoing breast cancer surgery: a randomised study. *BMJ* 1996; 312: 813–816
- 1163 *Luebbert K, Dahme B, Hasenbring M.* The effectiveness of relaxation training in reducing treatment-related symptoms and improving emotional adjustment in acute non-surgical cancer treatment: a meta-analytical review. *Psychooncology* 2001; 10: 490–502
- 1164 *Christ GH, Siegel K, Freund B et al.* Impact of parental terminal cancer on latency-age children. *Am J Orthopsychiatry* 1993; 63: 417–425
- 1165 *Nelson DV, Friedman LC, Baer PE et al.* Subtypes of psychosocial adjustment to breast cancer. *J Behav Med* 1994; 17: 127–141
- 1166 *Krauss O, Ernst J, Kuchenbecker D et al.* Predictors of mental disorders in patients with malignant diseases: empirical results. *Psychother Psychosom Med Psychol* 2007; 57: 273–280
- 1167 *Sheard T, Maguire P.* The effect of psychological interventions on anxiety and depression in cancer patients: results of two meta-analyses. *Br J Cancer* 1999; 80: 1770–1780
- 1168 *Richardson JL, Shelton DR, Krailo M et al.* The effect of compliance with treatment on survival among patients with hematologic malignancies. *J Clin Oncol* 1990; 8: 356–364
- 1169 *Bernhard J, Ganz P.* Psychosocial issues in lung cancer (part3). *Cancer Treat Res* 1995; 72: 363–390
- 1170 *Fields HI. ed.* Core curriculum for professional education in pain. Seattle: IASP press, 1995
- 1171 *Loscalzo M.* Psychological approaches to the management of pain in patients with advanced cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 1996; 10: 139–155
- 1172 *Spiegel D, Bloom JR, Gotthel E.* Family environment as a predictor of adjustment to metastatic breast cancer. *J Psychosoc Oncol* 1983; 1: 33–44
- 1173 *Graydon JE.* Women with breast cancer: their quality of life following a course of radiation therapy. *J Adv Nurs* 1994; 19: 617–622
- 1174 *Knobf MT.* Physical and psychologic distress associated with adjuvant chemotherapy in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 1986; 4: 678–684
- 1175 *Turner J, Wooding S, Neil C.* Psychosocial impact of breast cancer: A review of the literature 1986–2006. Sydney: NHMRC National Breast Cancer Centre, 1998
- 1176 *Dowsett SM, Saul JL, Butow PN et al.* Communication styles in the cancer consultation: preferences for a patient-centred approach. *Psychooncology* 2000; 9: 147–156
- 1177 *Burke S, Kissane DW.* Psychosocial support for breast cancer patients provided by members of the treatment team: A summary of the literature 1976–1996. Sydney: NHMRC National Breast Cancer Centre, 1998
- 1178 *Maguire P, Tait A, Brooke M et al.* Effect of counselling on the psychiatric morbidity associated with mastectomy. *Br Med J* 1980; 281: 1454–1456
- 1179 *Schover LR, Yetman RJ, Tuason LJ et al.* Partial mastectomy and breast reconstruction. A comparison of their effects on psychosocial adjustment, body image, and sexuality. *Cancer* 1995; 75: 54–64
- 1180 *Poppelreuter M, Weis J, Schmid J et al.* Neuropsychologische Folgestörungen nach adjuvanter Therapie des Mammakarzinoms. Forschungsstand und Implikationen für die Praxis. *Onkologie* 2006; 12: 27–35
- 1181 *Corner J, Plant H, A'Hern R et al.* Non-pharmacological intervention for breathlessness in lung cancer. *Palliat Med* 1996; 10: 299–305
- 1182 *Bredin M, Corner J, Krishnasamy M et al.* Multicentre randomised controlled trial of nursing intervention for breathlessness in patients with lung cancer. *BMJ* 1999; 318: 901–904
- 1183 *Forester B, Kornfeld DS, Fleiss JL.* Psychotherapy during radiotherapy: effects on emotional and physical distress. *Am J Psychiatry* 1985; 142: 22–27
- 1184 *Moorey S, Greer S, Watson M et al.* Adjuvant psychological therapy for patients with cancer: outcome at one year. *Psychooncology* 1994; 3: 39–46
- 1185 *Edwards H, Hailey S, Maxwell M.* Psychological support for women with metastatic breast cancer. *Cochrane database of Systematic Review* 2004; CD004253
- 1186 *Heinrich RL, Schag CC.* Stress and activity management: group treatment for cancer patients and spouses. *J Consult Clin Psychol* 1985; 53: 439–446
- 1187 *Kissane DW, Bloch S, Miach P et al.* Cognitive-existential group therapy for patients with primary breast cancer – techniques and themes. *Psychooncology* 1997; 6: 25–33
- 1188 *Spiegel D, Bloom JR, Yalom I.* Group support for patients with metastatic cancer. A randomized outcome study. *Arch Gen Psychiatry* 1981; 38: 527–533
- 1189 *Cimprich B.* Development of an intervention to restore attention in cancer patients. *Cancer Nurs* 1993; 16: 83–92
- 1190 *Edgar L, Rosberger Z, Nowlis D.* Coping with cancer during the first year after diagnosis. Assessment and intervention. *Cancer* 1992; 69: 817–828
- 1191 *Weiss MC, Fowble BL, Solin LJ et al.* Outcome of conservative therapy for invasive breast cancer by histologic subtype. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23: 941–947
- 1192 *Kellehear A.* Dying of cancer: the final year of life. NHMRC National Health and Medical Research Council (Ed.) New York: Harwood Academic Publishers, 1990
- 1193 *Herschbach P, Brandt T, Knight L et al.* Das subjektive Befinden von Krebskranken einheitlich beschreiben – Vorstellung der psycho-onkologischen Basisdokumentation (PO Bado). *Dtsch Arztebl* 2004; 101: 799–802
- 1194 *Herschbach P, Keller M, Knight L et al.* Psychological problems of cancer patients: a cancer distress screening with a cancer-specific questionnaire. *Br J Cancer* 2004; 91: 504–511
