

S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms

Langversion 1.0 – Februar 2018
AWMF-Registernummer: 020/007OL

Leitlinie (Langversion)

Inhaltsverzeichnis

1.	Informationen zu dieser Leitlinie	13
1.1.	Herausgeber	13
1.2.	Federführende Fachgesellschaften	13
1.3.	Finanzierung der Leitlinie	13
1.4.	Kontakt.....	13
1.5.	Zitierweise	13
1.6.	Besonderer Hinweis	14
1.7.	Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie	14
1.8.	Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie	15
1.9.	Zusammensetzung der Leitliniengruppe	16
1.9.1.	Koordination und Redaktion.....	16
1.9.2.	Beteiligte Fachgesellschaften und Autoren	16
1.9.3.	Patientenbeteiligung	19
1.9.4.	Beteiligte externe Experten	19
1.9.5.	Methodische Begleitung	19
1.10.	Redaktioneller Hinweis.....	20
1.11.	Verwendete Abkürzungen.....	20
2.	Einführung.....	24
2.1.	Wesentliche Neuerungen durch die 1. Aktualisierung der Leitlinie (2018).....	24
2.2.	Geltungsbereich und Zweck	26
2.2.1.	Zielsetzung	26
2.2.2.	Patientenzielgruppe	26
2.2.3.	Adressaten	26
2.2.4.	Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren	27
2.3.	Grundlagen der Methodik	28
2.3.1.	Schema der Evidenzgraduierung	28
2.3.1.1.	Ersterstellung Leitlinie (2006–2010).....	28
2.3.1.2.	Erste Aktualisierung der Leitlinie (2013–2018).....	30
2.3.2.	Schema der Empfehlungsgraduierung	32
2.3.3.	Statements	34
2.3.4.	Expertenkonsens (EK).....	34

2.3.5.	Unabhängigkeit und Management von Interessenkonflikten.....	34
3.	Epidemiologie	36
3.1.	Inzidenz.....	36
3.2.	Mortalität.....	36
3.3.	Trend.....	37
3.4.	Sozioökonomischer Status	37
3.5.	Geographische Verteilung.....	37
3.6.	Überlebenszeit.....	37
3.7.	Risikofaktoren	38
3.7.1.	Rauchen	39
3.7.2.	Passivrauchen	40
3.7.3.	Radon, radioaktive Strahlenquellen und Röntgenstrahlung.....	41
3.7.4.	Allgemeine Luftverunreinigungen / Feinstaub	42
3.7.5.	Dieselmotoremissionen (DME).....	43
3.7.6.	Asbest.....	43
3.7.7.	Künstliche Mineralfasern	44
3.7.8.	Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK)	45
3.7.9.	Chromate	46
3.7.10.	Siliziumdioxid, kristallin.....	46
3.7.11.	Arsen	47
3.7.12.	Nickel, metallisch und Nickelverbindungen	47
3.7.13.	Dichlordimethylether, Monochlordimethylether.....	47
3.7.14.	Beryllium.....	47
3.7.15.	Cadmium	48
3.7.16.	Wolfram- und kobalthaltige Hartmetallstäube.....	48
4.	Prävention	56
4.1.	Definition, Einführung.....	56
4.2.	Tabakrauchen und Lungenkarzinom	56
4.2.1.	Aktives Rauchen und Lungenkarzinom.....	57
4.2.2.	Passivrauchen und Lungenkarzinom	57
4.2.3.	Beendigung des Rauchens nach Diagnose Lungenkarzinom	57
4.2.3.1.	Beendigung des Rauchens vor chirurgischer Therapie	57
4.2.3.2.	Beendigung des Rauchens vor Chemotherapie	58
4.2.3.3.	Beendigung des Rauchens vor Strahlentherapie / Radiochemotherapie	58

4.2.3.4.	Entwicklung eines Zweitkarzinoms	59
4.3.	Berufliche Exposition und Lungenkrebs	59
4.4.	Strahlung	61
4.5.	Private Lebensführung und Ernährung	63
4.6.	Medikamentöse Primär- und Sekundärprävention ("Chemoprävention").....	64
5.	Früherkennung des Lungenkarzinoms	66
5.1.	Bildgebende Verfahren.....	66
5.1.1.	Einleitung	66
5.1.2.	Röntgenthorax-Übersicht.....	66
5.1.3.	Computertomographie (CT) des Thorax	67
5.2.	Sputumzytologie/ Endoskopische Verfahren/Tumormarker	75
6.	Diagnostik	77
6.1.	Klinische Präsentation.....	77
6.1.1.	Symptome	77
6.1.2.	Symptome des Primärtumors	77
6.1.3.	Symptome und klinische Zeichen der intrathorakalen Tumorausbreitung.....	78
6.1.4.	Symptome der extrathorakalen Tumorausbreitung.....	78
6.2.	Anamnese, klinische Untersuchung, Laboruntersuchungen	79
6.3.	Bildgebung und Diagnosesicherung	83
6.3.1.	Bildgebende Verfahren	83
6.3.1.1.	Thoraxübersicht.....	83
6.3.1.2.	Strahlenbelastung durch die Diagnostik	83
6.3.1.3.	Computertomographie (CT).....	83
6.3.1.4.	Morphologie.....	84
6.3.1.5.	T-Staging aus radiologischer Sicht.....	84
6.3.1.6.	N- Staging aus radiologischer Sicht	84
6.3.1.7.	Magnetresonanztomographie (MRT).....	85
6.3.1.8.	M-Staging	85
6.3.2.	Diagnosesicherung und Staging-Untersuchungen (T-Status)	86
6.3.2.1.	Bronchoskopie	89
6.3.2.2.	Zytologische Diagnosestellung und zytologische Differenzierung	90
6.3.2.3.	Sputumzytologie	91
6.3.2.4.	Perkutane Nadelaspiration.....	91
6.3.2.5.	Thorakoskopie (THSK).....	92

6.3.2.6.	Mediastinoskopie (MESK).....	92
6.3.2.7.	Thoraxsonographie.....	92
6.3.3.	Nuklearmedizinische Diagnostik.....	93
6.3.3.1.	Positronenemissionstomographie (PET) mit Fluor-18-Fluorodesoxyglukose (FDG).....	93
6.3.3.2.	FDG-PET zur Dignitätsbeurteilung von Lungenherden.....	93
6.3.3.3.	Ausbreitungsdiagnostik des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms.....	94
6.3.3.4.	Lymphknoten-Staging des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms.....	95
6.3.3.5.	Detektion von Fernmetastasen.....	100
6.3.3.6.	Ausbreitungsdiagnostik des kleinzelligen Lungenkarzinoms.....	101
6.3.3.7.	Rezidivdiagnostik.....	102
6.3.3.8.	Lungenperfusionsszintigraphie.....	102
6.3.3.9.	Knochenszintigraphie.....	102
6.3.3.10.	Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie und -PET bei neuroendokrinen Tumoren.....	103
6.4.	Isolierter Lungenrundherd.....	105
6.5.	Stadieneinteilung (Staging).....	108
6.6.	Pathologisch-anatomische Diagnostik.....	113
6.6.1.	Einleitung.....	113
6.6.2.	Bearbeitung von Lungenresektionspräparaten (Tumorsektate).....	113
6.6.3.	Bearbeitung von Lymphknoten.....	115
6.6.4.	Histopathologische Typisierung.....	116
6.6.5.	Immunphänotyp.....	118
6.6.6.	Tumorausdehnung am Resektionspräparat (Staging).....	119
6.6.7.	Resektionsränder - R-Klassifikation.....	120
6.6.8.	Differenzierungsgrad (Grading).....	121
6.6.9.	Regressionsgrading.....	122
6.6.10.	Untersuchungen auf molekulare Zielstrukturen.....	123
6.7.	Abschätzung der klinischen und funktionellen Operabilität.....	127
6.7.1.	Alter über 70 Jahre.....	127
6.7.2.	Lungenfunktion.....	127
6.7.2.1.	Prinzipien.....	128
6.7.2.2.	Spirometrie.....	128
6.7.2.3.	Berechnung der postoperativen Lungenfunktion.....	129
6.7.2.4.	Schwellenwerte für postoperative prädiktive Werte.....	130
6.7.3.	Blutgase und Sauerstoffsättigung in Ruhe.....	130
6.7.4.	Risikoabschätzung mittels Spiroergometrie.....	131
6.7.5.	Zerebro- und kardiovaskuläres Risiko.....	132
6.7.5.1.	Vorausgegangener Myokardinfarkt.....	132
6.7.5.2.	Vorausgegangene aortokoronare Bypassoperation.....	132

6.7.5.3.	Präoperative Bewertung der kardiovaskulären Risiken	133
6.7.5.4.	Präoperative Bewertung zerebrovaskulärer Erkrankungen	133
6.7.6.	Ernährungs- und Leistungsstatus.....	135
6.7.6.1.	Gewichtsverlust.....	135
6.7.6.2.	Leistungsstatus	135
6.7.7.	Präoperative Bewertung sonstiger Risiken	136
7.	Patientenaufklärung	137
7.1.	Einleitung	137
7.2.	Patientenzentrierte Kommunikation.....	138
7.3.	Spezielle Aufklärungssituationen	140
7.3.1.	Diagnosemitteilung	140
7.3.2.	Aufklärung über Behandlungsmaßnahmen	142
7.3.3.	Gespräche über schwerwiegende Änderungen im Krankheitsverlauf	143
7.3.4.	Vorausschauende Versorgungsplanung (Advance Care Planning, ACP).....	143
7.3.5.	Thematisieren von Tod und Sterben	144
8.	Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms	146
8.1.	Bedeutung von Alter, Komorbidität, prognostischer Einschätzung und Symptomlast als Selektionskriterium für Therapiemaßnahmen.....	146
8.2.	Konzept der frühzeitigen Integration palliativmedizinischer Versorgung	147
8.2.1.	Einleitung	147
8.3.	Stadium I / II und T3N1 (IIIA)	153
8.3.1.	Resektion im Stadium I / II und T3N1 (IIIA).....	153
8.3.1.1.	Indikation / Patientenselektion.....	153
8.3.1.2.	Standardverfahren	153
8.3.1.3.	Limitierte Resektion	153
8.3.1.4.	Manschettenresektion versus Pneumonektomie	154
8.3.1.5.	Lymphknotendissektion	155
8.3.1.6.	Resektion bei Brustwandinfiltration (T3).....	156
8.3.1.7.	VATS-Resektion versus Thorakotomie.....	157
8.3.1.8.	Inkomplette (R1- / R2-) Resektion	158
8.3.1.9.	Zusammenfassung und Empfehlungen.....	158
8.3.2.	Präoperative Chemotherapie	161
8.3.2.1.	Empfehlungen für die künftige Therapieentwicklung.....	162
8.3.3.	Postoperative Chemotherapie.....	162
8.3.3.1.	Indikation / Patientenselektion.....	162

8.3.3.2.	Effektivität.....	163
8.3.3.3.	Effektivität und Stadium	163
8.3.3.4.	Auswahl der Medikamente und Komorbidität	164
8.3.3.5.	UFT	164
8.3.3.6.	Zusammenfassung und Empfehlungen.....	165
8.3.3.7.	Empfehlungen für die künftige Therapieentwicklung.....	166
8.3.4.	Postoperative Radiotherapie und Radio-/Chemotherapie	166
8.3.4.1.	Indikation / Patientenselektion.....	166
8.3.4.2.	Effektivität.....	166
8.3.4.3.	Zusammenfassung und Empfehlungen.....	167
8.3.5.	Definitive Radiotherapie im Stadium I/ II und T3N1 (IIIA).....	167
8.3.5.1.	Standardverfahren.....	167
8.3.5.2.	Morbidität	168
8.3.5.3.	Stereotaktische Radiotherapie	168
8.3.5.4.	Zusammenfassung und Empfehlungen.....	169
8.3.6.	Algorithmus Stadium I/II + T3N1M0	170
8.4.	Pancoast-Tumor	172
8.4.1.	Therapiekonzept	172
8.4.1.1.	Einleitung	172
8.4.1.2.	Effektivität.....	173
8.4.1.3.	Morbidität / Letalität	173
8.4.1.4.	Zusammenfassung und Empfehlungen.....	174
8.4.1.5.	Empfehlungen für die künftige Therapieentwicklung.....	174
8.4.2.	Algorithmus Pancoast-Tumor	175
8.5.	Stadium III (T1-3N2 / T1-3N3 / T4N0-3)	176
8.5.1.	Heterogenität der Subgruppen im Stadium III – Implikationen für die Patientenselektion.	176
8.5.2.	Multimodale Therapie unter Einschluss der Operation im Stadium III mit N2-Befall und selektionierten Patienten im Stadium IIIA (T4N0/1)	177
8.5.2.1.	Primäre Operation und adjuvante Therapie im Stadium IIIA ₁ / IIIA ₂ und bei selektionierten Patienten im Stadium IIIA (T4N0 + T4N1)	177
8.5.2.2.	Multimodale Therapie unter Integration der Operation im Stadium IIIA ₃	179
8.5.2.3.	Präoperative Chemo-/Radiotherapie	182
8.5.2.4.	Zusammenfassung und Empfehlungen.....	184
8.5.3.	Definitive Radiotherapie Stadium III mit T1-3 N2 und Stadien IIIB (T4 N2) und IIIC (T3/4 N3)	186
8.5.3.1.	Indikation / Patientenselektion.....	188
8.5.3.2.	Standardverfahren.....	188
8.5.3.3.	Dosis und Fraktionierung	188
8.5.3.4.	Effektivität.....	189

8.5.3.5.	Morbidität	189
8.5.3.6.	Zusammenfassung und Empfehlungen.....	189
8.5.4.	Kombination aus Chemo- und Strahlentherapie im Stadium III.....	190
8.5.4.1.	Indikation / Patientenselektion.....	191
8.5.4.2.	Chemotherapie.....	192
8.5.4.3.	Radiotherapie.....	192
8.5.4.4.	Effektivität.....	192
8.5.4.5.	Morbidität	192
8.5.4.6.	Zusammenfassung und Empfehlungen.....	192
8.5.5.	Sonderfälle	195
8.5.5.1.	Ältere Patienten.....	195
8.5.5.2.	Komorbiditäten	195
8.5.5.3.	Konkurrierende Risiken im Stadium III – Hirnmetastasierung.....	195
8.5.6.	Algorithmus Stadium IIIA.....	197
8.5.7.	Algorithmus Stadium IIIB.....	198
8.6.	Stadium IV (ohne Indikation zur definitiven Lokaltherapie)	199
8.6.1.	Allgemeine Prinzipien (inkl. molekulare Testung und Erhebung des Performance Status).....	199
8.6.2.	Systemtherapie (Erstlinie) bei Patienten ohne Mutationsnachweis.....	203
8.6.2.1.	Patienten mit PD-L1-Expression von >50 %.....	203
8.6.2.2.	Patienten mit PD-L1-Expression von <50 % und ECOG 0-1	204
8.6.2.3.	Patienten mit PD-L1-Expression von <50 % und ECOG 2	212
8.6.2.4.	Stellenwert von Erhaltungstherapien	217
8.6.2.5.	Verlaufskontrollen.....	220
8.6.3.	Zweitlinientherapie bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom und ohne Mutationsnachweis	221
8.6.4.	Zweitlinientherapie bei Patienten mit nicht-Plattenepithelkarzinom ohne Mutationsnachweis	225
8.6.5.	Systemtherapie bei Patienten mit aktivierender Mutation des EGF-Rezeptors (ECOG 0-4).....	229
8.6.5.1.	Erstlinientherapie	229
8.6.5.2.	Resistenzmechanismen und Zweitlinientherapie bei EGFR mutierten Patienten.....	238
8.6.6.	Systemtherapie bei Patienten mit ALK-Translokation oder weiteren bekannten Treibermutationen (ECOG 0-4).....	240
8.6.6.1.	Erstlinientherapie bei Chemotherapie-naiven Patienten	240
8.6.6.2.	Zweitlinientherapie nach Versagen einer platinbasierten Standardchemotherapie	244
8.6.6.3.	Therapie nach Crizotinib-Versagen.....	245
8.6.6.4.	Therapie nach Versagen der zugelassenen ALK-Inhibitoren Crizotinib und Ceritinib....	246
8.6.7.	Systemtherapie bei Patienten mit ROS1-Fusionsgenen (ROS1 + NSCLC).....	246
8.6.7.1.	Erstlinientherapie	247
8.6.7.2.	Zweitlinientherapie (bei Crizotinib-Versagen)	248
8.6.8.	Systemtherapie bei Patienten mit BRAF-V600-Mutation	248

8.6.9.	Therapie bei sonstigen Treibermutationen beim NSCLC	250
8.6.10.	Systemtherapie (Drittlinie und ggf. weitere).....	251
8.6.11.	Best Supportive Care	253
8.6.12.	Therapie des Oligo-metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms	253
8.6.12.1.	Definition-Ausgangssituation	253
8.6.12.2.	Aktuelle Definition – Daten vom neuen IASLC Staging Project 2016/2017.....	254
8.6.12.3.	Therapie im „neuen vorgeschlagenen Stadium IVA (IASLC 2016/17)“	255
8.6.12.4.	Vorgehen im „neuen vorgeschlagenen Stadium IVB* (IASLC 2016/17)“	258
8.6.12.5.	Lokaltherapie von Hirnmetastasen	258
8.6.12.6.	Lokaltherapie von isolierten Nebennierenmetastasen.....	261
8.6.12.7.	Lokaltherapie von Knochenmetastasen.....	261
8.6.12.8.	Lokaltherapie des Lungentumors bei oligometastasierter Erkankung	262
8.6.12.9.	Systemtherapie bei OMD	263
8.6.13.	Algorithmen zum Stadium IV / IIIB (ohne Indikation zur definitiven Radiatio).....	265
9.	Behandlung des kleinzelligen Lungenkarzinoms	268
9.1.	Einleitung	268
9.2.	Prognoseparameter.....	268
9.3.	Behandlungsstrategie in der Übersicht.....	270
9.3.1.	Stellenwert der Therapieoptionen.....	270
9.3.2.	Allgemeine Empfehlungen zur Durchführung der Chemotherapie	270
9.4.	Behandlung im Stadium T1–2N0–1M0 (VLD).....	270
9.4.1.	Operation bei bekannter Histologie.....	271
9.4.2.	Postoperative Chemotherapie.....	272
9.4.3.	Postoperative Strahlentherapie.....	272
9.4.4.	Präoperative Chemotherapie	273
9.4.5.	Primäre definitive Chemostrahlentherapie.....	273
9.4.6.	Vorgehen bei Rundherd mit präoperativ nicht gesichertem kleinzelligen Lungenkarzinom	274
9.4.7.	Zusammenfassung und Empfehlungen für zukünftige Entwicklungen	274
9.5.	Behandlung der Tumorstadien T3–4 und/oder N2–3, M0 (Limited disease)	277
9.5.1.	Wahl der Chemotherapie	277
9.5.2.	Integration der Strahlentherapie.....	279
9.5.2.1.	Simultane vs. konsekutive Chemo-Strahlentherapie.....	279
9.5.2.2.	Frühe vs. späte Bestrahlung	280
9.5.2.3.	Konventionelle Fraktionierung versus hyperfraktionierte akzelerierte Bestrahlung	281
9.5.3.	Prophylaktische Schädelbestrahlung.....	281
9.5.4.	Neoadjuvante Therapiekonzepte	283