- 1195 *Strittmatter G, Mawick R, Tilkorn M.* Development of the Hornheide Screening Instrument (HS) für the identification of cancer patients in need of support. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009; 126: R36
- 1196 *Mehnert A, Müller D, Lehmann C et al.* Die deutsche Version des NCCN Distress-Thermometers – Empirische Prüfung eines Screening-Instrumentes zur Erfassung psychosozialer belastung bei Krebspatienten. *Zeitschrift für Psychiatrie, Psychologie und Psychotherapie* 2006; 54: 213–223
- 1197 *Mehnert A, Lehmann C, Cao P et al.* Die Erfassung psychosozialer Belastungen und Ressourcen in der Onkologie – ein Literaturüberblick zu Screeningmethoden und Entwicklungstrends. *Psychother Psychosom Med Psychol* 2006; 56: 462–479
- 1198 *Velikova G, Booth L, Smith AB et al.* Measuring quality of life in routine oncology practice improves communication and patient well-being: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2004; 22: 714–724
- 1199 *Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B et al.* The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 365–376
- 1200 *Cella DF.* The functional assessment of cancer therapy-anemia (FACT-An) scale: a new tool for the assessment of outcomes in cancer anemia and fatigue. *Semin Hematol* 1997; 34: 13–19
- 1201 *Maione P, Perrone F, Gallo C et al.* Pretreatment quality of life and functional status assessment significantly predict survival of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer receiving che-



- motherapy: a prognostic analysis of the multicenter Italian lung cancer in the elderly study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6865–6872
- 1202 Anant M, Guleria R, Pathak AK *et al.* Quality of life measures in lung cancer. *Indian J Cancer* 2005; 42: 125–132
- 1203 Kris MG, Hesketh PJ, Somerfield MR *et al.* American Society of Clinical Oncology guideline for antiemetics in oncology: update 2006. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2932–2947
- 1204 The Antiemetic Subcommittee of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC). Prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced emesis: results of the 2004 Perugia International Antiemetic Consensus Conference. *Ann Oncol* 2006; 17: 20–28
- 1205 Tsukada H, Hirose T, Yokoyama A *et al.* Randomised comparison of ondansetron plus dexamethasone with dexamethasone alone for the control of delayed cisplatin-induced emesis. *Eur J Cancer* 2001; 37: 2398–2404
- 1206 Bohlius J, Wilson J, Seidenfeld J *et al.* Recombinant human erythropoietins and cancer patients: updated meta-analysis of 57 studies including 9353 patients. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 708–714
- 1207 Wright JR, Ung YC, Julian JA *et al.* Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of erythropoietin in non-small-cell lung cancer with disease-related anemia. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1027–1032
- 1208 Hedenus M, Vansteenkiste J, Kotasek D *et al.* Darbepoetin alfa for the treatment of chemotherapy-induced anemia: disease progression and survival analysis from four randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6941–6948
- 1209 Vansteenkiste J, Pirker R, Massuti B *et al.* Double-blind, placebo-controlled, randomized phase III trial of darbepoetin alfa in lung cancer patients receiving chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1211–1220
- 1210 Witzig TE, Silberstein PT, Loprinzi CL *et al.* Phase III, randomized, double-blind study of epoetin alfa compared with placebo in anemic patients receiving chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2606–2617
- 1211 Bokemeyer C, Aapro MS, Courdi A *et al.* EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer: 2006 update. *Eur J Cancer* 2007; 43: 258–270
- 1212 Mancuso A, Migliorino M, de SS *et al.* Correlation between anemia and functional/cognitive capacity in elderly lung cancer patients treated with chemotherapy. *Ann Oncol* 2006; 17: 146–150
- 1213 Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH *et al.* 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3187–3205
- 1214 Aapro MS, Cameron DA, Pettengell R *et al.* EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours. *Eur J Cancer* 2006; 42: 2433–2453
- 1215 Cullen M, Steven N, Billingham L *et al.* Antibacterial prophylaxis after chemotherapy for solid tumors and lymphomas. *N Engl J Med* 2005; 353: 988–998
- 1216 Timmer-Bonte JN, de Boo TM, Smit HJ *et al.* Prevention of chemotherapy-induced febrile neutropenia by prophylactic antibiotics plus or minus granulocyte colony-stimulating factor in small-cell lung cancer: a Dutch Randomized Phase III Study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7974–7984
- 1217 Major P, Lortholary A, Hon J *et al.* Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. *J Clin Oncol* 2001; 19: 558–567
- 1218 Horneber M, Büschel M, Kaiser G *et al.* Unkonventionelle Verfahren – Chancen für die Arzt-Patient-Beziehung. *Der Onkologe* 2003; 9: 1335–1342
- 1219 Cassileth BR. Alternative and Complementary Cancer Treatments. *Oncologist* 1996; 1: 173–179
- 1220 Vickers AJ, Kuo J, Cassileth BR. Unconventional anticancer agents: a systematic review of clinical trials. *J Clin Oncol* 2006; 24: 136–140
- 1221 Verhoef MJ, Balneaves LG, Boon HS *et al.* Reasons for and characteristics associated with complementary and alternative medicine use among adult cancer patients: a systematic review. *Integr Cancer Ther* 2005; 4: 274–286
- 1222 Weiger WA, Smith M, Boon H *et al.* Advising patients who seek complementary and alternative medical therapies for cancer. *Ann Intern Med* 2002; 137: 889–903
- 1223 Horneber MA, Bueschel G, Huber R *et al.* Mistletoe therapy in oncology. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; CD003297
- 1224 Cohen L, Cohen M. H, Kirkwood C. *et al.* Discussing complementary therapies in an oncology setting. *J Soc Integr Oncol* 2007; 5: 18–24
- 1225 Adler SR, Fosket JR. Disclosing complementary and alternative medicine use in the medical encounter: a qualitative study in women with breast cancer. *J Fam Pract* 1999; 48: 453–458
- 1226 Montbriand MJ. Abandoning biomedicine for alternate therapies: oncology patients' stories. *Cancer Nurs* 1998; 21: 36–45
- 1227 Tasaki K, Maskarinec G, Shumay DM *et al.* Communication between physicians and cancer patients about complementary and alternative medicine: exploring patients' perspectives. *Psychooncology* 2002; 11: 212–220
- 1228 Dennert G, Horneber M. Selenium for alleviating the side effects of chemotherapy, radiotherapy and surgery in cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3: CD005037
- 1229 Tascilar M, de Jong FA, Verweij J *et al.* Complementary and alternative medicine during cancer treatment: beyond innocence. *Oncologist* 2006; 11: 732–741
- 1230 Bairati I, Meyer F, Gelinias M *et al.* Randomized trial of antioxidant vitamins to prevent acute adverse effects of radiation therapy in head and neck cancer patients. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5805–5813
- 1231 Camphausen K, Citrin D, Krishna MC *et al.* Implications for tumor control during protection of normal tissues with antioxidants. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5455–5457
- 1232 Bairati I, Meyer F, Gelinias M *et al.* A randomized trial of antioxidant vitamins to prevent second primary cancers in head and neck cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 481–488
- 1233 Pace A, Savarese A, Picardo M *et al.* Neuroprotective effect of vitamin E supplementation in patients treated with cisplatin chemotherapy. *J Clin Oncol* 2003; 21: 927–931
- 1234 Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Vidal PM *et al.* Dietary counseling improves patient outcomes: a prospective, randomized, controlled trial in colorectal cancer patients undergoing radiotherapy. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1431–1438
- 1235 Rock CL. Dietary counseling is beneficial for the patient with cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1348–1349
- 1236 Champetier S, Bataillard A, Lallemand Y *et al.* Good clinical practice in the dietetic management of cancer patients. *Bull Cancer* 2000; 87: 917–926
- 1237 Deng G, Cassileth BR, Yeung KS. Complementary therapies for cancer-related symptoms. *J Support Oncol* 2004; 2: 419–426
- 1238 Bardia A, Barton DL, Prokop LJ *et al.* Efficacy of complementary and alternative medicine therapies in relieving cancer pain: a systematic review. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5457–5464
- 1239 Barsevick A, Sweeney C, Haney E *et al.* A systematic qualitative analysis of psychoeducational interventions for depression in patients with cancer. *Oncol Nurs Forum* 2002; 29: 73–84
- 1240 Cassileth B, Trevisan C, Gubili J. Complementary therapies for cancer pain. *Curr Pain Headache Rep* 2007; 11: 265–269
- 1241 Pan CX, Morrison RS, Niess J *et al.* Complementary and alternative medicine in the management of pain, dyspnea, and nausea and vomiting near the end of life. A systematic review. *J Pain Symptom Manage* 2000; 20: 374–387
- 1242 Syrjala KL, Donaldson GW, Davis MW *et al.* Relaxation and imagery and cognitive-behavioral training reduce pain during cancer treatment: a controlled clinical trial. *Pain* 1995; 63: 189–198
- 1243 Speca M, Carlson LE, Goodey E *et al.* A randomized, wait-list controlled clinical trial: the effect of a mindfulness meditation-based stress reduction program on mood and symptoms of stress in cancer outpatients. *Psychosom Med* 2000; 62: 613–622
- 1244 Savard J, Simard S, Ivers H *et al.* Randomized study on the efficacy of cognitive-behavioral therapy for insomnia secondary to breast cancer, part I: Sleep and psychological effects. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6083–6096
- 1245 Montgomery GH, Bovbjerg DH, Schnur JB *et al.* A randomized clinical trial of a brief hypnosis intervention to control side effects in breast surgery patients. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 1304–1312
- 1246 Leon-Pizarro C, Gich I, Barteh E *et al.* A randomized trial of the effect of training in relaxation and guided imagery techniques in improving psychological and quality-of-life indices for gynecologic and breast brachytherapy patients. *Psychooncology* 2007; 16: 971–979
- 1247 Gielissen MF, Verhagen S, Witjes F *et al.* Effects of cognitive behavior therapy in severely fatigued disease-free cancer patients compared

- with patients waiting for cognitive behavior therapy: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4882–4887
- 1248 *Gielissen MF, Verhagen CA, Bleijenberg G.* Cognitive behaviour therapy for fatigued cancer survivors: long-term follow-up. *Br J Cancer* 2007; 97: 612–618