9.5.5.	Intensivierte Therapie.....	283
9.5.6.	Zusammenfassung und Wertung	285
9.6.	Behandlung des Stadiums M1 (extensive disease).....	288
9.6.1.	Wahl der Chemotherapiemedikamente	288
9.6.2.	Multidrug Protokolle.....	290
9.6.3.	Dosissteigerungen	291
9.6.4.	Therapieintervallverkürzung.....	292
9.6.5.	Reduzierte Chemotherapieintensität	293
9.6.6.	Strahlentherapeutische Indikationen bei fernmetastasierten Patienten.	294
9.6.7.	Prophylaktische Schädelbestrahlung.....	295
9.6.8.	Zusammenfassung und Wertung	295
9.7.	Therapie der älteren Patienten	298
9.7.1.	Aspekte der Chemotherapie	298
9.7.2.	Aspekte der Bestrahlung	299
9.7.3.	Operation bei älteren Patienten	300
9.8.	Erhaltungstherapie.....	300
9.8.1.	Chemotherapie.....	300
9.8.2.	Biologische Substanzen	301
9.9.	Rezidivtherapie	302
9.9.1.	Definitionen	302
9.9.2.	Refraktäre Erkrankung.....	303
9.9.3.	Resistente Erkrankung.....	303
9.9.4.	Sensitives Rezidiv	304
9.9.5.	Spätrezidiv	305
9.9.6.	Zusammenfassung und Wertung	305
9.10.	Neue Substanzen	308
9.10.1.	Kontrollierte Studien	308
9.10.2.	Bisher nicht in Phase III geprüft Zytostatika und Biologicals	308
10.	Behandlung des Lungenkarzinoms mit interventionellen Verfahren	310
10.1.	Maligner Pleuraerguss.....	310
10.2.	Hämoptysen	311
10.2.1.	Notfallmaßnahmen und Diagnostik	312
10.2.2.	Therapie.....	312
10.3.	Vena-cava-superior-Syndrom	313
10.4.	Tracheobronchiale Tumorobstruktion	314

10.4.1.	Mechanische Verfahren, Abtragung:.....	314
10.4.2.	Lasertherapie	315
10.4.3.	Elektroverfahren.....	316
10.4.4.	Kryotherapie	317
10.4.5.	Photodynamische Therapie	318
10.4.6.	Bronchiale und tracheale Stents.....	320
10.4.7.	Endobronchiale Brachytherapie	320
11.	Psychoonkologische Versorgung von Patienten mit Lungenkarzinomen	323
12.	Supportive Behandlung beim Lungenkarzinom	324
13.	Komplementärmedizin	325
13.1.	Krankheitsauseinandersetzung	325
13.2.	Ärztliche Beratung	326
13.3.	Medikamentöse Verfahren	326
13.4.	Ernährung.....	326
13.5.	Entspannungs- und Achtsamkeitsverfahren.....	327
14.	Palliativmedizinische Behandlung beim Lungenkarzinom	329
14.1.	Definition palliative Behandlung	329
14.2.	Dyspnoe	329
14.2.1.	Einleitung:.....	329
14.2.2.	Medikamentöse Therapie	332
14.2.2.1.	Opiate	332
14.2.2.2.	Sedativa	334
14.2.3.	Nichtpharmakologische Maßnahmen.....	335
14.2.3.1.	Sauerstoff.....	335
14.2.3.2.	Nichtmedikamentöse Therapie	335
14.3.	Schmerzen.....	336
14.3.1.	Definition	336
14.3.2.	Schmerzerfassung	336
14.3.3.	Medikamentöse Schmerztherapie	336
14.4.	Betreuung im Terminalstadium	337

14.4.1.	Einleitung	337
14.4.2.	Rasselatmung.....	339
14.4.3.	Kommunikation im terminalen Krankheitsstadium und in der Sterbephase	340
15.	Rehabilitation	341
16.	Nachsorge	344
16.1.	Allgemeines	344
16.2.	Aufgabe des Tabakrauchens	344
16.3.	Nachsorge im Anschluss an eine kurative Therapie.....	345
16.3.1.	Erfassung posttherapeutischer Komplikationen.....	345
16.3.2.	Symptomorientierte Nachsorge versus Nachsorge nach festem Zeitplan	345
16.3.3.	Kosten–Nutzen–Analysen	346
16.3.4.	Nachsorge mit weniger intensiven Untersuchungsmethoden versus Nachsorgen mit intensiven Untersuchungsmethoden	346
16.4.	Nachsorge im Anschluss an eine palliative Strahlen– oder Chemotherapie.....	348
16.5.	Krankenschwester assoziiertes Follow–up.....	349
16.6.	Forschungsbedarf.....	350
17.	Qualitätsindikatoren	351
18.	Anlagen	355
18.1.	Template Pathologiebefund – Biopsie	355
18.2.	Template Pathologiebefund – Resektionspräparat	356
19.	Literaturverzeichnis	359

1. Informationen zu dieser Leitlinie

1.1. Herausgeber

Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe (DKH).

1.2. Federführende Fachgesellschaften



Deutsche Gesellschaft für Pneumologie
und Beatmungsmedizin e.V.

Deutsche Krebsgesellschaft e. V.



1.3. Finanzierung der Leitlinie

Diese Leitlinie wurde von der Deutschen Krebshilfe im Rahmen des Leitlinienprogramms Onkologie gefördert.

1.4. Kontakt

Office Leitlinienprogramm Onkologie
c/o Deutsche Krebsgesellschaft e.V.
Kuno-Fischer-Straße 8
14057 Berlin

leitlinienprogramm@krebsgesellschaft.de
www.leitlinienprogramm-onkologie.de

1.5. Zitierweise

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 1.0, 2018, AWMF-Registernummer: 020/007OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Lungenkarzinom.98.0.html> (Zugriff am: TT.MM.JJJJ)

1.6. Besonderer Hinweis

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass alle Angaben, insbesondere zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissensstand zurzeit der Drucklegung der Leitlinie entsprechen können. Hinsichtlich der angegebenen Empfehlungen zur Therapie und der Auswahl sowie Dosierung von Medikamenten wurde die größtmögliche Sorgfalt beachtet. Gleichwohl werden die Benutzer aufgefordert, die Beipackzettel und Fachinformationen der Hersteller zur Kontrolle heranzuziehen und im Zweifelsfall einen Spezialisten zu konsultieren. Fragliche Unstimmigkeiten sollen bitte im allgemeinen Interesse der OL-Redaktion mitgeteilt werden.

Der Benutzer selbst bleibt verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung.

In dieser Leitlinie sind eingetragene Warenzeichen (geschützte Warennamen) nicht besonders kenntlich gemacht. Es kann also aus dem Fehlen eines entsprechenden Hinweises nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Bestimmung des Urhebergesetzes ist ohne schriftliche Zustimmung der OL-Redaktion unzulässig und strafbar. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form ohne schriftliche Genehmigung der OL-Redaktion reproduziert werden. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung, Nutzung und Verwertung in elektronischen Systemen, Intranets und dem Internet.

1.7. Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie

Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V., die Deutsche Krebsgesellschaft e.V. und die Deutsche Krebshilfe haben sich mit dem Leitlinienprogramm Onkologie (OL) das Ziel gesetzt, gemeinsam die Entwicklung und Fortschreibung und den Einsatz wissenschaftlich begründeter und praktikabler Leitlinien in der Onkologie zu fördern und zu unterstützen. Die Basis dieses Programms beruht auf den medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnissen der Fachgesellschaften und der DKG, dem Konsens der medizinischen Fachexperten, Anwender und Patienten sowie auf dem Regelwerk für die Leitlinienerstellung der AWMF und der fachlichen Unterstützung und Finanzierung durch die Deutsche Krebshilfe. Um den aktuellen Stand des medizinischen Wissens abzubilden und den medizinischen Fortschritt zu berücksichtigen, müssen Leitlinien regelmäßig überprüft und fortgeschrieben werden. Die Anwendung des AWMF-Regelwerks soll hierbei Grundlage zur Entwicklung qualitativ hochwertiger onkologischer Leitlinien sein. Da Leitlinien ein wichtiges Instrument der Qualitätssicherung und des Qualitätsmanagements in der Onkologie darstellen, sollten sie gezielt und nachhaltig in den Versorgungsalltag eingebracht werden. So sind aktive Implementierungsmaßnahmen und auch Evaluationsprogramme ein wichtiger Bestandteil der Förderung des Leitlinienprogramms Onkologie. Ziel des Programms ist es, in Deutschland professionelle und mittelfristig finanziell gesicherte Voraussetzungen für die Entwicklung und Bereitstellung hochwertiger Leitlinien zu schaffen. Denn diese hochwertigen Leitlinien dienen nicht nur dem strukturierten Wissenstransfer, sondern können auch in der Gestaltung der Strukturen des Gesundheitssystems ihren Platz finden. Zu erwähnen sind hier evidenzbasierte Leitlinien als Grundlage zum Erstellen und Aktualisieren von Disease Management Programmen oder die Verwendung von aus

Leitlinien extrahierten Qualitätsindikatoren im Rahmen der Zertifizierung von Organtumorzentren.

1.8. Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie

Bei diesem Dokument handelt es sich um die Langversion der S3-Leitlinie zum Lungenkarzinom. Neben der Langversion wird es folgende ergänzende Dokumente zu dieser Leitlinie geben:

- Kurzversion der Leitlinie
- Laienversion (Patientenleitlinie)
- Leitlinienreport zum Erstellungsprozess der Leitlinie 2006-2010
- Leitlinienreport zum Aktualisierungsprozess 2013-2018
- Dokument mit Evidenztabelle der Version 2010

Diese Leitlinie und alle Zusatzdokumente sind über die folgenden Seiten zugänglich.

- Leitlinienprogramm Onkologie (<http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Lungenkarzinom.98.0.html>)
- AWMF (www.awmf.org/leitlinien/)
- Guidelines International Network (www.g-i-n.net)

1.9. Zusammensetzung der Leitliniengruppe

1.9.1. Koordination und Redaktion

Prof. Dr. Dieter Ukena

Ko-Koordinator: Dr. Nicolas Schönfeld

1.9.2. Beteiligte Fachgesellschaften und Autoren

In Tabelle 1 sind die an der Ersterstellung (Version 2010) und ersten Aktualisierung im Rahmen des Leitlinienprogramms Onkologie (Version 1.0) beteiligten Fachgesellschaften und anderen Organisationen sowie die jeweils benannten Fachexperten/Fachexpertinnen aufgelistet¹. In Tabelle 2 sind die Mitglieder der Arbeitsgruppen für die Aktualisierung der Leitlinie (Version 1.0) aufgelistet.

Tabelle 1: Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	Mandatsträger
Arbeitsgemeinschaft Chirurgische Onkologie - Viszeralchirurgie in der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (CAO-V)	Beate Rau**
Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (AIO)	Karl Deppermann*** ; Wilfried Eberhardt***; Rudolf M. Huber***; Tobias Overbeck**; Martin Reck***; Martin Sebastian**; Jutta Hübner*; Berthold Fischer*; Thomas Gauler*; Norbert Niederle*; Ernst Späth-Schwalbe*; Martin Wolf*
Arbeitsgruppe biologische Krebstherapie	Markus Horneber*
Berufsverband Deutscher Pathologen	Alfred Böcking*; Philipp Schnabel**, Klaus Junker**
Berufsverband der niedergelassenen Hämatologen und Onkologen (BNHO)	Hans Werner Tessen*
Bundesverband der Pneumologen (BdP)	Andreas Hellmann*
Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin (DGAUM)	Thomas Kraus*; Dennis Nowak*** ² Uta Ochmann*;
Deutsche Gesellschaft für Epidemiologie (DGEpi)	Irene Brüske*; Heinz-Erich Wichmann*
Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (GMDS)	Heike Bickeböller*; Heinz-Erich Wichmann*
Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN)	Richard P. Baum*; Dirk Hellwig*

¹ bei Wechsln bzgl. der mandatierenden Organisation zwischen Ersterstellung und Aktualisierung wurde das Mandat bei der Aktualisierung 2013-2017 angegeben.

² Bei der Aktualisierung als Fachexperte ad personam beteiligt für die Aktualisierung der arbeitsmedizinischen Abschnitte

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	Mandatsträger
Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP)	Martin Weber*; Wiebke Nehls**; Susanne Riha***
Arbeitsgemeinschaft Prävention und integrative Medizin in der Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e. V.(PRiO)	Josef Beuth*, Ralph Mücke***
Arbeitsgemeinschaft Onkologische Thoraxchirurgie in der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (AOT)	Frank Noack***
Arbeitsgemeinschaft Onkologische Thoraxchirurgie in der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (AOT) und Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie (DGT)	Hans Hoffmann***
Arbeitsgemeinschaft Psychoonkologie (PSO)	Andreas Werner*; Martin Wickert*; Susanne Singer**
Arbeitskreis Supportive Maßnahmen in der Onkologie (ASORS)	Maria Steingrüber*; Andreas S. Lübbe* Hartmut Link**
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)	Frank Griesinger***; Jürgen Wolf** Uwe Martens*; Alexander Schmittel*
Deutsche Gesellschaft für Pathologie e. V. (DGPath)	Rainer M. Bohle*; Iver Petersen*; Klaus Junker**
Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP)	Stefan Andreas*; Nikolas Dickgreber*; Thomas Fink*; Detlef Kirsten*; Susanne Lang*; Martin Steins*; Helmut Teschler*; Heinrich Worth*; Lutz Freitag*; Hubert Hautmann*; Thorsten Blum***; Joachim Ficker***; Andreas Gröschel**; Sylvia Gütz***; David Heigener**; Felix Herth***; Nicolas Schönfeld***; Wolfgang Schütte***; Dieter Ukena***; Christian Witt***
Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)	Martin Stuschke***; Michael Flentje*; Christian Rube*
Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie (DGT)	Servet Bölükbas**; Thomas Graeter** Christian Kugler**; Joachim Pfannschmidt**; Robert Scheubel**; Hendrik Dienemann*; Stephan Eggeling*; Godehard Friedel*; Bernward Passlick*; Georgios Stamatis*; Erich Stoelben*; Lothar Swoboda*

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	Mandatsträger
Deutsche Röntgengesellschaft (DRG)	Jens Vogel-Claussen*** ; Dag Wormanns***; Claus Peter Heußel*; Stefan Diederich*; Hans-Ulrich Kauczor*
Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften (HVBG), Deutsche gesetzliche Unfallversicherung (DGUV)	Frank Hoffmeyer*
Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie, Charité Berlin	Jacqueline Müller-Nordhorn*; Thomas Reinhold*
Österreichische Gesellschaft für Pneumologie (ÖGP)	Otto Burghuber***; Maximilian Hochmair**; Andrea Mohn-Staudner***; Klaus Kirchbacher*
Österreichische Gesellschaft für Radioonkologie (ÖGRO)	Thomas Auberger*; Boris Pokrajac*
Zentralverband der Physiotherapeuten/Krankengymnasten (ZVK)	Michaela Franke*
Pneumologisch-onkologische onkologische Arbeitsgemeinschaft in der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (POA)	Wolfgang Brückl***; Fernando Gamarra***; Christian Grohé***; Christoph Schäper***; Monika Serke***; Günter Tessmer***; Michael Thomas***
Konferenz Onkologischer Kranken- und Kinderkrankenpflege (KOK)	Paradies, Kerstin**; Elke Irlinger Wimmer*
Krebsgesellschaft Nordrhein-Westfalen	Klaus-Michael Müller*
Selbsthilfe Lungenkrebs	Barbara Baysal***; Werner Kleinert**
Kompetenz-Centrum Onkologie des MDK	Klaus-Peter Thiele**
Universität Köln (als Fachexperte ad personam beteiligt)	Reinhard Büttner** (ohne Stimmrecht)
Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT)	Hagen Barlag** (für Aktualisierung der Qualitätsindikatoren)
Zeitraum der Beteiligung * = 2006-2010; ** = 2013-2018; *** = 2006-2018;	

Tabelle 2: Arbeitsgruppen des Aktualisierungsprozesses 2013-2018 und deren Mitglieder

Arbeitsgruppe	Mitglieder der Arbeitsgruppe (AG-Leiter fett markiert)
Früherkennung	H. Hoffmann , W. Brückl, J. Ficker, F. Gamarra, F. Herth, C. Witt, D. Wormanns, J. Vogel-Claussen
Pathologie	K. Junker , S. Bölükbas, K. Deppermann, C. Grohé, S. Gütz, R.M. Huber, C. Kugler
Therapie NSCLC IV	M. Serke , T. Graeter, A. Gröschel, J. Pfannschmidt, M. Reck, M. Serke, W. Eberhardt, F. Griesinger, J. Wolf
Patienteninformation/ Palliativ	W. Nehls , D. Heigener, H. Link, W. Nehls, T. Overbeck, S. Riha, R. Scheubel, M. Sebastian, G. Tessmer, M. Thomas, J. Wolf, W. Kleinert
Qualitätsindikatoren	T. Blum, F. Noack, B. Rau, C. Schäper, S. Singer, K. Junker, M. Thomas, H. Hoffmann, H. Barlag, F. Griesinger, J. Ficker, H. Barlag, S. Wesselmann (Federführung und Organisation), M. Follmann (Moderation)

1.9.3. Patientenbeteiligung

Die Leitlinie wurde unter direkter Beteiligung einer Patientenvertreterin erstellt. Frau Barbara Baysal war an der Erstellung und Aktualisierung der Leitlinie beteiligt und nahm mit eigenem Stimmrecht an den Konsensuskonferenzen teil.

1.9.4. Beteiligte externe Experten

- Dr. Katrin Schaller, Dr. Ute Mons (Deutsches Krebsforschungszentrum) für die Aktualisierung der Kapitel 3.7.1 und 3.7.2.

1.9.5. Methodische Begleitung

Durch das Leitlinienprogramm Onkologie:

- Dipl.-Soz.Wiss. Thomas Langer (OL-Office)
- Dr. med. Markus Follmann MPH MSc (OL-Office)
- Dr. med. Monika Nothacker MPH (AWMF-IMWi)

Durch externe Auftragnehmer:

- Dr. rer. medic. Tim Mathes (Literaturrecherche und Qualitätsbewertung für die Aktualisierung 2018)
- Dr. med. Simone Wesselmann, MBA (Aktualisierung der Qualitätsindikatoren)

1.10. Redaktioneller Hinweis

Geschlechtsneutrale Formulierung

Ausschließlich zum Zweck der besseren Lesbarkeit wird auf die geschlechtsspezifische Schreibweise verzichtet. Alle personenbezogenen Bezeichnungen in diesem Dokument sind somit geschlechtsneutral zu verstehen.