- 1249 *Carlson LE, Speca M, Patel KD et al.* Mindfulness-based stress reduction in relation to quality of life, mood, symptoms of stress and levels of cortisol, dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) and melatonin in breast and prostate cancer outpatients. *Psychoneuroendocrinology* 2004; 29: 448–474
- 1250 *Bridge LR, Benson P, Pietroni PC et al.* Relaxation and imagery in the treatment of breast cancer. *BMJ* 1988; 297: 1169–1172
- 1251 *Streitberger K, Friedrich-Rust M, Bardenheuer H et al.* Effect of acupuncture compared with placebo-acupuncture at P6 as additional antiemetic prophylaxis in high-dose chemotherapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation: a randomized controlled single-blind trial. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 2538–2544
- 1252 *Shen J, Wenger N, Glaspy J et al.* Electroacupuncture for control of myeloablative chemotherapy-induced emesis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 284: 2755–2761
- 1253 *Roscoe JA, Morrow GR, Hickok JT et al.* The efficacy of acupressure and acustimulation wrist bands for the relief of chemotherapy-induced nausea and vomiting. A University of Rochester Cancer Center Community Clinical Oncology Program multicenter study. *J Pain Symptom Manage* 2003; 26: 731–742
- 1254 *Nystrom E, Ridderstrom G, Leffler AS.* Manual acupuncture as an adjunctive treatment of nausea in patients with cancer in palliative care – a prospective, observational pilot study. *Acupunct Med* 2008; 26: 27–32
- 1255 *Ezzo JM, Richardson MA, Vickers A et al.* Acupuncture-point stimulation for chemotherapy-induced nausea or vomiting. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 2: CD002285
- 1256 *Dudgeon DJ, Lertzman M.* Dyspnea in the advanced cancer patient. *J Pain Symptom Manage* 1998; 16: 212–219
- 1257 *Huseboe S, Klaschik E.* Palliativmedizin. Berlin Heidelberg New York: Springer, 2003
- 1258 *Jennings AL, Davies AN, Higgins JP et al.* A systematic review of the use of opioids in the management of dyspnoea. *Thorax* 2002; 57: 939–944
- 1259 *Abernethy AP, Currow DC, Frith P et al.* Randomised, double blind, placebo controlled crossover trial of sustained release morphine for the management of refractory dyspnoea. *BMJ* 2003; 327: 523–528
- 1260 *Booth S, Wade R, Johnson M et al.* The use of oxygen in the palliation of breathlessness. A report of the expert working group of the Scientific Committee of the Association of Palliative Medicine. *Respir Med* 2004; 98: 66–77
- 1261 *Cuomo A, Delmastro M, Ceriana P et al.* Noninvasive mechanical ventilation as a palliative treatment of acute respiratory failure in patients with end-stage solid cancer. *Palliat Med* 2004; 18: 602–610
- 1262 *Jantarakupt P, Porock D.* Dyspnea management in lung cancer: applying the evidence from chronic obstructive pulmonary disease. *Oncol Nurs Forum* 2005; 32: 785–797
- 1263 *Ripamonti C.* Management of dyspnea in advanced cancer patients. *Support Care Cancer* 1999; 7: 233–243
- 1264 *Bruera E, Sweeney C, Willey J et al.* A randomized controlled trial of supplemental oxygen versus air in cancer patients with dyspnea. *Palliat Med* 2003; 17: 659–663
- 1265 *Johnson M, Moore S.* Research into practice: the reality of implementing a non-pharmacological breathlessness intervention into clinical practice. *Eur J Oncol Nurs* 2003; 7: 33–38
- 1266 *Krishnasamy M, Corner J, Bredin M et al.* Cancer nursing practice development: understanding breathlessness. *J Clin Nurs* 2001; 10: 103–108
- 1267 *Martinoni A, Cipolla CM, Civelli M et al.* Intrapericardial treatment of neoplastic pericardial effusions. *Herz* 2000; 25: 787–793
- 1268 *Martinoni A, Cipolla CM, Cardinale D et al.* Long-term results of intrapericardial chemotherapeutic treatment of malignant pericardial effusions with thiotepa. *Chest* 2004; 126: 1412–1416
- 1269 *Tomkowski WZ, Wisniewska J, Szturmowicz M et al.* Evaluation of intrapericardial cisplatin administration in cases with recurrent malignant pericardial effusion and cardiac tamponade. *Support Care Cancer* 2004; 12: 53–57
- 1270 *Heckmayr M.* The anorexia-cachexia syndrome in bronchial carcinoma–pathophysiology therapeutic approaches. *Pneumologie* 2003; 57: 328–334
- 1271 *Strasser F.* Ernährungsprobleme in der Palliativmedizin. In: Aulbert E, Nauck F, Radbruch L, eds. *Lehrbuch der Palliativmedizin*. Stuttgart, New York: Schattauer, 2007: 308–327
- 1272 *Stanley KE.* Prognostic factors for survival in patients with inoperable lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1980; 65: 25–32
- 1273 *Body JJ, Lossignol D, Ronson A.* The concept of rehabilitation of cancer patients. *Curr Opin Oncol* 1997; 9: 332–340
- 1274 *Fainsinger R, Pereira J.* Clinical assessment and decision-making in cachexia and anorexia. In: Doyle D, Hanks G, Cherny N, Calman K, eds. *Oxford textbook of palliative medicine*. Oxford, New York, Tokyo: Oxford University Press, 2004: 533–546
- 1275 *Fearon KC.* Cancer cachexia: developing multimodal therapy for a multidimensional problem. *Eur J Cancer* 2008; 44: 1124–1132
- 1276 *Luporini G, Barni S, Marchi E et al.* Efficacy and safety of levodropropizine and dihydrocodeine on nonproductive cough in primary and metastatic lung cancer. *Eur Respir J* 1998; 12: 97–101
- 1277 *Schroeder K, Fahey T.* Systematic review of randomised controlled trials of over the counter cough medicines for acute cough in adults. *BMJ* 2002; 324: 329–331
- 1278 *Moroni M, Porta C, Gualtieri G et al.* Inhaled sodium cromoglycate to treat cough in advanced lung cancer patients. *Br J Cancer* 1996; 74: 309–311
- 1279 *Fernando HC, Stein M, Benfield JR et al.* Role of bronchial artery embolization in the management of hemoptysis. *Arch Surg* 1998; 133: 862–866
- 1280 *Cahill BC, Ingbar DH.* Massive hemoptysis. Assessment and management. *Clin Chest Med* 1994; 15: 147–167
- 1281 *Glare P, Pereira G, Kristjanson LJ et al.* Systematic review of the efficacy of antiemetics in the treatment of nausea in patients with far-advanced cancer. *Support Care Cancer* 2004; 12: 432–440
- 1282 *Vecht CJ, Hovestadt A, Verbiest HB et al.* Dose-effect relationship of dexamethasone on Karnofsky performance in metastatic brain tumors: a randomized study of doses of 4, 8, and 16 mg per day. *Neurology* 1994; 44: 675–680
- 1283 *Glantz MJ, Cole BF, Forsyth PA et al.* Practice parameter: anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000; 54: 1886–1893
- 1284 *Langer CJ, Mehta MP.* Current management of brain metastases, with a focus on systemic options. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6207–6219
- 1285 *Loblaw DA, Perry J, Chambers A et al.* Systematic review of the diagnosis and management of malignant extradural spinal cord compression: the Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative's Neuro-Oncology Disease Site Group. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2028–2037
- 1286 *Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, van Putten WL et al.* Initial bolus of conventional versus high-dose dexamethasone in metastatic spinal cord compression. *Neurology* 1989; 39: 1255–1257
- 1287 *Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF et al.* Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial. *Lancet* 2005; 366: 643–648
- 1288 *Fuerst C, Doyle D.* The terminal phase. In: Doyle D, Hanks G, Cherny N, Calman K, eds. *Oxford textbook of palliative medicine*. Oxford, New York, Tokyo: Oxford University Press, 2008: 1117–1133
- 1289 *Albrecht E, Roller S.* Terminalphase und Tod. In: Bausewein C, Roller S, Voltz R, eds. *Leitfaden Palliativmedizin*. München, Jena: Urban und Fischer, 2004: 449–471
- 1290 *Weber M, Strohscheer I, Samonigg H et al.* Palliative Sedierung – eine Alternative zur Euthanasie bei unerträglichem Leid am Ende des Lebens. *Med Klin (Munich)* 2005; 100: 292–298
- 1291 *Lübbe AS.* Prinzipien und Standards der onkologischen Rehabilitation. *Tumor Diagn u Ther* 2004; 25: 65–71
- 1292 *Lübbe AS, König V.* Konzepte onkologischer Rehabilitation. In: Seeber S, Schütte J, eds. *Therapiekonzepte Onkologie*. Loc: Springer Verlag, 2003
- 1293 *Fialka-Moser V, Crevenna R, Korpan M et al.* Cancer rehabilitation: particularly with aspects on physical impairments. *J Rehabil Med* 2003; 35: 153–162
- 1294 *Nazarian J.* Cardiopulmonary rehabilitation after treatment for lung cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2004; 5: 75–82
- 1295 *Spruit MA, Janssen PP, Willemsen SC et al.* Exercise capacity before and after an 8-week multidisciplinary inpatient rehabilitation pro-

- gram in lung cancer patients: a pilot study. *Lung Cancer* 2006; 52: 257–260
- 1296 Sola I, Thompson E, Subirana M et al. Non-invasive interventions for improving well-being and quality of life in patients with lung cancer (Review). *The Cochrane Library* 2007; 1
- 1297 Christman NJ, Cain LB. The effects of concrete objective information and relaxation on maintaining usual activity during radiation therapy. *Oncol Nurs Forum* 2004; 31: E39–E45
- 1298 Doorenbos A, Given B, Given C et al. Physical functioning: effect of behavioral intervention for symptoms among individuals with cancer. *Nurs Res* 2006; 55: 161–171
- 1299 Dimeo FC, Tilmann MH, Bertz H et al. Aerobic exercise in the rehabilitation of cancer patients after high dose chemotherapy and autologous peripheral stem cell transplantation. *Cancer* 1997; 79: 1717–1722
- 1300 Dimeo FC, Stieglitz RD, Novelli-Fischer U et al. Effects of physical activity on the fatigue and psychologic status of cancer patients during chemotherapy. *Cancer* 1999; 85: 2273–2277
- 1301 Dimeo FC, Thomas F, Raabe-Menssen C et al. Effect of aerobic exercise and relaxation training on fatigue and physical performance of cancer patients after surgery. A randomised controlled trial. *Support Care Cancer* 2004; 12: 774–779
- 1302 Schultz K, Bergmann KC, Kenn K et al. Effektivität der pneumologischen Anschluss-Rehabilitation (AHB). *Dtsch Med Wochenschr* 2006; 131: 1793–1798
- 1303 Riesenbergh H, Lübke AS. Prädiktoren und Outcome stationärer Rehabilitation bei Patienten mit Bronchialkarzinom. *Tumor-Diagnostik und Therapie* 2007; 28: 1–6
- 1304 Egermann U, Jaeggi K, Habicht JM et al. Regular follow-up after curative resection of nonsmall cell lung cancer: a real benefit for patients? *Eur Respir J* 2002; 19: 464–468
- 1305 Pisters KM, Le CT. Adjuvant chemotherapy in completely resected non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3270–3278
- 1306 Martini N, Bains MS, Burt ME et al. Incidence of local recurrence and second primary tumors in resected stage I lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 109: 120–129
- 1307 Abratt RP, Morgan GW. Lung toxicity following chest irradiation in patients with lung cancer. *Lung Cancer* 2002; 35: 103–109