1.11. Verwendete Abkürzungen

Abkürzung	Erläuterung
13cRA	13-cis-retinoic acid
ACCP	American College of Chest Physician
AIS	Adenokarzinom in situ
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALARA	As low as reasonable achievable
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
ATS	American Thoracic Society
AUC	Area under the Curve
AWMF-IMWi	AWMF-IMWi
BAL	Bronchoalveoläre Lavage
BGB	Bundesgesetzbuch
BK	Berufskrankheit
BRSK	Bronchoskopie
COPD	Chronic obstruktive pulmonary disease
CT	Computertomographie
DFG	Deutsche Forschungsgemeinschaft
DLCST	Dänisches Lung Cancer Screening Trial
DNA	Deoxribonucleic acid
EBUS	Endobronchialer Ultraschall
ED	Extensive disease

Abkürzung	Erläuterung
EG	Empfehlungsgrad, A = starke Empfehlung, B = Empfehlung, 0 = offene Empfehlung
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EKG	Elektrokardiogramm
ERS	European Respiratory Society
EUS	Endoskopischer Ultraschall
FDG-PET	Positronenemissinstomographie mit Flour-18-Fluorodesoxyglukose
FEV	Forciertes expiratorisches Volumen
HE-Färbung	Hämatoxylin-Eosin-Färbung
HR	Hazard Ratio
IARC	International Agency for Research on Cancer
IASLC	International Association for the Study of Lung Cancer
IP	Intraperitoneal
LD	Limited disease
LDCT	Low-dosis computer chromatography
LK	Lymphknoten
LL	Leitlinie
LoE	Level of Evidence
LUSI	Lung tumor screening and intervention trial
MASCC	Multinational Association of Supportive Care in Cancer
MIA	Minimalinvasives Adenokarzinom
MRT	Magnetresonanztomographie
Nab	nanoparticle albumin bound
NELSON	Dutch-Belgian Randomized Lung Cancer Screening Trial
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence

Abkürzung	Erläuterung
NIH	National Institutes of Health
NPV	Negative predictive value
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom
NSE	Neuronenspezifische Enolase
NSLT	National Lung Screening Trial
OMD	Oligometastasierte Erkrankung
OP	Operation
ORR	Objective Response Rate
OS	Overall survival (Gesamtüberleben)
p.a.	Posterior-anterior
PCR	Polymerase Chain Reaction (Polymerase-Kettenreaktion)
PCI	Prophylactic cranial irradiation (Prophylaktische Schädelbestrahlung)
PET	Positronenemissionstomographie
PFS	Progression Free Survival
PLCO	Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening
PPV	Positive Predictive Value
QoL	Quality of Life
RCT	Randomized Controlled Trial
REACH	Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals
RG	Regressionsgrading
RKI	Robert Koch-Institut
RR	Realtives Risiko
RT	Radiotherapie
RöV	Röntgenverordnung

Abkürzung	Erläuterung
SCLC	Kleinzelliges Lungenkarzinom (small cell lung cancer)
SRS	Slow- reacting substance
ST	Statement
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TLCO	Kohlenmonoxid-Transferfaktor
TNM	Klassifikationssystem (Tumor, Nodus, Metastasen)
TTNA	Transthoracic needle aspiration
TTUS	Transthoracic ultra sound
UICC	Union for International Cancer Control
VAMLA	Videoassistierte mediastinale Lymphadenektomie
VATS	Videoassistierte thorakoskopische Operationstechnik
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VLD	Very limited disease
WHO	Weltgesundheitsorganisation
ZNS	Zentralnervensystem

2. Einführung

2.1. Wesentliche Neuerungen durch die 1. Aktualisierung der Leitlinie (2018)

Die Aktualisierung der Leitlinie erfolgte in den folgenden Kapiteln:

Kapitel 5: Früherkennung des Lungenkarzinoms

In Anbetracht der hohen Letalität von Lungenkrebs ist die Früherkennung ein enorm wichtiges Thema. Mittlerweile wurden die Ergebnisse des National Lung Screening Trial (NLST) des National Cancer Institute der USA publiziert. Aufgrund der vorliegenden Daten und der darauf beruhenden Nutzen-Risiko-Bewertung hat die Leitliniengruppe für definierte Risikopopulationen eine Kann-Empfehlung (Empfehlungsgrad 0, Option) zugunsten eines CT-basierten Früherkennungsprogramms unter bestimmten Qualitätsbedingungen formuliert (siehe Abschnitt 5.1.3)

Kapitel 6.5: Stadieneinteilung (Staging)

Die aktuelle TNM-Klassifikation (8. Auflage, 2017) wurde in die Leitlinie aufgenommen. Insbesondere die neue Gruppe mit isolierter Fernmetastase (M1b) muss aufgrund der Langzeitprognose herausgestellt werden (siehe Seite 108 sowie Kapitel 6.6.6).

Kapitel 6.6: Pathologisch-anatomische Diagnostik

Die aktuelle WHO-Klassifikation der Lungentumoren (4. Auflage, Travis et al. 2015) wurde in die Leitlinie aufgenommen. Eine wichtige histologische Gruppe der nicht-kleinzelligen Lungenkarzinome (NSCLC), die Adenokarzinome, wurde vollständig neu klassifiziert. Dieser neuen Klassifikation kommt prognostische und sogar prädiktive Bedeutung zu. Aufgrund neuer molekular-gezielter medikamentöser Ansätze in der Therapie des metastasierten Stadiums wurde das Anforderungsprofil an die pathologische Untersuchung von Gewebeproben erheblich ausgeweitet. Molekulare Analysen und immunpathologische Untersuchungen der Tumorproben als Voraussetzung für die Festlegung einer dezidierten medikamentösen Therapie wurden in die Leitlinie aufgenommen (siehe Kapitel 6.6.4, 6.6.5 und 6.6.10)

Kapitel: 7: Patientenaufklärung

Das Kapitel zur Patientenaufklärung wurde unter Berücksichtigung der seit 2015 verfügbaren S3-Leitlinie Palliativmedizin und anderer OL-Leitlinien vollständig aktualisiert. Aufgenommen wurden unter anderem Empfehlungen zur Vorausschauenden Versorgungsplanung (Advance Care Planning, ACP,) und Statements zum Training kommunikativer Kompetenzen.

Kapitel 8.2: Konzept der frühzeitigen Integration palliativmedizinischer Versorgung

Auf der Grundlage mehrerer Studien wurde eine Empfehlung für die frühe und routinemäßige Integration der Palliativversorgung bei Patienten mit einem nicht-heilbaren Lungenkarzinom ausgesprochen.

Kapitel 8.6: Stadium IV (ohne Indikation zur definitiven Lokaltherapie)

Unter dem Stichwort „Personalisierte Therapie“ oder „Stratifizierende Therapie“ haben sich die Prinzipien, insbesondere der Chemotherapie im metastasierten Stadium, tiefgreifend geändert. Dieses gilt insbesondere für die Erstlinien-Chemotherapie bei Nachweis einer EGFR-Mutation sowie für die Zweitlinien-Chemotherapie bei Nachweis einer EML4-ALK-Translokation (siehe 8.6.5 und 8.6.6.). Auch für die Tyrosinkinase-Inhibition der Oncogene EML4-ALK, ROS1 und BRAF V600 gab es therapieentscheidende Neuentwicklungen, welche den Stellenwert der bisher etablierten zytostatischen Chemotherapie stark relativierten (siehe 8.6.7.)

Ein weiterer Aspekt der Chemotherapie im metastasierten Stadium des NSCLC mit neuen wissenschaftlichen Erkenntnissen ist die sogenannte Erhaltungskemotherapie (siehe 8.6.2.4)

Während des Update-Prozesses der S3-LL gab es zahlreiche Neuentwicklungen im Bereich der immunologischen Tumorthherapie. Im Vordergrund standen die Entwicklungen im Bereich der sog. Checkpoint-Inhibitoren wie Nivolumab, Pembrolizumab und seit 2017 Atezolizumab (siehe 8.6.2.1 und 8.6.3)

Die an molekularen Zielstrukturen ausgerichteten Therapiemodalitäten –aktuell an Treibermutationen ausgerichtete Therapieinterventionen und immunonkologische Therapieformen– führten aufgrund von Wirksamkeit und Verträglichkeit der Therapie dazu, dass die Systemtherapie im metastasierten Stadium des NSCLC komplett neu formuliert und in den entsprechenden Therapiealgorithmen hinsichtlich ihrer Priorität festgelegt werden mußte.

Kapitel 0:

Palliativmedizinische Behandlung beim Lungenkarzinom

Das Kapitel würde auf der Grundlage der S3-Leitlinie Palliativmedizin überarbeitet. Wesentliche Aspekte der Querschnittsleitlinie für Patienten mit einem Lungenkarzinom (Dyspnoe, Schmerzen, Betreuung im Terminalstadium) wurde für diese organspezifische Leitlinie adaptiert

Kapitel zu gesundheitsökonomischen Fragestellungen:

Das bisherige Kapitel war nicht Gegenstand der Aktualisierung und wird aufgrund der veralteten Datenlage bis zu einer Aktualisierung des Themas nicht mehr aufgeführt.

Kapitel 17: Qualitätsindikatoren

Die bisher in der Leitlinie definierten Qualitätsindikatoren wurden anhand der aktualisierten Leitlinie überprüft und ggf. gestrichen. Aufgrund der aktualisierten Empfehlungen wurde fünf neue Qualitätsindikatoren definiert (siehe Tabelle 34).

2.2. Geltungsbereich und Zweck

2.2.1. Zielsetzung

Ziele der vorliegenden S3-Leitlinie sind:

- Unterstützung von Ärzten, betroffenen Patienten und Bürgern mit einem erhöhten Risiko für ein Lungenkarzinom bei medizinischen Entscheidungen durch evidenzbasierte und formal konsenterte Empfehlungen
- Schaffung einer Grundlage für inhaltlich gezielte ärztliche Aus-, Fort- und Weiterbildungsmaßnahmen
- flächendeckende Umsetzung einer multidisziplinären, qualitätsgesicherten und sektorübergreifenden Versorgung des Lungenkarzinoms
- Optimierung der Diagnosekette und der stadiengerechten Therapie sowohl bei der Ersterkrankung als auch beim Rezidiv bzw. bei einer Metastasierung

Durch die Umsetzung dieser Ziele soll mittel- und langfristig die Mortalität der Patienten mit Lungenkarzinomen gesenkt und die Lebensqualität erhöht werden.

2.2.2. Patientenzielgruppe

Die Leitlinie adressiert die Versorgung aller Patienten mit einem Lungenkarzinom sowie darüber hinaus die Versorgung bzgl. Früherkennung von Bürgern mit einem erhöhten Risiko für ein Lungenkarzinom.

2.2.3. Adressaten

Die Empfehlungen der Leitlinie richten sich an alle Ärzte und Angehörige von Berufsgruppen, die mit der Versorgung von Patienten mit Lungenkarzinomen befasst sind (Internisten, Pneumologen, Radiologen, Nuklearmediziner, Pathologen, Thoraxchirurgen, Radioonkologen, Hämatonkologen, Psychoonkologen, Pflegekräfte) und an alle an Lungenkrebs erkrankte Patienten und deren Angehörige.

Weiterhin kann die Leitlinien von der (Fach)Öffentlichkeit und den folgenden Institutionen zur Information über die gute medizinische Praxis genutzt werden:

- medizinisch-wissenschaftliche Fachgesellschaften und Berufsverbände

- Interessenvertretungen der Patienten (Patienten- und Selbsthilfeorganisationen)
- Qualitätssicherungseinrichtungen und Projekte sowie gesundheitspolitische Einrichtungen und Entscheidungsträger auf Bundes- und Länderebene: Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (ZI), Gemeinsamer Bundesausschuss (GBA), Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), das Robert-Koch-Institut (RKI) Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTIG), Arbeitsgemeinschaft Deutsche Tumorzentren (ADT), Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID) etc.
- Kostenträger

Der Anwendungsbereich der Leitlinie umfasst den ambulanten und stationären Versorgungssektor.

2.2.4. **Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren**

Diese S3-Leitlinie ist maximal bis 2022 oder bis zur nächsten Aktualisierung gültig. Vorgesehen sind regelmäßige Überprüfungen der Aktualität und Anpassungen bei dringendem Änderungsbedarf. Kommentare und Hinweise für den Aktualisierungsprozess sind ausdrücklich erwünscht und können an folgende Adresse gesendet werden: lungenkarzinom@leitlinienprogramm-onkologie.de

2.3. Grundlagen der Methodik

Die methodische Vorgehensweise bei der Ersterstellung der Leitlinie ist im Leitlinienreport aus dem Jahr 2010 dargelegt.

Das methodische Vorgehen bei der ersten Aktualisierung der Leitlinie im Rahmen des Leitlinienprogramms Onkologie ist Gegenstand eines separaten Leitlinienreports.

Beide Dokumente sind im Internet z. B. auf den Seiten des Leitlinienprogramms Onkologie (<http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Lungenkarzinom.98.0.html>) und den Seiten der AWMF (<http://www.awmf.org/>) frei verfügbar.

2.3.1. Schema der Evidenzgraduierung

2.3.1.1. Ersterstellung Leitlinie (2006-2010)

Bei der Ersterstellung Leitlinie (2006-2010) wurde für die Graduierung der Evidenz das in Tabelle 3 aufgeführte System des Oxford Centre for Evidence-based Medicine in der Version von 2001 verwendet. Die in den Empfehlungen aus 2010 aufgeführten Level of Evidence beziehen sich auf dieses Schema.

Tabelle 3: Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence (Mai 2001), übersetzte Version von Gabriele Schlömer, FR Gesundheit, Universität Hamburg

Level	Therapie/Prävention, Ätiologie/ Nebenwirkungen	Prognose	Diagnose	Differential Diagnose/ Symptom Prävalenz-studie	Ökonomische - und Entscheidungsanalyse
1a	Systematischer Review (SR) (mit Homogenität von Randomisiert-kontrollierten Studien (RCTs))	SR (mit Homogenität*) der eingeschlossenen Kohortenstudien; Klinische Entscheidungsfindung (CDR†) validiert in verschiedenen Populationen	SR (mit Homogenität*) der Level 1 diagnostischen Studien; CDR† mit 1b Studien von verschiedenen klinischen Zentren	SR (mit Homogenität*) von prospektiven Kohortenstudien	SR (mit Homogenität*) von Level 1 ökonomischen Studien
1b	Einzelner RCT (mit engem Konfidenzintervall‡)	Einzelne Kohortenstudie mit ≥ 80% Nachbeobachtungsrate; CDR† validiert in einer einzelnen Population	Validierungs-** Kohortenstudie mit gutem††† Referenzstandard; oder getesteter CDR† in einem klinischem Zentrum	Prospektive Kohortenstudie mit guter Nachbeobachtungsraterate****	Analyse basiert auf klinisch sinnvollen Kosten oder Alternativen; systematische(r) Review(s) der Evidenz; und Einbeziehung einer Sensitivitätsanalyse
1c	Alle oder keiner §	Alle oder keiner Fallserie	Absolute SpPins und SnNouts††	Alle oder keiner Fallserie	Absolute ökonomische Kosten-Nutzen-Analyse ††††
2a	SR (mit Homogenität*) der Kohortenstudien	SR (mit Homogenität*) von entweder retrospektiven Kohortenstudien oder unbehandelten Kontrollgruppen in RCTs	SR (mit Homogenität*) von Level >2 diagnostischen Studien	SR (mit Homogenität*) von 2b und besseren Studien	SR (mit Homogenität*) von Level >2 ökonomischen Studien

2b	Einzelne Kohorten Studie (eingeschlossenen RCT mit schlechter Qualität; z.B. <80% Nachbeobachtungsrate)	Retrospektive Kohortenstudie oder Nachbeobachtungsrate von unbehandelten Kontrollpatienten in einem RCT; Ableitung einer CDR† oder lediglich validiert bei einem Teil der Stichprobe§§§	Explorative** Kohortenstudie mit gutem††† Referenzstandard; CDR† nach Derivation oder lediglich validiert bei einem Teil der Stichprobe§§§ oder Basisdaten	Retrospektive Kohortenstudie , oder geringe Nachbeobachtungsrate	Analyse basiert auf klinisch sinnvollen Kosten oder Alternativen; begrenzte(r) Review der Evidenz, oder einzelne Studie; und Einschluss multi-variabler Sensitivitätsanalyse
2c	Ergebnisforschung; Ökologische Studien	Ergebnisforschung		Ökologische Studien	Audit oder Ergebnisforschung
3a	SR (mit Homogenität*) von Fall-Kontroll-Studien		SR (mit Homogenität*) von 3b und besseren Studien	SR (mit Homogenität*) von 3b und besseren Studien	SR (mit Homogenität*) von 3b und besseren Studien
3b	Einzelne Fall-Kontroll Studie		Nicht-konsequente Studie ; oder ohne Konsistenz der angewendeten Referenzstandards	Nicht-konsequente Kohortenstudie oder sehr limitierte Population	Analyse basiert auf limitierte Alternativen oder Kosten, qualitativ schlechte Berechnung der Daten, aber Einschluss der Sensitivitätsanalyse mit klinisch relevanten Variationen.
4	Fall-Serie (und qualitative schlechte Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien)	Fall-Serie (und qualitative schlechte prognostische Kohortenstudien)	Fall-Kontrolle Studie , schlechte oder nicht unabhängige Referenzstandards	Fall-Serie oder veralteter Referenzstandard	Analyse ohne Sensitivitätsanalyse
5	Expertenmeinung ohne kritische Analyse oder basiert auf physiologischer oder experimenteller Forschung oder "Grundprinzipien"	Expertenmeinung ohne kritischer Analyse oder basiert auf physiologischer oder experimenteller Forschung oder "Grundprinzipien"	Expertenmeinung ohne kritische Analyse oder basiert auf physiologischer oder experimenteller Forschung oder "Grundprinzipien"	Expertenmeinung ohne kritische Analyse oder basiert auf physiologischer oder experimenteller Forschung oder "Grundprinzipien"	Expertenmeinung ohne kritische Analyse oder basiert auf ökonomischer Theorie oder "Grundprinzipien"

Legende:

* = Mit Homogenität meinen wir einen systematischen Review ohne bedeutender Varianz (Heterogenität) in bezug auf die Richtung und die Varianz der Ergebnisse zwischen einzelnen Studien. Nicht alle systematischen Reviews mit statistisch signifikanter Heterogenität müssen zwingend besorgniserregend sein und nicht alle besorgniserregenden Heterogenitäten müssen statistisch signifikant sein. Wie oben erwähnt sollten Studien mit besorgniserregender Heterogenität mit einem "-", am Ende des gewünschten Grades versehen werden.

† = Clinical Decision Rule (CDR) = Klinische Entscheidungsfindung. (Dies sind Algorithmen oder Punktesysteme, die zu einer prognostischen Schätzung oder einer diagnostischen Kategorie führen.)

‡ = Siehe Anmerkung #2 als Hilfe zum Verständnis, Eingruppieren und Gebrauch von Studien mit breiten Konfidenzintervallen.

§ = Trifft zu, wenn alle Patienten starben, bevor die Therapie verfügbar war und nach Einführung der Therapie einige überleben; oder wenn einige Patienten starben, bevor die Therapie verfügbar war und keiner nach Einführung der Therapie stirbt.

§§ = Mit qualitativ schlechten Kohortenstudien meinen wir jene, die die Vergleichsgruppe nicht klar definiert hat und/oder die Exposition und Ergebnisse nicht in der gleichen objektiven Art und Weise (verblindet) in den beiden Gruppen (exponiert und nicht-exponiert) gemessen hat und/oder keine angemessenen Störfaktoren identifiziert und kontrolliert hat und/oder keine angemessene Nachbeobachtungsrate hatte.

Mit qualitativ schlechten Fall-Kontrolle Studien meinen wir jene, die keine definierte Vergleichsgruppe hat und/oder die Exposition und Ergebnisse nicht in der gleichen objektiven Art und Weise (verblindet) in den beiden Gruppen (Fälle und Kontrollen) gemessen hat und/oder keine angemessenen Störfaktoren identifiziert und kontrolliert hat.

§§§ = Eine Validierung bei einem Teil der Stichprobe wird erreicht, wenn alle Informationen in einem Zweig gesammelt werden und dieser dann künstlich in Derivations- und Validierungsgruppe geteilt wird.

†† = Eine "Absolute SpPin" ist ein diagnostisches Ergebnis dessen Spezifität so hoch ist, so dass ein Positives Ergebnis die Diagnose einschließt. Ein "Absolute SnNout" ist ein diagnostisches Ergebnis, dessen Sensitivität so hoch ist, so dass das Negative

Ergebnis die Diagnose ausschließt.

‡‡ = Gut, besser und schlecht bezieht sich auf den Vergleich zwischen Behandlungen im Sinne ihrer klinischen Risiken und Nutzen.