- 1308 Cox JD, Azarnia N, Byhardt RW et al. A randomized phase I/II trial of hyperfractionated radiation therapy with total doses of 60.0 Gy to 79.2 Gy: possible survival benefit with greater than or equal to 69.6 Gy in favorable patients with Radiation Therapy Oncology Group stage III non-small-cell lung carcinoma: report of Radiation Therapy Oncology Group 83–11. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1543–1555
- 1309 Handy JR Jr., Child AI, Grunkemeier GL et al. Hospital readmission after pulmonary resection: prevalence, patterns, and predisposing characteristics. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 1855–1859
- 1310 Pairolero PC, Williams DE, Bergstrahl EJ et al. Postsurgical stage I bronchogenic carcinoma: morbid implications of recurrent disease. *Ann Thorac Surg* 1984; 38: 331–338
- 1311 Chiu CH, Chern MS, Wu MH et al. Usefulness of low-dose spiral CT of the chest in regular follow-up of postoperative non-small cell lung cancer patients: Preliminary report. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125: 1300–1305
- 1312 Lamont JP, Kakuda JT, Smith D et al. Systematic postoperative radiologic follow-up in patients with non-small cell lung cancer for detecting second primary lung cancer in stage IA. *Arch Surg* 2002; 137: 935–938
- 1313 Walsh GL, O'Connor M, Willis KM et al. Is follow-up of lung cancer patients after resection medically indicated and cost-effective? *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 1563–1570
- 1314 Virgo KS, Naunheim KS, McKirgan LW et al. Cost of patient follow-up after potentially curative lung cancer treatment. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112: 356–363
- 1315 Younes RN, Gross JL, Deheinzeln D. Follow-up in lung cancer: how often and for what purpose? *Chest* 1999; 115: 1494–1499
- 1316 Westeel V, Choma D, Clement F et al. Relevance of an intensive postoperative follow-up after surgery for non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 1185–1190
- 1317 Brundage MD, Davies D, Mackillop WJ. Prognostic factors in non-small cell lung cancer: a decade of progress. *Chest* 2002; 122: 1037–1057
- 1318 Sens B, Fischer B, Bastek A et al. Begriffe und Konzepte des Qualitätsmanagements – 3. Auflage. *GMS Med Inform Biom Epidemiol* 2007; 3: Doc05
- 1319 Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organization. *Primer on Indicator Development and Application. Measuring Quality in Health Care.* Oakbrook Terrace, Illinois: JCAHO, 1990
- 1320 Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung (ÄZQ). *Beurteilung klinischer Messgrößen des Qualitätsmanagements – Qualitätskriterien und -Indikatoren in der Gesundheitsversorgung. Konsenspapier der Bundesärztekammer, der Kassenärztlichen Bundesvereinigung und der AWMF. Z Ärztl Fortbild Qualitätssich* 2001; 5: 2–15
- 1321 Hewitt M, Simone J. National Cancer Policy Board, Institute of Medicine: *Ensuring Quality Cancer Care.* Washington, DC: National Academy Press, 1999
- 1322 Malin JL, Schneider EC, Epstein AM et al. Results of the National Initiative for Cancer Care Quality: how can we improve the quality of cancer care in the United States? *J Clin Oncol* 2006; 24: 626–634
- 1323 Schneider EC, Malin JL, Kahn KL et al. Developing a system to assess the quality of cancer care: ASCO's national initiative on cancer care quality. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2985–2991
- 1324 Malin JL, Asch SM, Kerr EA et al. Evaluating the quality of cancer care: development of cancer quality indicators for a global quality assessment tool. *Cancer* 2000; 88: 701–707
- 1325 Mainz J, Krog BR, Bjornshave B et al. Nationwide continuous quality improvement using clinical indicators: the Danish National Indicator Project. *Int J Qual Health Care* 2004; 16 (Suppl. 1): i45–i50
- 1326 *The Danish National Indicator Project.* Lung Cancer – Indicators and Standards. Im Internet: [www.nip.dk/files/Subsites/NIP/Om%20NIP/Lung%20Cancer.pdf](http://www.nip.dk/files/Subsites/NIP/Om%20NIP/Lung%20Cancer.pdf); Stand: 31.08.2009
- 1327 Hermens RP, Ouwens MM, Vonk-Okhuijsen SY et al. Development of quality indicators for diagnosis and treatment of patients with non-small cell lung cancer: a first step toward implementing a multidisciplinary, evidence-based guideline. *Lung Cancer* 2006; 54: 117–124
- 1328 National Health System Information Authority. National Lung Cancer Data Project (LUCADA). Im Internet: [www.nhs.uk/ncasp/pages/audit\\_topics/cancer.asp?om0m1#lung](http://www.nhs.uk/ncasp/pages/audit_topics/cancer.asp?om0m1#lung); Stand: 31.08.2009
- 1329 National Institute for Clinical Excellence. *The Diagnosis and Treatment of Lung Cancer.* NICE guideline. Im Internet: [www.nice.org.uk/CG24](http://www.nice.org.uk/CG24); Stand: 31.08.2009
- 1330 Friedel G, Toomes H. Leitlinien zur Qualitätssicherung beim Bronchialkarzinom. *Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd* 1997; 114: 233–239
- 1331 Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie. *Anforderungskatalog Thoraxzentrum.* Im Internet: <http://www.dgt-online.de/home/zertifizierte-thoraxzentren.htm>; Stand: 31.08.2009
- 1332 Deutsche Krebsgesellschaft – Deutsche Gesellschaft für Pneumologie – Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie. *Fachliche Anforderungen Lungenkrebszentren (FAL).* Im Internet: [www.onkozeit.de/lungenkrebszentren.htm](http://www.onkozeit.de/lungenkrebszentren.htm); Stand: 31.08.2009