††† = Gute Referenzstandards sind unabhängig vom Test und werden blind oder objektiv an allen Patienten angewandt. Schlechte Referenzstandards werden zufällig angewandt, sind aber dennoch vom Test unabhängig. Der Gebrauch nicht unabhängiger Referenzstandards (wenn der Test in der Referenz eingeschlossen ist oder wenn das Testen die Referenz beeinflusst) impliziert eine Level 4 Studie.

†††† = Behandlungen mit hohem Nutzen sind ebenso gut, aber günstiger oder besser bei gleichen oder geringeren Kosten. Behandlungen mit geringem Nutzen sind ebenso gut, aber teurer oder schlechter bei gleichen oder höheren Kosten.

** = Validierungsstudien testen die Qualität eines spezifischen diagnostischen Tests, basierend auf der vorher entwickelten Evidenz. Eine explorative Studie sammelt Informationen und untersucht alle Daten (z.B. mit einer Regressionsanalyse) um herauszufinden, welche Faktoren signifikant sind.

*** = Mit qualitativ schlechten prognostischen Kohortenstudien meinen wir solche, in denen die Stichprobenauswahl verzerrt ist und diejenigen Patienten bevorzugt, die bereits das Ergebnis haben oder die Messung der Ergebnisse in weniger als <80% der Studienpopulation durchgeführt wurde oder das Ergebnis durch nicht verblindete nicht objektive Art und Weise gemessen wurde oder keine Korrigierung der Störfaktoren stattfand.

**** = Eine gute Nachbeobachtungsrate in einer Differentialdiagnosestudie ist >80%, mit angemessener Zeit für das Auftreten alternativer Diagnosen (z.B. 1-6 Monate akute, 1 - 5 Jahre chronische)

2.3.1.2. Erste Aktualisierung der Leitlinie (2013-2018)

Bei der ersten Aktualisierung der Leitlinie (2013-2018) das System des Oxford Centre for Evidence-based Medicine System in der Version von 2009 verwendet (siehe Tabelle 4). Die in den Empfehlungen aus 2018 aufgeführten Level of Evidence beziehen sich auf dieses Schema.

Tabelle 4: Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford (Version März 2009)

Level	Therapy / Prevention, Aetiology / Harm	Prognosis	Diagnosis	Differential diagnosis / symptom prevalence study	Economic and decision analyses
1a	SR (with homogeneity) of RCTs	SR (with homogeneity) inception cohort studies; CDR validated in different populations	SR (with homogeneity) of Level 1 diagnostic studies; CDR with 1b studies from different clinical centers	SR (with homogeneity) of prospective cohort studies	SR (with homogeneity) of Level 1 economic studies
1b	Individual RCT (with narrow Confidence Interval)	Individual inception cohort study with > 80 % follow-up; CDR validated in a single population	Validating cohort study with good reference standards; or CDR tested within one clinical centre	Prospective cohort study with good follow-up	Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; systematic review(s) of the evidence; and including multi-way sensitivity analyses
2a	SR (with homogeneity) of cohort studies	SR (with homogeneity) of either retrospective cohort studies or	SR (with homogeneity) of Level >2 diagnostic studies	SR (with homogeneity) of Level 2b and better studies	SR (with homogeneity) of Level >2 economic studies

Level	Therapy / Prevention, Aetiology / Harm	Prognosis	Diagnosis	Differential diagnosis / symptom prevalence study	Economic and decision analyses
		untreated control groups in RCTs			
2b	Individual cohort study (including low quality RCT; e.g., <80 % follow-up)	Retrospective cohort study or follow-up of untreated control patients in an RCT; Derivation of CDR or validated on split-sample only	Exploratory cohort study with good reference standards; CDR after derivation, or validated only on split-sample or databases	Retrospective cohort study, or poor follow-up	Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; limited review(s) of the evidence, or single studies; and including multi-way sensitivity analyses
2c	"Outcomes" Research; Ecological studies	"Outcomes" Research		Ecological studies	Audit or outcomes research
3a	SR (with homogeneity) of case-control studies		SR (with homogeneity) of 3b and better studies	SR (with homogeneity) of 3b and better studies	SR (with homogeneity) of 3b and better studies
3b	Individual Case-Control Study		Non-consecutive study; or without consistently applied reference standards	Non-consecutive cohort study; or very limited population	Analysis based on limited alternatives or costs, poor quality estimates of data, but including sensitivity analyses incorporating clinically sensible variations
4	Case-series (and poor quality cohort and case-control studies)	Case-series (and poor quality prognostic cohort studies)	Case-control study, poor or non-independent reference standard	Case-series or superseded reference standards	Analysis with no sensitivity analysis
5	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"

2.3.2. Schema der Empfehlungsgraduierung

Da im Rahmen der Aktualisierung 2013-2018 nicht die komplette Leitlinien aktualisiert werden konnte, sondern lediglich priorisierte Kapitel (siehe Kapitel 2.1) enthält diese Leitlinienversion zwei verschiedene Graduierungsschemata.

Bei den Empfehlungen der Version 2010 kam das in Tabelle 5 aufgeführte Schema zur Anwendung. Hierbei werden vier Empfehlungsgrade (A-D) unterschieden.

Bei den im Rahmen der Aktualisierung 2013-2018 konsentierten Empfehlungen kamen die in Tabelle 6 aufgeführten, in den OL-Leitlinien etablierten, Empfehlungsstärken zur Anwendung. Diese spiegeln sich auch in den Formulierungen der Empfehlungen wider. Erläuterungen zur Festlegung der Empfehlungsstärken können dem Leitlinienreport entnommen werden.

Die Methodik des Leitlinienprogramms Onkologie sieht eine Vergabe von Empfehlungsgraden durch die Leitlinien-Autoren im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens vor. Dementsprechend wurden durch die AWMF moderierte, nominale Gruppenprozesse bzw. strukturierte Konsensuskonferenzen durchgeführt [1]. Im Rahmen dieser Prozesse wurden die Empfehlungen von den stimmberechtigten Mandatsträgern (siehe Kapitel 1.9) formal abgestimmt. Die Ergebnisse der jeweiligen Abstimmungen (Konsensusstärke) sind entsprechend den Kategorien in Tabelle 7 den Empfehlungen zugeordnet.

Tabelle 5: Beziehung zwischen Evidenz- und Empfehlungsgrad für Empfehlungen 2010 (modifiziert nach Oxford Center for Evidence-based Medicine 2001 und AWMF)

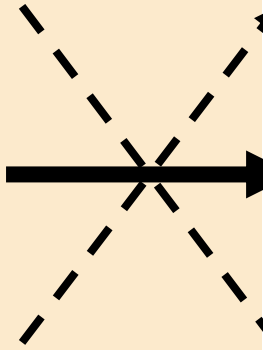
Evidenzgrad	Evidenz		Konsensus Modifizierende Kriterien für Empfehlungsgrad	Empfehlungsgrad	
	Therapeutische Studien	Diagnostische Studien			
1a	Syst. Review von randomisierten kontrollierten klinischen Studien	Syst. Review validierende Kohortenstudien	Ethische Aspekte Patienten-Präferenzen Klin. Relevanz, integr. Outcome Klinisch bedeutsame Abweichung von Studiensituation	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	Studien: Konsistenz, Effektstärke	C	Schwache Empfehlung
3b	Individ. Fall-Kontroll-Studie	Nicht-konsekutive Studien	Nutzen, Risiken, Nebenwirkungen		
4	Fallserie, Kohortenstudien und Fallkontrollstudien geringerer Qualität	Fall-Kontroll-Studie, schlechter oder nicht-unabhängiger Referenzstandard	Anwendbarkeit	D	Fehlende oder inkonsistente Studien, Empfehlung aufgrund von Expertenmeinung
5	Expertenmeinung ohne explizite kritische Bewertung, physiolog. Modelle etc.	Expertenmeinung ohne explizite kritische Bewertung, physiolog. Modelle etc.			

Tabelle 6: Schema der Empfehlungsgraduierung für Empfehlungen 2018

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
0	Empfehlung offen	kann

Tabelle 7: Konsensusstärke

Konsensstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	> 95 % der Stimmberechtigten
Konsens	> 75 - 95 % der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	50 - 75 % der Stimmberechtigten
Dissens	< 50 % der Stimmberechtigten

2.3.3. Statements

Als Statements werden Darlegungen oder Erläuterungen von spezifischen Sachverhalten oder Fragestellungen ohne unmittelbare Handlungsaufforderung bezeichnet. Sie werden entsprechend der Vorgehensweise bei den Empfehlungen im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens verabschiedet und können entweder auf Studienergebnissen oder auf Expertenmeinungen beruhen.

2.3.4. Expertenkonsens (EK)

Gilt nur Empfehlungen und Statements aus der Aktualisierung 2013-2018: Statements/Empfehlungen, für die eine Bearbeitung auf der Grundlage von Expertenkonsens der Leitliniengruppe beschlossen wurde und für die daher keine systematische Literaturrecherche erfolgte, sind als Expertenkonsens (EK) ausgewiesen. Für die Graduierung dieser Empfehlungen werden keine Buchstaben (A,B,C etc.) verwendet, die Empfehlungsstärke ergibt sich aus der verwendeten Formulierung (soll/sollte/kann) entsprechend der Abstufung in Tabelle 6.

2.3.5. Unabhängigkeit und Management von Interessenkonflikten

Die Deutsche Krebshilfe stellte über das Leitlinienprogramm Onkologie (OL) die finanziellen Mittel zur Verfügung. Diese Mittel wurden eingesetzt für Personalkosten, Büromaterial, Literaturbeschaffung und die Konsensuskonferenzen (Raummieten, Technik, Verpflegung, Moderatorenhonorare, Reisekosten der Teilnehmer). Die Erarbeitung der Leitlinie erfolgte in redaktioneller Unabhängigkeit von der finanzierenden Organisation. Alle Mitglieder legten während des Leitlinienprozesses eine schriftliche Erklärung zu eventuell bestehenden Interessenkonflikten vor. Die offengelegten Interessenkonflikte sind im Leitlinienreport zu dieser Leitlinie (<http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Lungenkarzinom.98.0.html>) aufgeführt.

Der Umgang mit Interessenkonflikten wurde in der konstituierenden Sitzung der Steuergruppe am 04.12.2012 und beim Kick-off-Meeting am 01. 07. 2013 sowie beim Treffen der Leitliniengruppe am 11.01.2016 thematisiert. Die Bewertung der offengelegte Interessenkonflikte und die Festlegung von protektiven Maßnahmen erfolgte zunächst durch die Steuergruppe und anschließend durch die gesamte Leitliniengruppe beim Kick-off-Meeting am 01. 07. 2013 und bei der Konsensuskonferenz am 11.01.2016. Folgende Beschlüsse zum Umgang mit den offengelegten Interessenkonflikten wurden getroffen:

- Personen, die für Firmen der Gesundheitswirtschaft beratend tätig waren (advisory board) sollten keine AG-Leitung übernehmen.
- Der LL-Koordinator Hr. Ukena nahm an keiner Abstimmung teil.

Darüber hinaus gehende Regeln zu Stimmenthaltungen wurde nicht festgelegt. Es wurde angeregt, dass sich Personen, die für sich bei Einzelfragen einen Interessenkonflikt sehen, diesen anzeigen und sich nicht an der Abstimmung beteiligen. Dies erfolgte bei der Empfehlung 8.66. durch zwei Personen.

An dieser Stelle möchten wir allen Mitarbeitern für ihre ausschließlich ehrenamtliche Mitarbeit an dem Projekt danken.

3. Epidemiologie

3.1. Inzidenz

Die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (<http://www.gekid.de>) ermittelt zusammen mit dem Zentrum für Krebsregisterdaten (<http://www.krebsdaten.de>) des Robert-Koch-Instituts die Zahl aller Krebsneuerkrankungen, insbesondere auch die altersspezifische Inzidenz für Lungenkrebs bei Männern und Frauen. In 2014 erkrankten in Deutschland 34.560 Männer und 19.280 Frauen an Lungenkrebs. Das mittlere Erkrankungsalter lag bei 69 (Frauen) bzw. 70 (Männer) Jahren.

In Österreich bildet das Krebsmeldegesetz die rechtliche Basis für die Krebsregistrierung. Aktuelle krebsepidemiologische Daten gibt Statistik Austria heraus (<http://www.statistik.at>). 2012 lag die Zahl der Lungenkrebsneuerkrankungen in Österreich bei 4.573 (2.835 Männer und 1.738 Frauen). Wie in Deutschland ist Lungenkrebs in Österreich nach dem Prostatakarzinom der zweithäufigste Tumor beim Mann und der dritthäufigste bei der Frau (insgesamt 12 % aller Krebsdiagnosen).

3.2. Mortalität

In 2013 verstarben 29.560 Männer und 15.524 Frauen an Lungenkrebs. Damit ist Lungenkrebs mit 24 % weiterhin bei den Männern die mit Abstand häufigste Krebstodesursache und mit 15 % bei den Frauen die zweithäufigste Krebstodesursache.

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 Jahre.

Auch in Österreich ist Lungenkrebs weiterhin die führende Krebstodesursache beim Mann. Die alters- und geschlechtsspezifische Mortalitätsrate für Lungenkrebs ist mit der in Deutschland vergleichbar (Abbildung 1).

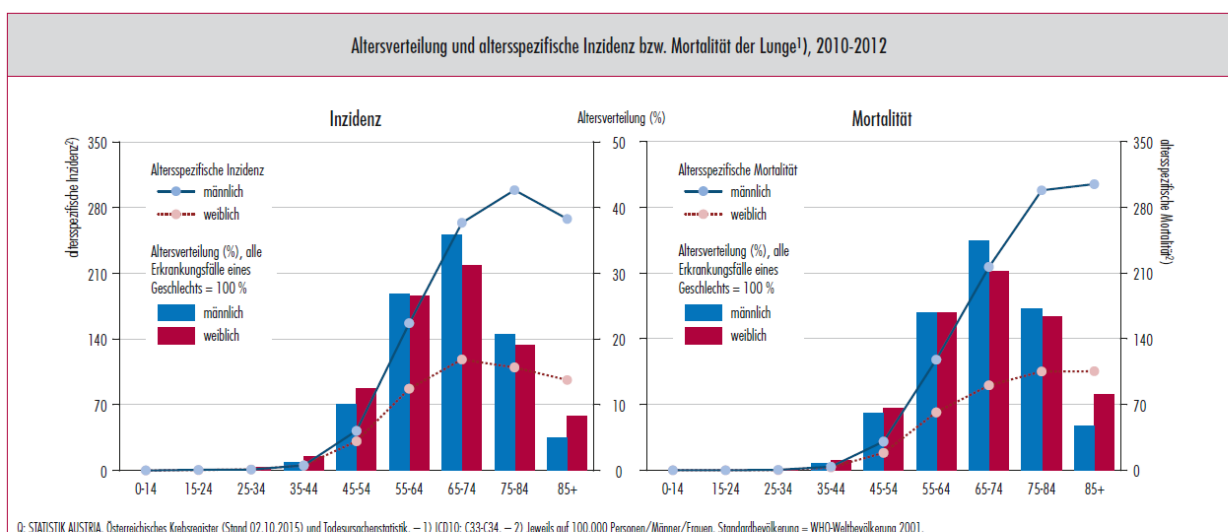


Abbildung 1: Altersstandardisierte und geschlechtsspezifische Inzidenz- und Mortalitätsrate in Österreich. Quelle: STATISTIK AUSTRIA: Krebserkrankungen in Österreich 2016.

3.3. 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.

Trotz der rückläufigen Inzidenzzahlen bei den Männern rechnet das RKI für Deutschland angesichts der zunehmenden Inzidenz bei den Frauen und der demografischen Entwicklung für 2020 mit einem Anstieg der absoluten Erkrankungsfälle auf insgesamt 59.900.

3.4. Sozioökonomischer Status

Das Lungenkrebsrisiko ist invers korreliert mit Ausbildung und Einkommen [2-4]. Lungenkrebs ist in der Bevölkerungsgruppe mit niedrigem Einkommen und schlechter Ausbildung häufiger als in der Gruppe mit hohem sozioökonomischem Status. Dies ist teilweise die Folge einer häufigeren bzw. höheren beruflichen Exposition gegenüber Kanzerogenen. Teilweise trägt auch die höhere Prävalenz des Rauchens bei Personen mit niedrigem sozioökonomischem Status zu ihrem höheren Lungenkrebsrisiko bei. 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.

3.5. 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 [5, 6].

3.6. Überlebenszeit

Die relative 5-Jahres-Überlebensrate mit Lungenkrebs wird in Deutschland für 2013 mit etwa 16 % bei Männern und 21 % für Frauen angegeben [7]. Die 5-Jahres-Überlebenszeit variiert in Abhängigkeit vom Stadium der Tumorerkrankung zum Zeitpunkt der Diagnose und dem Differenzierungsgrad (siehe Abbildung 2) sowie dem histologischen Typ des Tumors (siehe Abbildung 3

)

Abbildung 4.5.a3
Relatives 5-Jahres-Überleben, Lungenkrebs (ICD-10 C34), 2004-2008, Kohortenansatz, nach UICC-Stadium (6. Auflage) und Malignitätsgrad. Quelle: Zentrum für Krebsregisterdaten

Malignitätsgrad:
 ■ niedrig
 ■ mittel
 ■ hoch
 ■ unbestimmt

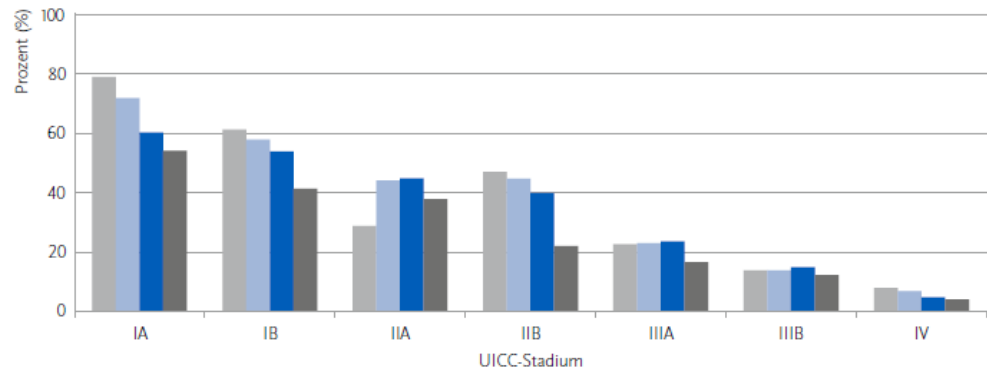


Abbildung 2: Relatives 5-Jahres-Überleben 2004-2008 nach UICC-Stadium und Malignitätsgrad, Quelle: Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland, 2016 [7]

Abbildung 4.5.a4
Relatives 5-Jahres-Überleben, Lungenkrebs (ICD-10 C33, C34), 2011-2013, Periodenansatz, nach histologischer Gruppe und Geschlecht. Quelle: Zentrum für Krebsregisterdaten

■ Frauen
 ■ Männer

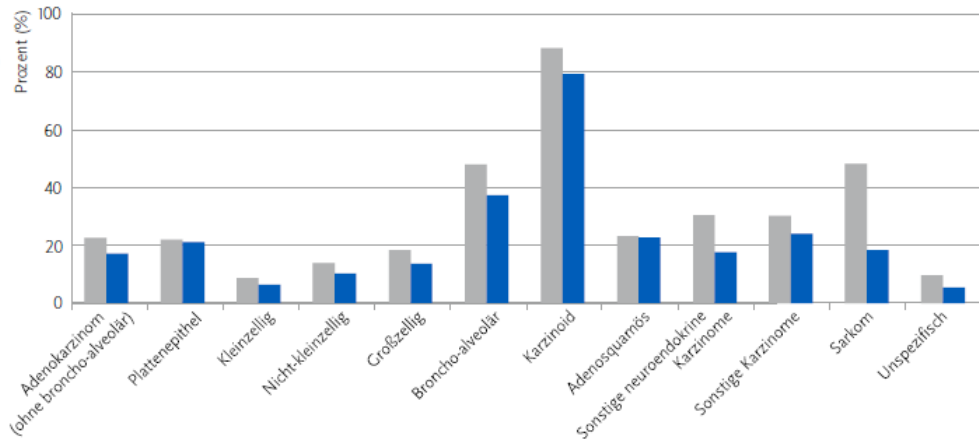


Abbildung 3: Relatives 5-Jahres-Überleben 2011-2013 nach histologischem Typ und Geschlecht, Quelle: Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland, 2016 [7]

3.7. Risikofaktoren

3.1.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad	Bei jedem Patienten mit Lungenkarzinom sind anamnestisch die Risikofaktoren (Rauchen, berufliche Noxen) zu erfragen. Die Erhebung einer umfassenden Arbeitsanamnese ist erforderlich.	
D		

Hintergrund

In den folgenden Abschnitten werden verschiedene Expositionen, die als Risikofaktoren zur Entstehung von Lungenkrebs beitragen, dargestellt. Als erstes werden die wissenschaftlich nachgewiesenen und der Öffentlichkeit bekannten Risikofaktoren thematisiert: Rauchen, Passivrauchen, Ernährung, Radon und ionisierende Strahlung sowie partikuläre Luftverschmutzung und Dieselmotoremissionen 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 [8]. Demzufolge ist es notwendig, bei jedem Lungenkarzinompatienten eine umfassende Arbeitsanamnese zu erheben. Die Anamnese sollte chronologisch-tabellarisch erfolgen und kann sich an folgendem Muster orientieren (aus [8]).

Tabelle 8: Muster für die chronologisch-tabellarische Arbeitsanamnese

	Jahr-Jahr	Tätigkeitsbezeichnung	Art der Tätigkeit	Umgang mit bestimmten Arbeitsstoffen	Bemerkungen/Besonderheiten
BEI-SPIEL	1958	(Schulabgang)	-	-	-
	1958-1961	Schlosserlehrling HDW-Werft Hamburg	Schlosserarbeiten, Montage	Eisen, Spritzguss	öfters wurden Asbestplatten in der Nachbarschaft geflext
	1961-1962	Schlosser-geselle	wie oben, plus Schweißarbeiten	Eisen, Hitzeisolierung aus Asbest verwendet	-

3.7.1. 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 [9], 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, um so 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 2013 rauchten rund 25 Prozent der deutschen Bevölkerung im Alter von über 18 Jahren, etwa drei Viertel der Raucher/innen greifen täglich zur Zigarette [10]. Zwar rauchen nach wie vor deutlich mehr Männer (30 Prozent) als Frauen (20 Prozent) 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. Nachdem deutsche Kinder und Jugendliche im internationalen Vergleich lange einen Spitzenplatz beim Zigarettenrauchen einnahmen, hat mittlerweile ein Abwärtstrend eingesetzt. Im Jahr 2015 rauchten rund 10 Prozent der männlichen und weiblichen Jugendlichen im Alter zwischen 12 und 17 Jahren [11]. Das Durchschnittsalter, in dem Mädchen und Jungen ihre erste Zigarette rauchen, lag im Jahr 2015 zwischen dem 13. und 14. Lebensjahr.

In einer europäischen Studie [12] zeigt sich bei Männern für derzeitige Zigarettenraucher ein 24fach höheres Risiko, an Lungenkrebs zu erkranken, als für lebenslange Nichtraucher. Ex-Raucher haben ein 7,5fach 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 8fach bzw. 9fach höher im Vergleich zum Nichtraucher [13].

Insgesamt sind in der EU 85 % der Lungenkrebstodesfälle auf das Rauchen zurückzuführen (91 % Männer, 65 % Frauen) [14]. In Deutschland sterben Berechnungen zufolge jährlich rund 36.000 Personen (26.000 Männer, 10.000 Frauen) am Lungenkrebs durch Rauchen [15].

3.7.2. Passivrauchen

Passivrauch ist ein erwiesenes Humankanzerogen. Die IARC nahm anlässlich ihrer Einstufung als Humankanzerogen eine zusammenfassende Wertung von mehr als 50 epidemiologischen Studien zu Lungenkrebs und Passivrauchen vor [16]. Diese 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 [16, 17]. 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 [16, 18].

Ein ähnliches Bild liefern 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 [16]. Eine 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 Verdoppelung des Lungenkrebsrisikos [19]. Die Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft hat Passivrauch im Jahre 1998 als Humankanzerogen eingestuft [20].

Es gibt eine gute Datenbasis für die Annahme, 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 ist eine Anerkennung über §9 Abs. 2 der Berufskrankheitenverordnung (BKV) zu prüfen [21]. Die quantitative Abschätzung der Exposition im Einzelfall ist recht gut nach dem Modell von Repace und Lowrey (1993) und Repace (2000) möglich [22-24].

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 [25].

3.7.3. 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 geologischen Regionen Deutschlands wie z. B. im Bayerischen Wald und im Erzgebirge oder auf Grund 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 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/m³ korrigierter Radonexposition kann von einem Anstieg des relativen Risikos um 16 % ausgegangen werden [26]. Diese Datenlage macht Interventionen zur Senkung der Radonexposition erforderlich [27]. In Deutschland beträgt die mittlere Radonkonzentration in Wohnungen 49 Bq/m³ und die mittlere Konzentration im Freien 9 Bq/m³. Bezogen auf die maximal vermeidbare Konzentration von 40 Bq/m³ ergibt sich ein Betrag von 5 % des Radons in Wohnungen zum Lungenkrebsrisiko, was 1896 Lungenkrebs-Todesfällen pro Jahr entspricht [28].

Sehr hohe Aktivitätskonzentrationen von Radon und seinen Zerfallsprodukten bestanden im Uranerzbergbau der Wismut AG in der ehemaligen DDR. Insbesondere während der sogenannten „wilden Jahre“ von 1946 bis 1955 bestand eine sehr hohe Exposition gegenüber ionisierenden Alpha-Strahlen. Fast alle 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.

Aktuelle Daten zur Radonexposition finden sich in der Radonkarte des Bundesamts für Strahlenschutz, welche online verfügbar ist (<https://www.bfs.de/DE/themen/ion/umwelt/radon/boden/radon-karte.html>).

Flugpersonal ist gegenüber natürlicher kosmischer Strahlung exponiert. In Deutschland wurden im Jahr 2013 insgesamt 39 449 Personen (Vorjahr: 40 404) überwacht, die mittlere effektive Jahresdosis betrug wie im Vorjahr 1,9 mSv. Der höchste Jahrespersonendosiswert liegt bei 6,2 mSv. Das Flugpersonal, das mehr als 1 mSv pro Jahr durch kosmische Strahlung erhalten kann, gilt nach Strahlenschutzverordnung als beruflich strahlenexponierte Personen (Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit [29]).

Weitere berufsbedingte Strahlenexpositionen mit ionisierender Strahlung treten oder traten z.B. bei dem Einsatz von Röntgengeräten zur Materialprüfung, bei Schweißarbeiten mit thoriumhaltigen Schweißelektroden oder bei Technikern bei der Bundeswehr bis ca. 1985 (NVA bis 1990), die Röntgenstrahlung von Radargeräten ausgesetzt waren, auf [30].

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 Röntgengeräte 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). Weitere Daten finden sich in der Bundestagsdrucksache 18/5565 vom 13.7.2015 (online verfügbar unter <http://dip21.bundestag.de/dip21/btd/18/055/1805565.pdf>.)

Epidemiologisch ist es bei kleinen Strahlendosen (<20 mSv, Grenzwert für die effektive Dosis für beruflich strahlenexponierter 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.

3.7.4. **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 [31]. Mittlerweile ist klar, dass diese Erhöhung im Wesentlichen auf partikuläre Luftverunreinigungen zurückzuführen ist [32, 33].

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 (PM2.5) bzw. 10 µm (PM10) sind Verbrennungsprozesse in der Industrie, in Kohlekraftwerken und der Heizung von Haushalten und im Verkehr. PM2.5 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 [33-36]. 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 [36]. 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_{2.5} statistisch signifikant erhöht. Es erhöhte sich um 14 % bezogen auf eine Veränderung von 10 µg/m³ PM_{2.5}.

Die Internationale Krebsforschungsagentur (IARC, International Agency for Research on Cancer) der Weltgesundheitsorganisation hat in ihrer Monographie 109 im Jahre 2013 die Exposition mit Feinstaub und Luftschadstoffen zum erwiesenen Humankanzerogen erklärt. Global wird geschätzt, dass jedes Jahr 223.000 Menschen infolge der Luftverschmutzung an Lungenkrebs sterben, wobei die Hälfte dieser Todesfälle auf China und Ostasien entfällt [37].

3.7.5. Dieselmotoremissionen (DME)

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 [38]. Die meisten dieser Studien - und ihre Meta-Analysen [39] zeigen ein erhöhtes Lungenkrebsrisiko.

Im Juni 2012 hat die International Agency for Research on Cancer (IARC) DME als „krebserzeugend beim Menschen“ eingestuft (Gruppe 1)[40]. Ausschlaggebend für die Verschärfung der vorherigen Einstufung (Gruppe 2B, 1988) waren epidemiologische Untersuchungen in mit DME belasteten Arbeitsbereichen unter Tage (Diesel Exhaust in Miners Studies, DEMS), bei Eisenbahnern und bei LKW-Fahrern sowie eine große berufsübergreifende Fall-Kontroll-Studie. Die DME-Einstufung mit „sufficient evidence“ für Lungenkrebs erfolgte mit dem Hinweis, dass die bewerteten epidemiologischen Studien eine Belastung durch nicht mehr zeitgemäße DME-Abgase beschreiben.

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 Meta-Analysen 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.

3.7.6. Asbest

Unter der Handelsbezeichnung Asbest werden verschiedene faserige Silikatminerale zusammengefasst. Relevant sind vor allem Chrysotil (Weißasbest), Amosit (Braunasbest) und Krokydolith (Blauasbest). Asbestfaserstaub besitzt eine fibrogene und lokal tumor erzeugende Wirkung. Die IARC stuft bereits 1973 Asbest als Humankanzerogen ein [41, 42]. Vor allem Fasern der Länge > 5 µm, einem Durchmesser < 3 µm 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 asbest-assoziierten 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 verstärkt einsetzenden 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 m³ [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 Kitzen, Spachtelmassen, Feuerschutzmaterialien), die chemische Industrie (Asbesteinsetzung als Füllstoff für Farben und Dichtungsmassen, Kunstharzpressmassen, Thermoplaste, Gummireifen), die Isolier-Branche (Wärme-, Schall- und Feuerschutz), die Asbest-Papierindustrie (Asbestpapiere und Pappen) und die Reibbelagindustrie (asbesthaltige Brems- und Kupplungsbeläge) [44].

Die Legaldefinitionen der bösartigen Berufskrankheiten durch Asbest lauten:

BK 4104

Lungenkrebs oder Kehlkopfkrebs:

- in Verbindung mit Asbeststaublungerkrankung (Asbestose),
- in Verbindung mit durch Asbeststaub verursachten Erkrankungen der Pleura oder
- bei Nachweis der Einwirkung einer kumulativen Asbestfaserstaub-Dosis am Arbeitsplatz von mindestens 25 Faserjahren {25 x 10⁶[(Fasern/m³) x Jahre]}

BK 4105:

Durch Asbest verursachtes Mesotheliom des Rippenfells, des Bauchfells oder des Perikards

3.7.7. 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 findet, 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 Potential 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 [45]. 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). Diese Einstufung wurde unter Präventivaspekten vorgenommen. Sie hat mangels positiver epidemiologischer Daten beim Menschen keine direkte Relevanz für das Berufskrankheitengeschehen.

3.7.8. Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK)

Primär gab es in der Bundesrepublik Deutschland nur die BK Nr. 4110 „Bösartige Neubildungen der Atemwege durch Kokereirohgase“. Im Jahre 2009 folgten wissenschaftliche Empfehlungen für zwei neue Berufskrankheiten: Die Legaldefinition der BK 4113 lautet „Lungenkrebs durch polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe bei Nachweis der Einwirkung einer kumulativen Dosis von mindestens 100 Benzo(a)pyren-Jahren $[(\mu\text{g}/\text{m}^3) \times \text{Jahre}]$ “, bei der BK 4114 wird die Synkanzerogenese mit Asbest zum Gegenstand gemacht; die Legaldefinition lautet: „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“.

Unter dem Ausdruck "Kokereirohgase" im Sinne BK 4110 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 Kokereirohgase 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 Kohlenstoff-Werkstoffen. 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.

Die IARC stufte polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe bezüglich ihrer Humankanzergenität erstmals zwischen 1983 und 1985 ein [46-48] und bestätigte die Bewertung in 2006: Die Leitsubstanz Benzo(a)pyren wurde als K1-Stoff (d.h. sicher human-kanzergen) klassifiziert. Tätigkeiten in der Kohlevergasung, Koksproduktion und Steinkohleteerdestillation und -verarbeitung und als Schornsteinfeger gelten entsprechend aufgrund der Exposition gegenüber Benzo(a)pyren als krebbsgefährdend. Viele weitere polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe sind in die Gruppen 2a bis 3 eingeordnet.

3.7.9. 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 humankarzerogen bewertet [48].

3.7.10. Siliziumdioxid, kristallin

Die Erkenntnisse aus Studien bei Tier und Mensch veranlassten die IARC, Quarz als "krebserregend für den Menschen" einzustufen [49]. 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 SiO_2)" nach Kategorie 1 als für den Menschen gesichert krebserzeugend eingestuft.

Nach Adjustierung auf die Rauchgewohnheiten als wichtigstem Confounder zeigt sich in Meta-Analysen, 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.

Das Lungenkarzinom durch Siliziumdioxid wird unter der Berufskrankheiten-Nummer 4112 abgehandelt, „Lungenkrebs durch die Einwirkung von kristallinem Siliziumdioxid (SiO_2) bei nachgewiesener Quarzstaublungenerkrankung (Silikose oder Siliko-Tuberkulose).

Nach der primären wissenschaftlichen Empfehlung (BMA 2001) und nach dem Merkblatt (BMA 2002) sind Steinkohlenbergleute von der Berufskrankheit Nr. 4112 ausgenommen. Der Ärztliche Sachverständigenbeirat Berufskrankheiten beim Bundesministerium für Arbeit und Sozialordnung stellte hierzu am 23.6.2015 Folgendes fest: Diese Aussage entspricht nicht mehr dem gegenwärtigen Stand der Wissenschaft. Die nach § 9 SGB VII erforderlichen medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnisse für die Anerkennung von Lungenkrebs in Verbindung mit Silikose bei Steinkohlenbergleuten liegen inzwischen vor. Die Begründung findet sich unter http://www.bmas.de/Shared-Docs/Downloads/DE/PDF-Meldungen/2015/stellungnahme-aerztlicher-sachverstaendigenbeirat-lungenkrebs-steinkohlenbergleute.pdf?__blob=publicationFile&v=2

3.7.11. Arsen

Arsen wurde bereits 1973 von der IARC als Humankarzinogen eingestuft [41, 50] 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 Arsengewinnung und bei der Kupferschmelze, beim Glaschmelzen 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.

3.7.12. 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 stuft 1972 metallisches Nickel und Nickel in wasserunlöslichen Verbindungen – in Form atembare Stäube – als krebserregend beim Menschen ein. Seit 2001 gehören auch die wasserlöslichen Verbindungen in Form von Aerosolen dazu [51].

3.7.13. 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 karzinogen. Monochlordimethylether erwies sich bislang nicht als eindeutig karzinogen, 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 [52, 53].

3.7.14. 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 [54], 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.

Zur Gesundheitsüberwachung bei Beryllium-Exposition und zum diagnostischen Vorgehen bei Beryllium assoziierter Erkrankung siehe auch die entsprechende S3-Leitlinie unter: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/002-032.html>)

3.7.15. 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 Humankanzerogen der Gruppe I eingestuft. Grundlage hierfür waren epidemiologische Studien an exponierten Kollektiven in Cadmium erzeugenden oder -verarbeitenden Gewerken [54]. Die MAK-Kommission folgte im Jahr 2004 mit einer Einstufung in die Kategorie I der Krebs erzeugenden Arbeitsstoffe, die sich auf neuere Untersuchungen an gegenüber Cadmium exponierten Arbeitern gründete.

3.7.16. 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 Carbidbasis. 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 Wolframcarbid-haltige Hartmetallstäube in 2006 neu und stufte sie in 2a ein (begrenzte Evidenz für Humankanzerogenität bezüglich eines erhöhten Risikos für Lungenkrebs) [55].

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-Zusammenhanges 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 zur Zeit die Expositionshöhen bezüglich Wolframcarbid und Cobalt [56].

Die nachfolgende Tabelle (Quelle [8]) enthält eine Zusammenstellung derjenigen Noxen, die nach deutschem Berufskrankheitenrecht als Auslöser für Lungenkarzinome in Frage kommen, jeweils unter der entsprechenden Berufskrankheiten-Nummer subsumiert. Die Aufstellung typischer Vorkommen dieser Arbeitsstoffe soll eine Orientierung für das Gespräch mit dem Patienten geben, die Aufstellung ist nicht abschließend.