- 1333 Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung, QUALIFY. Ein Instrument zur Bewertung von Qualitätsindikatoren. Im Internet: [www.bqs-online.com/public/leistungen/qualify](http://www.bqs-online.com/public/leistungen/qualify); Stand: 31.08.2009
- 1334 National Collaborating Center for Acute Care. *Diagnosis and treatment of lung cancer.* Im Internet: [www.rcseng.ac.uk](http://www.rcseng.ac.uk); Stand: 2005
- 1335 Parrott S, Godfrey C. Economics of smoking cessation. *BMJ* 2004; 328: 947–949
- 1336 Fiore MC, Jean CR, Baker TB et al. *Treating tobacco use and dependence: 2008 Update.* Public Health Service 2008
- 1337 Manser R, Dalton A, Carter R et al. Cost-effectiveness analysis of screening for lung cancer with low dose spiral CT (computed tomography) in the Australian setting. *Lung Cancer* 2005; 48: 171–185
- 1338 Bechtel JJ, Kelley WA, Coons TA et al. Lung cancer detection in patients with airflow obstruction identified in a primary care outpatient practice. *Chest* 2005; 127: 1140–1145
- 1339 Dietlein M, Weber K, Gandjour A et al. Cost-effectiveness of FDG-PET for the management of solitary pulmonary nodules: a decision analysis based on cost reimbursement in Germany. *Eur J Nucl Med* 2000; 27: 1441–1456
- 1340 Lejeune C, Al ZK, Woronoff-Lemsi MC et al. Use of a decision analysis model to assess the medicoeconomic implications of FDG PET imaging in diagnosing a solitary pulmonary nodule. *Eur J Health Econ* 2005; 6: 203–214
- 1341 Tsushima Y, Endo K. Analysis models to assess cost effectiveness of the four strategies for the work-up of solitary pulmonary nodules. *Med Sci Monit* 2004; 10: MT65–MT72
- 1342 Laroche C, Fairbairn I, Moss H et al. Role of computed tomographic scanning of the thorax prior to bronchoscopy in the investigation of suspected lung cancer. *Thorax* 2000; 55: 359–363

- 1343 Dietlein M, Weber K, Gandjour A. Cost-effectiveness of FDG-PET for the management of potentially operable non-small cell lung cancer: priority for a PET-based strategy after nodal-negative CT results. *Eur J Nucl Med* 2000; 27: 1598 – 1609
- 1344 Hetzel M, Arslanemir C, König HH et al. F-18 NaF PET for detection of bone metastases in lung cancer: accuracy, cost-effectiveness, and impact on patient management. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 2206 – 2214
- 1345 Fritscher-Ravens A, Davidson BL, Hauber HP et al. Endoscopic ultrasound, positron emission tomography, and computerized tomography for lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 1293 – 1297
- 1346 Alzahouri K, Lejeune C, Woronoff-Lemsi MC et al. Cost-effectiveness analysis of strategies introducing FDG-PET into the mediastinal staging of non-small-cell lung cancer from the French healthcare system perspective. *Clin Radiol* 2005; 60: 479 – 492
- 1347 Sloka JS, Hollett PD, Mathews M. Cost effectiveness of positron emission tomography in Canada. *Med Sci Monit* 2004; 10: MT73 – MT80
- 1348 Nguyen VH, Peloquin S, Lacasse Y. Cost-effectiveness of positron emission tomography for the management of potentially operable non-small cell lung cancer in Quebec. *Can Respir J* 2005; 12: 19 – 25
- 1349 Eloubeidi MA, Tamhane A, Chen VK et al. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in patients with non-small cell lung cancer and prior negative mediastinoscopy. *Ann Thorac Surg* 2005; 80: 1231 – 1239
- 1350 Meyers BF, Haddad F, Siegel BA et al. Cost-effectiveness of routine mediastinoscopy in computed tomography- and positron emission tomography-screened patients with stage I lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 131: 822 – 829
- 1351 Schiller J, Tilden D, Aristides M et al. Retrospective cost analysis of gemcitabine in combination with cisplatin in non-small cell lung cancer compared to other combination therapies in Europe. *Lung Cancer* 2004; 43: 101 – 112
- 1352 Koch P, Johnson N, van Schalk J et al. Gemcitabine: clinical and economic impact in inoperable non-small cell lung cancer. *Anticancer Drugs* 6 Suppl 1995; 6: 49 – 54
- 1353 Schiller JH, Harrington D, Belani CP et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346: 92 – 98
- 1354 Comella P, Frasci G, Panza N et al. Randomized trial comparing cisplatin, gemcitabine, and vinorelbine with either cisplatin and gemcitabine or cisplatin and vinorelbine in advanced non-small-cell lung cancer: interim analysis of a phase III trial of the Southern Italy Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1451 – 1457
- 1355 Copley-Merriman C, Corral J, King K et al. Economic value of gemcitabine compared to cisplatin and etoposide in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1996; 14: 45 – 61
- 1356 Pimentel FL, Bhalla S, Laranjeira L et al. Cost-minimization analysis for Portugal of five doublet chemotherapy regimens from two phase III trials in the treatment of advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2006; 52: 365 – 371
- 1357 Dooms CA, Lievens YN, Vansteenkiste JF. Cost-utility analysis of chemotherapy in symptomatic advanced nonsmall cell lung cancer. *Eur Respir J* 2006; 27: 895 – 901
- 1358 Novello S, Kielhorn A, Stynes G et al. Cost-minimisation analysis comparing gemcitabine/cisplatin, paclitaxel/carboplatin and vinorelbine/cisplatin in the treatment of advanced non-small cell lung cancer in Italy. *Lung Cancer* 2005; 48: 379 – 387