Tabelle 9: Zusammenstellung von Noxen, die nach deutschem Berufskrankheitenrecht als

Auslöser für Lungenkarzinome in Frage kommen

Schädlicher Arbeitsstoff (Berufskrankheiten-Num- mer)	Typisches Vorkommen/Anmerkungen
<p>Asbest (4104, 4105, 4114)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Asbestaufbereitung. Hierbei wird in Kollergängen, Prall- oder Schlagmühlen entweder asbesthaltiges Muttergestein zerkleinert und/oder Rohasbest zu stärker aufgeschlossenen Fasern aufgelockert. • Herstellung und Verarbeitung von Asbesttextilprodukten wie Garne, Zwirne, Bänder, Schnüre, Seile, Schläuche, Tücher, Packungen, Kleidung usw. Dabei kommen Tätigkeiten wie Abfüllen, Einwiegen, Mischen, Krempeln, Spinnen, Zwirnen, Flechten, Weben und Zuschneiden vor. Auch das Tragen unbeschichteter Asbestarbeitsschutzkleidung ist ggf. zu berücksichtigen. • industrielle Herstellung und Bearbeitung von Asbestzementprodukten, speziell witterungsbeständiger Platten und Baumaterialien einschließlich vorgefertigter Formelemente, z. B. für Dacheindeckungen, Fassadenkonstruktionen, baulichen Brandschutz usw. • Bearbeitung und Reparatur der vorgenannten Asbestzementprodukte, z. B. Tätigkeiten wie Sägen, Bohren, Schleifen usw. im Baustoffhandel oder Bauhandwerk • industrielle Herstellung und Bearbeitung von asbesthaltigen Reibbelägen, speziell Kupplungs- und Bremsbelägen • Ersatz von solchen Reibbelägen, z. B. Tätigkeiten wie Überdrehen, Schleifen, Bohren, Fräsen von Bremsbelägen in Kfz-Reparaturwerkstätten usw. • Herstellung, Anwendung, Ausbesserung und Entsorgung von asbesthaltigen Spritzmassen zur Wärme-, Schall- und Feuerdämmung (Isolierung) • Herstellung, Verarbeitung und Reparatur von säure- und hitzebeständigen Dichtungen, Packungen usw., z. B. im Leitungsbau der chemischen Industrie • Herstellung, Be- und Verarbeitung von Gummi-Asbest(IT)-Produkten • Herstellung, Be- und Verarbeitung asbesthaltiger Papiere, Pappen und Filzmaterialien • Verwendung von Asbest als Zusatz in der Herstellung von Anstrichstoffen, Fußbodenbelägen, Dichtungsmassen, Gummireifen, Thermoplasten, Kunststoffharzpreßmassen usw. • Entfernen, z. B. durch Abbrucharbeiten, Reparaturen usw. sowie Beseitigung der vorgenannten asbesthaltigen Produkte

Schädlicher Arbeitsstoff (Berufskrankheiten-Num- mer)	Typisches Vorkommen/Anmerkungen
	<ul style="list-style-type: none"> • Außerdem enthalten verschiedene Minerale, z. B. Speckstein (Talkum), Gabbro, Diabas usw., geringe Asbestanteile, u. a. als Tremolit und Aktinolith. Sie können infolgedessen über eine Mischstaubexposition zu Asbestrisiken führen.
„Silikotisches Narbenkarzinom“ (4101)	<ul style="list-style-type: none"> • Ein solcher Tumor steht nur dann zur Diskussion, wenn eine Silikose, also eine Quarzstaublungenerkrankung vorliegt. Dies erkennt der Arzt auf dem Röntgenbild oder im Computertomogramm, evtl. in der feingeweblichen Untersuchung. Hierbei handelt es sich um eine ohnehin meldepflichtige Berufskrankheit. Die Quarzstaublungenerkrankung (Silikose) entsteht durch Einatmung von Staubpartikeln, die Quarz, Cristobalit oder Tridymit enthalten. • Gewinnung, Bearbeitung oder Verarbeitung von Sandstein, Quarzit, Grauwacke, Kieselerde (Kieselkreide), Kiesel-schiefer, Quarzitschiefer, Granit, Porphy, Bimsstein, Kieselgur, Steinkohle und keramischen Massen • auch silikatisches Material kann, wenn freie kristalline Kieselsäure darin enthalten ist, eine Gefahrenquelle sein, z. B. Talkum • gefährdet: Erz- (einschließlich Uranerz-) und Steinkohlenbergleute, Tunnelbauer, Gussputzer, Sandstrahler, Ofenmaurer, Former in der Metallindustrie • Personen, die bei der Steingewinnung, -bearbeitung und -verarbeitung oder in grob- und feinkeramischen Betrieben sowie in Dentallabors beschäftigt sind
Kristallines Siliziumdioxid (4112)	<ul style="list-style-type: none"> • Siliziumdioxid: Quarz, Cristobalit und Tridymit. Quarzhaltige Stäube in Kohlengruben sind nicht Gegenstand dieser Berufskrankheit. • Staubentwicklung bei der Gewinnung, Be- oder Verarbeitung insbesondere von Sandstein, Quarzit, Grauwacke, Kieselerde (Kieselkreide), Kiesel-schiefer, Quarzitschiefer, Granit, Gneis, Porphy, Bimsstein, Kieselgur und keramischen Massen • Natursteinindustrie bei der Gewinnung, Verarbeitung und Anwendung von Festgesteinen, Schotter, Splitten, Kiesen, Sanden • Gießereiwesen – insbesondere beim Aufbereiten von Form-sanden und Gussputzen, die Glasindustrie (Glasschmelz-sande)

Schädlicher Arbeitsstoff (Berufskrankheiten-Num- mer)	Typisches Vorkommen/Anmerkungen
	<ul style="list-style-type: none"> • Emaille- und keramische Industrie (Glasuren und Fritten, Feinkeramik) • Herstellung feuerfester Steine sowie die Schmucksteinverarbeitung • Quarzsand bzw. Quarzmehl als Füllstoff (Gießharze, Gummi, Farben, Dekorputz, Waschpasten), als Filtermaterial (Wasseraufbereitung) und als Rohstoff, z. B. für die Herstellung von Schwingquarzen, Siliziumcarbid, Silikagel, Silikonen und bei der Kristallzüchtung • Verwendung als Schleif- und Abrasivmittel (Polier- und Scheuerpasten) oder als Strahlmittel • Cristobalit und Tridymit: wenn Diatomeenerden, Sande oder Tone einer hohen Temperatur ausgesetzt wurden, so z. B. in feuerfesten Steinen und gebrannter Kieselgur. Solche Cristobalitsande und -mehle werden als Füllstoffe in Farben, Lacken und Kunststoffputz, in keramischen Fliesenmassen, in Scheuermitteln sowie als Bestandteil von Einbettmassen für den Dental-, Schmuck- und anderen Präzisionsguss verwendet. • Erz-(einschließlich Uranerz-)bergleute, Schachthauer sowie Gesteinhauer (auch im Steinkohlenbergbau), Tunnelbauer, Gussputzer, Sandstrahler, Ofenmaurer, Former in der Metallindustrie • Personen, die bei der Steingewinnung, -bearbeitung und -verarbeitung oder in grob- und feinkeramischen Betrieben sowie in Dentallabors beschäftigt sind
Ionisierende Strahlung (2402)	<ul style="list-style-type: none"> • Erzgewinnung und -verarbeitung insbesondere in Sachsen-Anhalt, Thüringen, Sachsen (v. a. SDAG Wismut) • Arbeiten mit Uran und Thorium • zu Heilzwecken betriebene Radonbäder
Arsen, -verbindungen (1108)	<ul style="list-style-type: none"> • Verhüttung und Rösten arsenhaltiger Mineralien • Herstellung von Arsenik, arsenhaltigen Farben und Anstrichmitteln (Schiffsbodenanstrich) • Verwendung arsenhaltiger Ausgangsstoffe in der Pharmazie, in der chemischen, keramischen und Glasindustrie • Gerbereien, Kürschnereien (Beizmittel), zoologische Handlungen

Schädlicher Arbeitsstoff (Berufskrankheiten-Nummer)	Typisches Vorkommen/Anmerkungen
	<ul style="list-style-type: none"> • Herstellung und Verwendung arsenhaltiger Schädlingsbekämpfungsmittel • Beizen von Metallen mit arsenhaltiger Schwefel- oder Salzsäure und Nassbearbeitung von Erzen, Schlacken oder Metallspeisen • Einwirken von Feuchtigkeit auf Ferrosilicium, das mit As und Phosphiden verunreinigt ist • Arsentrichlorid zum Beizen und Brünieren von Metallen
Dichlordimethylether (1310)	<ul style="list-style-type: none"> • als Zwischenprodukte in der chemischen Industrie, z. B. für Epoxidharze (Epichlorhydrin) • als Chloralkylierungsmittel (Monochlordimethylether, Dichlordiethylether) • für Pflanzenschutzmittel (Chlorphenole, Chlorkresole) • als Holzkonservierungsmittel (z. B. Pentachlorphenol) • zur Herstellung von Desinfizientien (Chlorphenole) • Entstehung als unerwünschtes Nebenprodukt, z. B. Tetrachlordibenzo-p-dioxin bei der Herstellung von Trichlorphenol, Dichlordimethylether bei der Herstellung von Monochlordimethylether
Chrom,-verbindungen (1103)	<ul style="list-style-type: none"> • Aufschluss von Chromerzen und Herstellung von 6-wertigen Chromverbindungen • Glanz- und Hartverchromung in der Galvanotechnik • Anstricharbeiten mit chromhaltigen Korrosionsschutzmitteln in Spritzverfahren • Brennschneiden, Schweißen und Schleifen von Blechen mit chromhaltigen Anstrichstoffen • Herstellung und Verwendung von Chrom(VI)-Pigmenten, insbesondere Zink- und Bleichromat, in der Lack-, Farben- und Kunststoffindustrie • Verwendung von Chrom(VI)-Oxid und Alkalichromaten, z. B. in der Lithographie, der fotografischen Industrie, der Textil- und Teppichindustrie, der Glas- und keramischen Industrie, bei der Herstellung von Feuerwerkskörpern und Zündhölzern sowie von Pflanzenleimen • Holzimprägnierung

Schädlicher Arbeitsstoff (Berufskrankheiten-Num- mer)	Typisches Vorkommen/Anmerkungen
	<ul style="list-style-type: none"> • Herstellung und Verwendung von Schneidölen • Gerben von Leder • Beizen und Reinigen von Metallen • Glasfabrikation (Chromschwefelsäure) • Herstellung und Verwendung von gefärbten Natronlaugen zum Bleichen von Ölen, Fetten und Wachsen • Oxidationsmittel • in Zement und Bauxit sind kleine Mengen von Verbindungen des 6-wertigen Chroms vorhanden
Dichlordiethylsulfid (LOST) (1311)	<ul style="list-style-type: none"> • Kampfstoff: Schwefelost. 2,2-Dichlordiethylsulfid wird auch heute noch gelegentlich als Fundmunition aus vergrabenen oder versenkten Beständen geborgen und vernichtet. • Gefährdung: in erster Linie Angehörige von Munitionsber- gungs- und -beseitigungstrupps • gelegentlich Pilzbekämpfungsmittel, Milbenbekämpfungsmittel (halogenierte Aryl- und Alkylarylsulfide)
Nickel, -verbindungen (4109)	<ul style="list-style-type: none"> • Aufbereitung und Verarbeitung von Nickelerzen zu Nickel o- der Nickelverbindungen (auch Arbeiten an nachgeschalteten Staubfiltern) im Bereich der Raffination • Elektrolytische Abscheidung von Nickel unter Verwendung unlöslicher Anoden • Herstellen und Verarbeiten von Nickel und Nickelverbindun- gen in Pulverform • Herstellen nickelhaltiger Akkumulatoren und Magnete • Lichtbogenschweißen mit nickelhaltigen Zusatzwerkstoffen in engen Räumen oder ohne örtliche Absaugung in ungenü- gend belüfteten Bereichen • Plasmaschneiden von nickelhaltigen Werkstoffen • thermisches Spritzen (Flamm-, Lichtbogen-, Plasmaspritzen) mit nickelhaltigen Spritzzusätzen • Schleifen von Nickel und Legierungen mit erheblichem Ni- ckelgehalt • Elektrogalvanisation (elektrolytisches Vernickeln von z. B. Ei- senoberflächen)

Schädlicher Arbeitsstoff (Berufskrankheiten-Num- mer)	Typisches Vorkommen/Anmerkungen
	<ul style="list-style-type: none"> • Fabrikation von nickelhaltigen Spezialstählen (z. B. Ferronickel) • Plattieren (mechanisches Vernickeln) • Verwendung von feinverteiltem Nickel als großtechnischer Katalysator in der organischen Chemie (z. B. bei der Fetthärtung) • Nickeltetraacarbonyl: Herstellung von Nickel nach dem MOND-Verfahren
<p>Kokereirohgase, polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (4110, 4113, auch 4114)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Schwelung (450 bis 700° C) und Verkokung (über 700° C) von Kohle. Gefährdung: am Ofenblock und in unmittelbaren Umgebung eingesetztes Personal, insbesondere: • Füllwagenfahrer • Einfeger (Deckenmann) • Steigrohrreiniger • Teerschieber • Druckmaschinenfahrer • Koks-kuchenführungswagenfahrer bzw. Koksüberleitungsmaschinist • Löschwagenfahrer • Türmann • Rampenmann • regelmäßige Wartung von Rohgasleitungen, wenn die Möglichkeit des Freiwerdens von Gasen besteht • außerdem: • Teerraffinerien • Elektrographitindustrie • Aluminiumherstellung • Eisen- und Stahlerzeugung • Gießereien • Straßenbau • Dachdecker • Schornsteinfeger

Schädlicher Arbeitsstoff (Berufskrankheiten-Nummer)	Typisches Vorkommen/Anmerkungen
Passivrauchen am Arbeitsplatz	<ul style="list-style-type: none"> • praktisch nur bei lebenslangen Nichtrauchern relevant; Gefährdung vor allem im Gaststättengewerbe, z. B. als Schankkellner
Beryllium, -verbindungen (1110)	<ul style="list-style-type: none"> • Herstellung hoch feuerfester Geräte und Materialien sowie keramischer Farben • Herstellung von Aluminium-Schweißpulver • Herstellung von Spezialporzellan • Herstellung von Glühkörpern und Leuchtstoffen • Kernreaktor- und Raketentechnik • Verarbeiten trockener, staubender Berylliumverbindungen, hauptsächlich das Mahlen und Abpacken, in etwas geringem Maße das Gewinnen des Berylliums aus seinen Erzen und Zwischenprodukten • Gefährdung auch an Arbeitsplätzen, an denen Beryllium oder seine Verbindungen in Dampfform auftreten
Cadmium, -verbindungen (1104)	<ul style="list-style-type: none"> • Zinkgewinnung als Nebenprodukt • Zusatz von Legierungen beim galvanischen Metallisieren und in der Akkumulatorenfabrikation • Herstellung von Kontrollstäben in Atomreaktoren • Herstellen von Cadmiumlegierungen • Herstellen von Nickel-Cadmium-Akkumulatoren (Stahlakkumulatoren) • Herstellung von Cadmiumüberzügen mittels Elektrolyse • Herstellung von Cadmiumfarbstoffen (Cadmiumgelb, Cadmiumrot) • Schweißen, Schmelzen und Schneiden von mit Cadmium überzogenen, legierten sowie verunreinigten Metallen • Goldschmieden
Lungennarben	<ul style="list-style-type: none"> • nach Tuberkulose als Berufskrankheit (BK 3101) • nach thorakalen Perforationstraumen (ggfs. als Arbeitsunfallfolge)

4. Prävention

4.1. 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.

4.2. Tabakrauchen und Lungenkarzinom

4.1.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad A	Tabakrauchen sollte konsequent vermieden bzw. beendet werden.	

4.2.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad A	Passivrauchexposition sollte in jeder Weise vermieden werden.	

4.3.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad A	Bei Patienten mit Lungenkarzinom sollte der Tabakkonsum regelmäßig erfragt und dokumentiert werden.	

4.4.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad A	Patienten mit Lungenkarzinom, die noch rauchen, sollten dazu motiviert werden, den Tabakkonsum zu beenden. Ihnen sollte eine qualifizierte Tabakentwöhnung angeboten werden.	

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.

4.2.1. 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 [57]. 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. So lag bei einer Studie von 543 Patienten mit lokal begrenztem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) die 5-Jahres-Überlebensrate bei 50 % für aktuelle Raucher, 54 % für Exraucher seit 1-8 Jahre, 59 % für Exraucher seit 9-17 Jahre und 76 % für Nieraucher [58]. 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 [59] (Evidenzgrad 2b).

4.2.2. Passivrauchen und Lungenkarzinom

Wie im Kapitel "Epidemiologie" dargelegt, ist Passivrauchen heute zweifelsfrei als wichtiger Risikofaktor für das Lungenkarzinom anerkannt. In einer Meta-Analyse [60] 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 [61]. Aktuelle internationale Übersichten kommen zu ähnlichen Ergebnissen [62], [57], [63] (Evidenzgrad 1a).

4.2.3. Beendigung des Rauchens nach Diagnose Lungenkarzinom

Patienten mit Lungenkarzinom sind oft motiviert, den Tabakkonsum zu beenden [64]. Trotzdem rauchen etwa 50 % der Patienten mit neu diagnostiziertem Lungenkarzinom weiter [64, 65] (Evidenzgrad 2b). Eine erfolgreiche Tabakentwöhnung mit pharmakologischer Unterstützung ist auch bei Patienten mit Lungenkarzinom möglich [64] (Evidenzgrad 2a). Auch für fortgesetzte Passivrauchexposition nach der Diagnose Lungenkarzinom ist ein ungünstiger Effekt bekannt [58, 66] (Evidenzgrad 2b).

4.2.3.1. Beendigung des Rauchens vor chirurgischer Therapie

In einer retrospektiven Analyse an 261 Patienten, bei denen eine Pneumonektomie bei Lungenkarzinom durchgeführt wurde, erwies sich ausschließlich der Zeitpunkt, zu dem

das Rauchen aufgegeben wurde, als Prädiktor für schwere pulmonale Komplikationen. Patienten, die innerhalb von 4 Wochen vor der Operation noch rauchten, hatten ein signifikant erhöhtes Risiko an einer schweren pulmonalen Komplikation zu versterben [67] (Evidenzgrad 2b). In einer aktuellen Metaanalyse von Patienten mit überwiegend orthopädischen und allgemeinchirurgischen Eingriffen, war der präoperative Rauchstopp mindestens 1 Monat vor OP mit reduzierten postoperativen Komplikationen verbunden [68] (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.

4.2.3.2. **Beendigung des Rauchens vor Chemotherapie**

In einer retrospektiven Untersuchung an 1370 Patienten mit neu diagnostiziertem, fortgeschrittenem, nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) zeigte sich kein Unterschied zwischen aktuellen und früheren Rauchern [59]. 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 [69]. 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 Lungenkarzinom 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 [70]. Auch bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen Rauchgewohnheiten und Prognose festgestellt werden [71]. Insgesamt spricht die Datenlage für mögliche positive Effekte der Tabakentwöhnung vor einer Chemotherapie [64] (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 [72]. 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 [73], [65]. Inhaltsstoffe des Tabakrauchs interagieren mit verschiedenen Rezeptoren, wie z.B. dem nicotinergen Acetylcholin-Rezeptor, die eine Chemoresistenz begünstigen [74]. Darüber hinaus unterdrückt Nikotin an humanen Zellen die Chemotherapie-induzierte Apoptose [74].

4.2.3.3. **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 [75]. 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 [76] (Evidenzgrad 2b).

Während einer Bestrahlung treten Infektionen bei Rauchern gehäuft auf [66, 77]. In einer dieser Untersuchungen war das Langzeitüberleben verkürzt, wenn Infektionen auftraten [77] (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 [78].

4.2.3.4. **Entwicklung eines Zweitkarzinoms**

Rauchen ist ein unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung von Zweitkarzinomen auch der Lunge [79, 80] (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 [81] (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).

4.3. **Berufliche Exposition und Lungenkrebs**

4.5.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
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.	

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 gesetzlich 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 krebserzeugende 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, so dass das Risiko mit abnehmender Expositionshöhe sich zwar verringert, dann epidemiologisch nicht mehr nachweisbar, aber nicht völlig auszuschließen ist. Die bislang bezüglich karzinogener Arbeitsstoffe veröffentlichten Grenzwerte beziehen sich daher auf den Stand der technischen Möglichkeiten der Minimierung.

Gleichfalls aus der Gefahrstoffverordnung ergibt sich die Pflicht des Arbeitgebers die Arbeitsplätze bezüglich ihrer Gefährdungen zu beurteilen. Für Tätigkeiten mit krebserzeugenden 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 Arbeitstoffe, 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 Lungenkancerogenität 1933, durchgängiges Asbestverbot in Deutschland 1993, EU-weites Verbot 2005), vermieden werden. Der Erfolg dieser spät eingeführten Präventionsmaßnahmen wird auf Grund der langen Latenzzeiten von ca. 30 Jahren erst ab ca. 2020 durch einen stetigen Rückgang der Zahlen für asbestbedingten Lungenkarzinome zu belegen sein. Ein Rückgang der als Berufkrankheit anerkannten Fälle konnte bereits 2015 festgestellt werden (2013: 793; 2014: 832; 2015: 771) (Quelle:<http://www.dguv.de>).

Die Sekundärprävention in der Arbeitsmedizin ist bezüglich Krebserkrankungen v. a. durch lebenslange nachgehende (nach Expositionsende erfolgende) arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen geregelt. Diese werden durch die ZeBWis (Zentrale Betriebsstelle 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.

4.4. Strahlung

4.6.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
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.	

4.7.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad A	Das Lungenkrebsrisiko durch Luftschadstoffe kann am effektivsten durch Reduktion der Emission von Dieselruß verringert werden	

Epidemiologische Studien (Hiroshima und Nagasaki, berufliche und medizinische Expositionen) haben im Dosisbereich oberhalb von 100 mSv klar nachgewiesen, dass ionisierende Strahlung das Krebsrisiko erhöht. Dieses zusätzliche Krebsrisiko, wie auch das durch ionisierende Strahlung erzeugte, genetische Risiko wird als stochastische Strahlenwirkung bezeichnet. Entsprechend dem aktuellen Stand des Wissens [82] geht man auch weiterhin davon aus, dass das Krebsrisiko linear, ohne untere Schwellendosis, mit der Dosis ansteigt (sog. Linear-Non-Threshold-Hypothese). Die epidemiologischen Studien haben belegt, dass die Lunge zu den relativ stark strahlenempfindlichen Organen zählt. Eine detaillierte Darstellung der Zusammenhänge findet sich im Kapitel "Epidemiologie".

Beruhend auf der Linear-Non-Threshold-Hypothese gilt als oberster Strahlenschutzgrundsatz das sog. „ALARA-Prinzip“ (As Low As Reasonable Achievable), also das Ziel jegliche Strahlenexposition so gering wie vernünftigerweise erreichbar zu halten. Davon abgeleitet gelten im deutschen Strahlenschutzrecht (Röntgen- und Strahlenschutzverordnung) die drei Strahlenschutzgrundsätze:

- Rechtfertigung,
- Vermeidung (Optimierung) und
- Grenzwerteinhaltung (nur bei beruflich Strahlenexponierten).

Jegliche Strahlenexposition muss so gering wie vernünftigerweise erreichbar sein (Minimierung). Für die Bevölkerung und beruflich Strahlenexponierte gelten bei der Nutzung zivilisatorischer Strahlenquellen Dosisgrenzwerte. Diese Grenzwerte für die effektive Dosis stellen sicher, dass bei deren Einhaltung nur Risiken (zusätzliches Mortalitätsrisiko) in der Höhe auftreten, die für die betroffenen Personen akzeptabel sind. Für medizinische Strahlenexpositionen (Strahlentherapie, Röntgendiagnostik) gelten keine Grenzwerte. Hier erfolgt die Abwägung von Risiko und Nutzen durch die Stellung der rechtfertigenden Indikation von einem Arzt mit der erforderlichen Fachkunde.

Als präventive Maßnahmen, um die Strahlenexposition so gering wie möglich zu halten, gelten allgemein die drei folgenden Regeln [83], 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 untersuchendem 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, Magnetresonanztomographie) durchgeführt.

Als Konsequenz aus dem Strahlenschutz sind heute, mit Ausnahme des genehmigten, qualitätsgesicherten Mammographie-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 Einsparpotentiale liegen. In den letzten Jahren ist die medizinische Strahlenexposition auf Grund der stark wachsenden Nutzung von CT-Untersuchungen gestiegen [84].

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/m³ 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. Grundsätzlich kann die Radonkonzentration in Wohnräumen durch vermehrtes Lüften oder Belüften gesenkt werden. Dabei erhöht sich aber insbesondere 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, so dass 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 [83].

4.5. Private Lebensführung und Ernährung

4.8.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad C	Ernährung, die reich an Früchten, frischen Gemüsen und Tomaten ist, verringert das Erkrankungsrisiko für Lungenkrebs und wird daher empfohlen.	

Physikalische Aktivität führt im Vergleich zu sitzender Tätigkeit zu einer Verringerung des Lungenkrebsrisikos, auch unter Berücksichtigung des Zigarettenrauchens [2, 85, 86].

Ebenso wirkt eine Ernährung, die reich an Früchten und Gemüse ist, protektiv [5, 87-91]. In einer großen europäischen Studie sowie einer zusammenfassenden Analyse von 7 Kohorten wurde ein starker protektiver Effekt ausschließlich [92] beziehungsweise vorzugsweise [93] 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 [94].

Einzelne Nahrungsbestandteile wurden in Klassen gruppiert oder auch einzeln analysiert. Dabei zeigte sich für Tomaten [95, 96], [97] und Kreuzblütengewächse (Gemüsekohlsorten wie Weißkohl, Rotkohl, Brokkoli, Blumenkohl, Rosenkohl, Senfkohl, Kohlrabi, aber auch Radieschen, Raps, Senf, Meerrettich und Kresse) [90, 97] ein verringertes Risiko (Evidenzgrad 4). Entsprechende Studien basieren entweder auf der Auswertung entsprechender Fragebögen 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, während erhöhte Selenspiegel mit Blut und in Zehennägeln auf einen protektiven Effekt hinwiesen [98].

Mehrere Untersuchungen, die sowohl die Nahrungsaufnahme dokumentierten als auch Blutkonzentrationen maßen, wiesen für Carotinoide eine Protektion aus [99], [100], [101], [102], [103], [104]. 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 [87], [95], [105] und eines antioxidativen Index [102] hin. Die Zusammenführung der Daten von 7 solcher Studien konnte jedoch für keines der Carotinoide außer β -Kryptoxanthin eine starke protektive Assoziation aufzeigen [101]. Die Datenlage für Vitamin C ist suggestiv für einen positiven Effekt, während für Vitamin A keine Aussagen getroffen werden konnten [106]. Dagegen waren erhöhte Serumspiegel von Vitamin B6 mit einem verminderten Lungenkrebsrisiko behaftet, von Folaten oder Vitamin B12 hingegen nicht [107].

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 (Isothiozyante) 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 [108], [109], [110]. Ebenso gibt es hinreichende Evidenz, dass Flavonoide, insbesondere Quercetin, in ähnlicher Weise zu einer Reduktion der Lungenkrebsrate führen können [111], [112], [113] (Evidenzgrad 3a).

Flavonoide kommen vor in Äpfeln, Sellerie, Zwiebeln, Teeblättern, Zitrusfrüchten, Beeren und Soja [112]. Knoblauch war hingegen nicht protektiv gegenüber Lungenkrebs [114]. Insofern ist anzunehmen, dass organischer Schwefel, der sowohl in hoher Konzentration in Zwiebeln aber auch Knoblauch vorkommt, nicht für den protektiven Effekt verantwortlich ist [112].

Hoher Alkoholkonsum ist mit einem erhöhtem Lungenkrebsrisiko assoziiert [115] ebenso wie ein erniedrigter Body-Mass-Index [100], [116]. Beim Alkoholkonsum scheint Bier eher einen negativen Einfluss zu haben, während Weinkonsum eher mit einer Verringerung des Lungenkrebsrisikos assoziiert ist [117]. Der Effekt von Alkoholkonsum auf das Lungenkrebsrisiko ist epidemiologisch nur schwer von einem häufig begleitenden Zigarettenkonsum abzugrenzen, welcher möglicherweise für diese Assoziation verantwortlich ist.

4.6. Medikamentöse Primär- und Sekundärprävention ("Chemoprävention")

4.9.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad A	Eine medikamentöse Primär- oder Sekundärprävention kann bislang außerhalb von Studien nicht empfohlen werden.	

Ausgehend von experimentellen Daten und weiteren Beobachtungen [94], die die Hypothese unterstützten, dass β -Carotine und Retinoide möglicherweise chemopräventiv wirken, wurden drei große randomisierte, doppelblinde, plazebo-kontrollierte Chemopräventionsstudien in Hochrisikopopulationen (starken Rauchern) initiiert [118-120]. Bei keiner dieser Studien konnte ein protektiver Effekt beobachtet werden (Evidenzgrad 1b). Darüber hinaus war bei zwei Studien die β -Carotingabe sogar mit einem erhöhtem Lungenkrebsrisiko assoziiert [120, 121] (Evidenzgrad 2b).

Ebenfalls negative Ergebnisse ergaben sich in großen Studien für die Gabe von Aspirin [121-123], Vitamin E [124], Retinyl palmitate [125, 126], N-Acetylcystein [126] und andere Substanzen (Übersicht bei: [126]).

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 [126].

Ebenso ist die Datenlage bei Studien zur sekundären Prävention des Lungenkrebs eher ernüchternd. N-(4-hydroxyphenyl)retinamide (4-HPR) war nicht effektiv bzgl. einer Reversion von Plattenepithelmetaplasie, Dysplasie oder anderer genetischer und phänotypischer Abnormitäten im Bronchialepithel von Rauchern [127]. Gleichfalls zeigte Isotretinoin keinen Einfluss auf eine Plattenepithelmetaplasie [127]. Inhalierte Kortikosteroide zeigten keinen Effekt bzgl. einer Regression älterer bronchialer Dysplasien oder der Prävention neu aufgetretener Läsionen [128]. 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 [129].

5. Früherkennung des Lungenkarzinoms

5.1. Bildgebende Verfahren

5.1.1. Einleitung

Die späte Diagnose ist mitverantwortlich für die hohe Sterblichkeit an einem Lungenkarzinom. Die Notwendigkeit eines Früherkennungsprogramms ist daher unumstritten. In der Nutzen-Risiko Abwägung hat jedoch bisher keines der zur Verfügung stehenden Verfahren zu einer uneingeschränkt positiven Empfehlung führen können.

5.1.2. Röntgenthorax-Übersicht

5.1.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad A	Bei asymptomatischen Risikopersonen für ein Lungenkarzinom soll eine Früherkennung mittels Thoraxübersichtsaufnahmen allein oder in Kombination mit zytologischen Sputumuntersuchungen nicht erfolgen.	
Level of Evidence 1a	Literatur: [130]	
	Konsensstärke: 100 %	

Hintergrund

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 [131-134] und der damaligen Tschechoslowakei [135] wurde die Thoraxübersichtsaufnahme allein sowie in Kombination mit zytologischen Sputumuntersuchungen eingesetzt. Die US-amerikanische PLCO-Studie (Prostate, Lung, Colorectal, Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial) war darunter mit 154.934 Teilnehmern die größte randomisiert-kontrollierte Studie. Es wurden Raucher und Nichtraucher im Alter von 55-74 Jahre eingeschlossen. Die Mortalitäts-Daten wurden 2011 publiziert [136] und fanden mit Daten acht weiterer Studien (mit insgesamt 453.965 Probanden) Eingang in ein Cochrane-Review [130]. Jährliche Röntgenthorax-Übersichten über 4 Jahre und eine Nachbeobachtung von 13 Jahren führten in der PLCO-Studie nicht zu einer Reduktion der Lungenkarzinom-Sterblichkeit im Vergleich zur Standard-Versorgung (RR 0.99, 95% CI 0.91 bis 1.07). In der Metaanalyse und dem Vergleich verschieden intensiver Screeningkonzepte zeigte sich eine statistisch nicht signifikant erhöhte Lungenkarzinom-Sterblichkeit um 11% (RR 1.11, 95% CI 1.00 bis 1.23) bei intensiverem Screening mittels Röntgenthorax-Übersichten im Vergleich zu weniger intensivem Screening. Wenn jährliche Röntgenthorax-Übersichten mit einer zytologischen Sputumuntersuchung kombiniert wurden, war ein statistisch ebenfalls nicht signifikanter Trend zu einer reduzierten Lungenkarzinom-Sterblichkeit (RR 0.88, 95% CI 0.74 bis 1.03) im Vergleich zu alleinigen jährlichen Röntgenthorax-Übersichten zu beobachten.

5.1.3. Computertomographie (CT) des Thorax

5.2.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad 0	Asymptomatischen Risikopersonen für ein Lungenkarzinom im Alter zwischen 55 und 74 Jahren und einer Raucheranamnese von ≥ 30 Packungsjahren und weniger als 15 Jahren Nikotinkarenz kann eine jährliche Lungenkarzinom-Früherkennung mittels Low-Dose-CT unter den in Empfehlung 5.4. genannten Rahmenbedingungen angeboten werden.	
Level of Evidence 1a	Literatur: [130]	
	Konsistenzstärke: 95 %	

5.3.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad 0	Bei asymptomatischen Risikopersonen für ein Lungenkarzinom im Alter ≥ 50 Jahren und einer Raucheranamnese von ≥ 20 Packungsjahren und einem der folgenden zusätzlichen Risikofaktoren kann eine jährliche Lungenkarzinom-Früherkennung mittels Low-Dose-CT unter den in Empfehlung 5.4. genannten Rahmenbedingungen angeboten werden. Risikofaktoren: Z.n. Lungenkarzinom, positive Familienanamnese für ein Lungenkarzinom, Z.n. HNO-Malignom oder anderer Rauchen-assoziiertes Malignom, Z.n. Lymphom-Erkrankung, Asbestexposition, COPD, Lungenfibrose.	
Level of Evidence 1a	Literatur: [130]	
	Konsistenzstärke: 96 %	

5.4.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad B	Eine jährliche Lungenkarzinom-Früherkennung mittels Low-Dose-CT sollte mindestens für 2 Jahre und unter folgenden Rahmenbedingungen erfolgen: <ul style="list-style-type: none"> • Multidisziplinäres Behandlungsteam mindestens unter Beteiligung von Fachärzten/innen für Radiologie, Pneumologie, Thoraxchirurgie, Onkologie, und Radiotherapie, idealerweise in einem zertifizierten Lungenkrebszentrum (DKG); • Begleitender Raucher-Entwöhnung, • Fortlaufende Dokumentation und Befundvergleich, • Innerhalb eines qualitätsgesicherten Früherkennungsprogramms. 	
Level of Evidence 1a	Literatur: [130]	
	Konsistenzstärke: 100 %	

Hintergrund zu Empfehlung 5.2.

Mit der Einführung der Computertomographie (CT) und insbesondere der dosisreduzierten helikalen Spiral-CT als sehr sensitiver Methode zur Detektion auch kleiner Lungenrundherde kam in den 1990er Jahren erneut Interesse an der radiologischen Früherkennung von Lungenkarzinomen auf. Diese frühen, nicht randomisierten, CT-Studien konnten zeigen, dass mittels CT-Screening Frühkarzinome detektiert werden können. In der Folge wurden in Europa und USA randomisiert-kontrollierte Studien initiiert, die im primären Endpunkt den Effekt eines CT-Screenings auf die Lungenkrebssterblichkeit untersuchten. Derzeit (Stand Februar 2016) liegen Daten von 4 randomisierten Studien vor³, zu 2 Studien stehen die Ergebnisse noch aus (siehe Tabelle 10). Einen positiven Effekt auf die lungenkarzinombedingte Mortalität konnte bisher nur die mit Abstand größte Studie – die amerikanische NLST – zeigen.

Tabelle 10: RCTs zur Früherkennung des Lungenkarzinoms mittels Low-Dose CT

RCT/ Land	Einschluss-Kriterien	Vergleichs-intervention	Anzahl Probanden im LDCT Arm	Ergebnis bzgl. karzinomspez. Sterblichkeit
NLST/ USA [139]	55 - 74 Jahre, ≥ 30 Packungsjahre, Rauchstopp vor nicht mehr als 15 Jahren, Männer und Frauen, multizentrisch	Röntgen-Thorax	26.722	stat. signifikant (1,3 % vs. 1,7%) OS: 7 % vs. 7,5 %
DANTE [140, 141]/ Italien	60 - 75 Jahre, ≥ 20 Packungsjahre, nur Männer, monozentrisch	Röntgen-Thorax + Sputum Zytologie	1.276	stat. nicht sign. (1,6 % vs. 1,7%)
MILD [142]/ Italien	≥ 49 Jahre, ≥ 20 Packungsjahre, Männer und Frauen	jährlich LDCT zweijährig LDCT	1.186 1.190	stat. nicht sign. (2,16 % vs. 1,09 %) (1,09 % vs. 1,09%)
DLCST [143, 144]/ Dänemark	50 - 70 Jahre, ≥ 20 Packungsjahre, Männer und Frauen, monozentrisch	Standard	2.052	nicht stat. signifikant (0,7 % vs. 0,5 %)

³ Der Britische UKLS ist eine Pilotstudie mit CT-Screening zu nur einem Zeitpunkt ohne Langzeitbeobachtung und ohne Analyse der Mortalität. 137. Baldwin, D.R., et al., UK Lung Screen (UKLS) nodule management protocol: modelling of a single screen randomised controlled trial of low-dose CT screening for lung cancer. *Thorax*, 2011. 66(4): p. 308-13, 138. McDonald, F.E., et al., The UK Lung Screen (UKLS): demographic profile of first 88,897 approaches provides recommendations for population screening. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2014. 7(3): p. 362-71.

RCT/ Land	Einschluss-Kriterien	Vergleichs-in- tervention	Anzahl Pro- banden im LDCT Arm	Ergebnis bzgl. karzinomspez. Sterblichkeit
NELSON [145- 148]/NL	50-75 Jahre, ≥ 15 Packungsjahre, Männer und Frauen, 4 Zentren	Standard	8.000	ausstehend http://www.is-rctn.com/IS-RCTN63545820
LUSI [149]/ D	50 - 69 Jahre, ≥ 25 Packungsjahre, Männer und Frauen, monozentrisch	Standard	2.029	ausstehend http://www.is-rctn.com/IS-RCTN30604390

Die große US-amerikanische Screening-Studie, der „National Lung Screening Trial“ (NSLT) kann sicher als Meilenstein in der Entwicklung eines Früherkennungsprogramms für das Lungenkarzinom angesehen werden [150, 151]. Erstmals konnte in einer großen randomisiert-kontrollierten Studie eine signifikante relative Reduktion der Lungenkrebssterblichkeit um 20 % (absolute Risikoreduktion: 1,3 % vs. 1,7 %) bei Risikopersonen für ein Lungenkarzinom durch eine jährliche Niedrigdosis-Computertomographie Untersuchung (Low-Dose CT) gezeigt werden.

Auf der Basis dieser Daten haben bereits mehrere US-amerikanische Fachgesellschaften Empfehlungen für ein flächendeckendes Lungenkarzinom-Screening ausgesprochen (Tabelle 11). Dennoch müssen die Daten kritisch gesehen werden und mögliche Risiken mit in Betracht gezogen werden. Die Deutschen und Europäischen Fachgesellschaften haben daher in ihren aktuellen Stellungnahmen ein flächendeckendes Screening mittels CT für das Lungenkarzinom noch nicht empfohlen (Tabelle 11).