- 1359 Le Lay K, Myon E, Hill S et al. Comparative cost-minimisation of oral and intravenous chemotherapy for first-line treatment of non-small cell lung cancer in the UK NHS system. *Eur J Health Econ* 2007; 8: 145 – 151
- 1360 Neymark N, Lianes P, Smit EF et al. Economic evaluation of three two-drug chemotherapy regimens in advanced non-small-cell lung cancer. *Pharmacoeconomics* 2005; 23: 1155 – 1166
- 1361 Maslove L, Gower N, Spiro S et al. Estimation of the additional costs of chemotherapy for patients with advanced non-small cell lung cancer. *Thorax* 2005; 60: 564 – 569
- 1362 Holmes J, Dunlop D, Hemmett L et al. A cost-effectiveness analysis of docetaxel in the second-line treatment of non-small cell lung cancer. *Pharmacoeconomics* 2004; 22: 581 – 589
- 1363 Pasic A, Brokx HA, Vonk NA et al. Cost-effectiveness of early intervention: comparison between intraluminal bronchoscopic treatment and surgical resection for T1N0 lung cancer patients. *Respiration* 2004; 71: 391 – 396
- 1364 Patton MD, Schaerf R. Thoracotomy, critical pathway, and clinical outcomes. *Cancer Pract* 1995; 3: 286 – 294
- 1365 Wright CD, Wain JC, Grillo HC et al. Pulmonary lobectomy patient care pathway: a model to control cost and maintain quality. *Ann Thorac Surg* 1997; 64: 299 – 302
- 1366 Zehr KJ, Dawson PB, Yang SC et al. Standardized clinical care pathways for major thoracic cases reduce hospital costs. *Ann Thorac Surg* 1998; 66: 914 – 919
- 1367 Vergnenegre A, Combescure C, Fournel P et al. Cost-minimization analysis of a phase III trial comparing concurrent versus sequential radiochemotherapy for locally advanced non-small-cell lung cancer (GFPC-GLOT 95-01). *Ann Oncol* 2006; 17: 1269 – 1274
- 1368 Dillman RO, Seagren SL, Probert KJ et al. A randomized trial of induction chemotherapy plus high-dose radiation versus radiation alone in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1990; 323: 940 – 945
- 1369 Evans WK, Will BP, Berthelot JM et al. Cost of combined modality interventions for stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15: 3038 – 3048
- 1370 Barbera L, Walker H, Foroudi F et al. Estimating the benefit and cost of radiotherapy for lung cancer. *Int J Technol Assess Health Care* 2004; 20: 545 – 551
- 1371 Lievens Y, Kesteloot K, van den Bogaert W. CHART in lung cancer: economic evaluation and incentives for implementation. *Radiother Oncol* 2005; 75: 171 – 178
- 1372 Coyle D, Drummond MF. Costs of conventional radical radiotherapy versus continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy (CHART) in the treatment of patients with head and neck cancer or carcinoma of the bronchus. Medical Research Council CHART Steering Committee. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1997; 9: 313 – 321
- 1373 Bojke L, Sculpher M, Stephens R et al. Cost effectiveness of increasing the dose intensity of chemotherapy with granulocyte colony-stimulating factor in small-cell lung cancer: based on data from the Medical Research Council LU19 trial. *Pharmacoeconomics* 2006; 24: 443 – 452
- 1374 Doyle JJ, Dezii CM, Sadana A. A pharmacoeconomic evaluation of cisplatin in combination with either etoposide or etoposide phosphate in small cell lung cancer. *Semin Oncol* 1996; 23: 51 – 60
- 1375 Goodwin PJ, Feld R, Evans WK et al. Cost-effectiveness of cancer chemotherapy: an economic evaluation of a randomized trial in small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1988; 6: 1537 – 1547
- 1376 Khan ZM, Rascati KL, Koeller JM. Economic analysis of carboplatin versus cisplatin in lung and ovarian cancer. *Pharmacoeconomics* 1999; 16: 43 – 57
- 1377 Tai TH, Yu E, Dickoff P et al. Prophylactic cranial irradiation revisited: cost-effectiveness and quality of life in small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52: 68 – 74
- 1378 Pasic A, Brokx HA, Vonk NA et al. Cost-effectiveness of early intervention: comparison between intraluminal bronchoscopic treatment and surgical resection for T1N0 lung cancer patients. *Respiration* 2004; 71: 391 – 396
- 1379 Maslove L, Gower N, Spiro S et al. Estimation of the additional costs of chemotherapy for patients with advanced non-small cell lung cancer. *Thorax* 2005; 60: 564 – 569
- 1380 Kent MS, Korn P, Port JL et al. Cost effectiveness of chest computed tomography after lung cancer resection: a decision analysis model. *Ann Thorac Surg* 2005; 80: 1215 – 1222
- 1381 Thomas L, Kwok Y, Edelman MJ. Management of paraneoplastic syndromes in lung cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2004; 5: 51 – 62
- 1382 Quoix E, Breton JL, Daniel C et al. Etoposide phosphate with carboplatin in the treatment of elderly patients with small-cell lung cancer: a phase II study. *Ann Oncol* 2001; 12: 957 – 962
- 1383 Pandya KJ, Dahlberg S, Hidalgo M et al. A randomized, phase II trial of two dose levels of temsirolimus (CCI-779) in patients with extensive-stage small-cell lung cancer who have responding or stable disease after induction chemotherapy: a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group (E1500). *J Thorac Oncol* 2007; 2: 1036 – 1041
- 1384 Maddison P, Newsom-Davis J. Treatment for lambert-eaton myasthenic syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005; Issue 2: Art. No.: CD003279
- 1385 Gould MK, Kuschner WG, Rydzak CE et al. Test performance of positron emission tomography and computed tomography for mediastinal staging in patients with non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003; 139: 879 – 892