Tabelle 11: Empfehlungen der Fachgesellschaften und verschiedener Gremien zur Früherkennung des Lungenkarzinoms mittels Low-Dose CT (Stand Februar 2016)

<u>Fachgesellschaft</u>	<u>Jahr</u>	<u>Empfehlung</u>		<u>Ref</u>
American Cancer Society (ACS)	2013, 2014	(+)	Diskussion mit Patienten anhand NLST Daten, Screening in spezialisierten Zentren, multidisziplinär empfohlen.	[152, 153]
American College of Chest Physicians (ACCP) American Society of Clinical Oncology (ASCO) American Thoracic Society (ATS)	2012, 2013	+	Screening analog NLST Kriterien empfohlen in spezialisierten Zentren, multidisziplinär.	[154] [155]

<u>Fachgesellschaft</u>	<u>Jahr</u>	<u>Empfehlung</u>		<u>Ref</u>
U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF)	2013	+	Screening mit erweiterten NLST Kriterien (Alter 55-80 Jahre) empfohlen.	[156]
International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC)	2014	+	Screening mit erweiterten NLST Kriterien (Alter 55-80 Jahre) empfohlen.	[157]
American Association for Thoracic Surgery (AATS)	2012	+	Screening mit erweiterten NLST Kriterien (Alter 55-79 Jahre) empfohlen, in spezialisierten Zentren, multidisziplinär, mit Raucherentwöhnung.	[158]
(U.S.) National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	2011, 2014	+	Screening für zwei Gruppen empfohlen: Kategorie 1 analog NLST Kriterien, Kategorie 2 (≥ 50 Jahre, > 20 py) mit zusätzlichem Risikofaktor in spezialisierten Zentren, multidisziplinär.	[159]w
American Lung Association (ALA)	2012	+	Screening analog NLST Kriterien empfohlen in spezialisierten Zentren, multidisziplinär	[160]
American Academy of Family Physicians (AAFP)	2013	-	Evidenz reicht nicht aus, um eine generelle Empfehlung für oder gegen CT-Screening auszusprechen.	[161]
European Society of Radiology (ESR) European Respiratory Society (ERS)	2015	(+)	Screening mit erweiterten NLST Kriterien (Alter 55-80 Jahre) empfohlen, in spezialisierten Zentren, multidisziplinär, mit Raucherentwöhnung	[162]
European randomized screening trial group (EUCT)	2013	-	Keine Empfehlung für die Implementierung aktuell; Ergebnisse der Europäischen Studien sollen abgewartet werden.	[163]

<u>Fachgesellschaft</u>	<u>Jahr</u>	<u>Empfehlung</u>		<u>Ref</u>
Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie (DGT) Deutsche Röntgengesellschaft (DRG)	2014	-	Ein flächendeckendes Screening mit Niedrigdosis-CT in einer Risikopopulation wird aktuell noch nicht empfohlen.	[164]
European Society für Medical Oncology (ESMO)	2014	-	Ein flächendeckendes Screening mit Niedrigdosis-CT wird generell noch nicht empfohlen, kann jedoch in speziellen Programmen in spezialisierten Zentren angeboten werden.	[165]
Multidisziplinäres französisches Expertenpanel: Group d'Oncologie de Langue Française (GOLF)	2013	(+)	Individuelles Screening analog NLST Kriterien empfohlen.	[166]
Österreichische Röntgengesellschaft Österreichische Gesellschaft für Pneumologie	2013	+	Screening analog NLST Kriterien empfohlen in spezialisierten Zentren.	[167]
Multidisziplinäres Expertenpanel aller Schweizer Universitätskliniken	2014	-	Screening wäre ausschließlich im Rahmen einer nationalen Studie angeraten.	[168]

Die Ergebnisse der derzeit laufenden europäischen Studien sollten vor weitergehenden Empfehlungen zunächst abgewartet werden.

Der "National Lung Cancer Screening Trial" (NLST) wurde an 33 großen US-amerikanischen Zentren in den Jahren 2002 bis 2007 durchgeführt [150, 151]. Es wurden 53.454 Raucher mit einer Raucheranamnese von ≥ 30 Packungsjahren oder Ex-Raucher mit weniger als 15 Jahren Nikotinkarenz im Alter von 55 bis 74 Jahren eingeschlossen und über drei Jahre einmal jährlich mittels Low-Dose CT (CT-Gruppe) oder Röntgen-Thorax (Kontrollgruppe) untersucht. In der CT-Gruppe starben 18 von 1000 Teilnehmern an Lungenkrebs, 3 weniger als in der Kontrollgruppe (21 von 1000). Dem gegenüber erlitten 3 von 1000 Teilnehmern eine ernste Komplikation im Rahmen der Abklärung gutartiger Befunde und bei 4 von 1000 Teilnehmern wurde ein Lungenkarzinom diagnostiziert und behandelt, das keine Bedeutung für das Leben der untersuchten

Person gehabt hätte und daher als "Überdiagnose" gewertet werden muss (siehe Tabelle 12). Eine Hochrechnung der Kennzahlen des NLST für Deutschland ergab, dass 13,6 % aller 55- bis 74-Jährigen, das heißt 2,7 Millionen Menschen, bei der Einführung eines solchen Screenings für eine Teilnahme geeignet wären [169]. Bei einer Teilnahmebereitschaft von 50 % und einem jährlichen Screening starker Raucher im Alter von 55-74 Jahren würden in Deutschland über drei Jahre hinweg 916.918 CT-Untersuchungen einen initialen Tumorverdacht ergeben und bei 32.826 Personen würde der Verdacht auf Lungenkrebs bestätigt. Bei 519.837 Personen (39,1% der Screening-Teilnehmer) würde in den drei Jahren des Screenings mindestens ein positiver Test vorliegen, wovon 487.011 Personen nach Abklärung keinen Lungenkrebs haben würden. Es würden 4.155 Lungenkrebstodesfälle über einen Zeitraum von 6,5 Jahren vermieden und die Anzahl der 55- bis 74-jährigen Lungenkrebstoten in Deutschland würde um 2,6 Prozentpunkte abfallen. In der Gesamtbevölkerung würde die Lungenkrebs-Sterblichkeit um 1,5% gesenkt. Es würden 12.449 Personen mindestens eine Komplikation erleiden und 1.074 Personen würden innerhalb der ersten 60 Tage nach invasivster Untersuchung sterben [169].

Zwei europäische CT-Screening-Studien für das Lungenkarzinom, die Daten zur Mortalität erheben, sind derzeit noch in der Nachbeobachtungsphase (siehe Tabelle 10). Die niederländisch-belgische NELSON-Studie ist die größte europäische, randomisierte kontrollierte Studie, die über 15000 Teilnehmer untersucht [170]. Die ersten Ergebnisse zur Mortalität werden für Ende 2017/Anfang 2018 erwartet. Veröffentlichte Ergebnisse von kleineren, randomisierten kontrollierten Studien (mit entsprechend geringerer Power) aus Dänemark und Italien haben keinen Vorteil durch ein CT-Lungenkrebs-Screening gezeigt [141-144].

Tabelle 12: National Lung Screening Trial“ (NSLT): Zusammenfassung der Ergebnisse (Nachbeobachtungszeit 6,5 Jahre). Adaptiert von „NIH: National Cancer Institute: Patient and Physician Guide: National Lung Screening Trial (NLST)“

	Low-dose CT 26.722 Personen		Kontrolle 26.732 Personen
Nutzen des CT-Screenings im Vergleich zur Kontrollgruppe			
3 pro 1000 weniger Todesfälle durch Lungenkrebs	18 von 1000	vs.	21 von 1000
5 pro 1000 weniger Todesfälle insgesamt	70 von 1000	vs.	75 von 1000
Risiko des CT-Screenings im Vergleich zur Kontrollgruppe			
223 pro 1000 häufiger falsch positive Befunde	365 von 1000	vs.	142 von 1000
18 pro 1000 häufiger falsch positive Befunde, die eine invasive Abklärung nach sich zogen	25 von 1000	vs.	7 von 1000
2 pro 1000 häufiger schwerwiegende Komplikationen bei invasiver Abklärung	3 von 1000	vs.	1 von 1000
Diagnostizierte und behandelte Lungenkarzinome, die als Überdiagnose gewertet werden müssen	4 von 1000	vs.	n.a.

Auf der Basis dieser Daten haben bereits mehrere US-amerikanische Fachgesellschaften Empfehlungen für ein flächendeckendes Lungenkarzinom-Screening ausgesprochen (Tabelle 11). Dennoch müssen die Daten kritisch gesehen werden und mögliche Risiken mit in Betracht gezogen werden. Die Deutschen und Europäischen Fachgesellschaften haben daher in ihren Stellungnahmen ein flächendeckendes Screening mittels CT für das Lungenkarzinom noch nicht empfohlen (Tabelle 11).

Hintergrund Empfehlung 5.3.

Der Nutzen eines Früherkennungsprogramms ist umso größer, je höher das individuelle Erkrankungsrisiko ist. Im NLST wurden Hochrisikopersonen für die Erkrankung an einem Lungenkarzinom anhand des Alters (55-74 Jahre) und des Raucherstatus (aktive Raucher mit über 30 Packungsjahren oder Ex-Raucher kürzer als 15 Jahre) identifiziert. Für diese definierte Risikopopulation ist der Nutzen eines CT-Screenings durch die Ergebnisse des NLST (siehe Tabelle 12) belegt.

Neben Alter und Tabakkonsum gibt es andere bekannte Risikofaktoren für die Entwicklung eines Lungenkarzinoms. Zu den Risikofaktoren, die in epidemiologischen

Kohortenstudien identifiziert wurden, zählen: Z.n. Lungenkarzinom [79], positive Familienanamnese für ein Lungenkarzinom [171], Z.n. HNO-Malignom oder anderer Raucher-assoziiertes Malignom [172, 173], Z. n. Hodgkin- [174] und Non-Hodkin-Lymphomkrankung [175], Asbestexposition [176], COPD [177] und Lungenfibrose [178]. Bei Vorliegen eines der genannten Risikofaktoren ist auch bei einer geringeren Tabakrauchbelastung (≥ 20 Packungsjahren) das Risiko an einem Lungenkarzinom zu erkranken ähnlich hoch einzuschätzen wie in der im NLST untersuchten Population.

Für diese Risikopopulation erscheint es - auf der Basis von Modellberechnungen - sinnvoll, die Altersgrenze nach unten zu erweitern und Personen ≥ 50 Jahren einzuschließen [179]. Die Europäischen Studien teilen diese Auffassung; sowohl der Dänische Lung Cancer Screening Trial (DLCST), als auch die NELSON- und LUSI-Studie haben Risikopersonen ab 50 Jahren eingeschlossen (siehe Tabelle 10)

Hintergrund zu Empfehlung 5.4.

Die große Problematik beim CT-Screening für Lungenkrebs ist die hohe Rate an falsch positiven Befunden. Bei 1000 CT-Untersuchungen wird in über 300 Fällen ein Lungenrundherd diagnostiziert, der möglicherweise Lungenkrebs, in über 95 % jedoch ein gutartiger und völlig unbedenklicher Befund ist [180]. Die Abklärung dieser Befunde erfordert oft auch invasive diagnostische Prozeduren. Im NLST folgte bei 2,2 % der positiven Befunde eine perkutane zytologische Analyse oder Biopsie, bei 4,3 % eine Bronchoskopie und bei 4,2 % operative Prozeduren (Mediastinoskopie, Thorakoskopie, Thorakotomie, Mediastinotomie) [181].

Dabei auftretenden Komplikationen stellen das Hauptrisiko dar, das mit einem CT-Screening für das Lungenkarzinom verbunden ist.

Die Hochrechnung der Kennzahlen des NLST für Deutschland ergab, dass 13 von 1000 Teilnehmern an einem CT-Screeningprogramm eine ernsthafte Komplikation nach invasiver Diagnostik erleiden würden, die in einem Fall tödlich wäre. Dem stehen 4 vermiedene Lungenkrebstodesfälle pro 1000 Teilnehmer gegenüber [169]. Alle invasiven Prozeduren im NLST wurden an hochspezialisierten Zentren durchgeführt, gleiches gilt für die Abklärung positiver CT-Befunde im Rahmen der Europäischen Studien DLCST, NELSON und LUSI. Die postoperative Letalität im NLST [139] war mit 1 % deutlich niedriger als die aus großen Registern bekannte durchschnittliche chirurgische Letalität nach Lungenresektionen von 3-5 % [182, 183]. Insofern wären bei Durchführung eines CT-Screenings mit nachfolgender invasiver Diagnostik außerhalb spezialisierter Zentren mit nochmals höheren Komplikationsraten zu rechnen. Alle Fachgesellschaften, die ein CT-Screening für das Lungenkarzinom empfehlen (siehe Tabelle 11), knüpfen daher diese Empfehlung an strukturelle Voraussetzungen:

- Multidisziplinäres Behandlungsteam mindestens unter Beteiligung von Fachärzten für Radiologie, Pneumologie, Thoraxchirurgie, Onkologie, und Radiotherapie, idealerweise in einem zertifizierten Lungenkrebszentrum (DKG)
- Begleitende Raucher-Entwöhnung [184]: Sieben Jahre Rauchstopp reduziert das individuelle Risiko an Lungenkrebs zu sterben in einer Größenordnung vergleichbar zu einem CT-Screening, ohne das damit verbundene Risiko. Dies ergaben Berechnungen aus der NLST-Kohorte [185].
- Fortlaufende Dokumentation und Befundvergleich innerhalb eines longitudinalen qualitätsgesicherten Screeningprogramms
- mit strukturierter Beratung und Aufklärung über Nutzen und Risiken der Teilnahme an einem CT-Screening-Programm, z.B. anhand des in Tabelle 12

dargestellten und adaptierten „Patient and Physician Guide: National Lung Screening Trial (NLST)“.

Eine ausführliche Darstellung der zugrundeliegenden Evidenz und der Nutzen-Schaden-Abwägung zu dieser Thematik ist im Leitlinienreport zu finden.

5.2. Sputumzytologie/ Endoskopische Verfahren/Tumormarker

5.5.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
EK	<p>Bei asymptomatischen Risikopersonen für ein Lungenkarzinom soll ein Screening mittels:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sputum-Zytologie und/oder • Bronchoskopie und/oder • Tumormarker im Serum <p>nicht erfolgen.</p>	
	Konsensstärke: 100 %	

Hintergrund

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: [131, 186, 187]; Johns Hopkins Project: [188-191]; Memorial Sloan-Kettering Center Project: [133, 192]). 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 einer Metaanalyse der Studiendaten (Cochrane Review) ergaben sich keine Belege für einen Überlebensvorteil durch Screening mittels Sputumzytologie [130] (Evidenzgrad 1a).

Weitere Verbesserungen der Sputumdiagnostik konnten zwischenzeitlich z.B. mit computer-unterstützter zytometrischer Bildanalyse [193-196] und molekularbiologischen Methoden erzielt werden [197-210]. Auch gibt es Bemühungen um neue Strategien zur weiteren diagnostischen Abklärung von Patienten mit positiven Befunden im Sputum-Screening [211], teilweise im Kombination mit Niedrig-Dosis-CT und Fluoreszenz-Bronchoskopie [212]. Große prospektive Studien, die eine Neubewertung der Sputumzytologie auf der Basis dieser Techniken als Screeningverfahren zuließen, stehen noch aus.

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 [213, 214]).

Auf Grund 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.

Tumormarker

Schneider u. Mitarbeiter [215] 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 realistischerweise 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. Hierzu zählen neben vielen anderen Methoden z. B. Analysen zirkulierender Tumorzellen (Lianidou [216, 217] und zellfreier DNA [218] im Blut, aber auch Analysen aus der Ausatemluft [219] und aus dem Urin [220]. Für keines dieser neuen Verfahren konnte bislang ein Überlebensvorteil beim Einsatz zur Früherkennung des Lungenkarzinoms gezeigt werden, sodass sie bislang nicht für den Routineeinsatz empfohlen werden können.

6. Diagnostik

6.1. Klinische Präsentation

6.1.1. Symptome

Ungefähr 90 % der Patienten mit Lungenkarzinom weisen initial Krankheitssymptome auf. Die Prognose asymptomatischer Patienten ist geringfügig besser als diejenige symptomatischer Patienten [221, 222]. Folgende Symptome und klinische Zeichen treten initial beim Lungenkarzinom auf (Tabelle 13):

Tabelle 13: Häufigkeit von Initialsymptomen bei Lungenkarzinom (modifiziert nach Spiro et al., 2007 [222]).

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

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 Metastasierungsort spezifische Symptome vorhanden [221], [222].

Mehrwöchige bis mehrmonatige Verzögerungen in der Diagnosestellung sind häufig. Sie entstehen einerseits durch die relativ späte Vorstellung des Patienten bei seinem Hausarzt/praktischen Arzt, andererseits durch die verzögerte Überweisung an den Spezialisten für Lungentumorerkrankungen bzw. an den Lungenarzt [223]. 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 [222].

6.1.2. 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. Expektorat eines blutig

tingierten Sputums. Andere Manifestationen wie Vena-cava-superior-Syndrom, Dysphagie oder Stridor sind eher selten [222].

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 [224].

6.1.3. Symptome und klinische Zeichen der intrathorakalen Tumorausbreitung

Als Folge einer direkten Tumorausbreitung oder des Lymphknotenbefalls können durch Beteiligung von nervalen Strukturen, Brustwand, Gefäßstrukturen oder viszeralen 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.

6.1.4. Symptome der extrathorakalen Tumorausbreitung

Bei ungefähr einem Drittel der Patienten sind Symptome bedingt durch extrathorakale Metastasen vorhanden. Die Prädilektionsorgane 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 [225]. Dieser Aspekt unterstreicht die Notwendigkeit einer gründlichen Anamnese und einer sorgfältigen klinischen Untersuchung.

6.2. Anamnese, klinische Untersuchung, Laboruntersuchungen

6. 1.	Initiale Evaluation	2010
Empfehlungsgrad A	Bei Patienten mit vermutetem oder nachgewiesenem Lungenkarzinom soll eine sorgfältige klinische Evaluation inkl. Anamnese und körperlicher Untersuchung durchgeführt werden.	

6.2.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad A	Ein Patient mit Lungenkarzinom und einem paraneoplastischen Syndrom soll aufgrund der Symptome nicht von einem potenziell kurativem Therapieansatz ausgeschlossen werden.	

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 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 [226].

Tabelle 14: Allgemeinzustand und Leistungsfähigkeit eines Patienten [227]

ECOG/WHO	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	90 %
		Normale Aktivität nur mit Anstrengung Deutlich verringerte Aktivität	80 %
Arbeitsunfähig, meist selbständige Lebensführung, wachsendes Ausmaß an Pflege und Unterstützung notwendig, weniger als 50 % bettlägerig	2	Unfähig zu normaler Aktivität, versorgt sich selbständig	70 %
		Gelegentliche Hilfe, versorgt sich weitgehend selbst	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	50 %
		Überwiegend bettlägerig, spezielle Hilfe erforderlich	40 %
100 % bettlägerig, völlig pflege bedürftig	4	Dauernd bettlägerig, geschulte Pflegekraft notwendig	30 %
		Schwerkrank, Hospitalisierung, Aktiv supportive Therapie	20 %
		Moribund	10 %

Paraneoplastische Syndrome: Tumoren können Krankheitserscheinungen 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 (siehe Tabelle 15).

Tabelle 15: Paraneoplastische Syndrome des Lungenkarzinoms [228]

<p>Endokrine Syndrome</p> <ul style="list-style-type: none"> • Syndrom der inadäquaten ADH-Produktion (SIADH) • Cushing-Syndrom • Hyperkalziämie • Hyperkalzitoninämie • Gynäkomastie • Hypoglykämie • Hyperthyreoidismus 	<p>Hämatologische Syndrome</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chronische Anämie • Leukozytose mit Eosinophilie • Leukämoide Reaktion • Autoimmunhämolytische Anämie • Erythrozytose • Thrombozytose, -penie • Mikroangiopathische hämolytische Anämie • Autoimmunhämolytische Anämie • Koagulopathie • Thrombophlebitis
<p>Neurologische Symptome</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 	<p>Dermatologische Symptome</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erythema gyratum repens • Erythema multiforme • Tylosis • Erythroderma • Sweet-Syndrom • Acanthosis nigricans • Nekrolytisches migrierendes Erythem • Exfoliative Dermatitis • Pruritus und Urtikaria

<p>Skelettale Syndrome</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypertrophe Osteoarthropathie (Marie-Bamberger-Syndrom) • Trommelschlegelfinger 	<p>Renale Syndrome</p> <ul style="list-style-type: none"> • Glomerulonephritis • Nephrotisches Syndrom
<p>Metabolische Syndrome</p> <ul style="list-style-type: none"> • Laktatazidose • Hypourikämie 	<p>Kollagenose-vaskulitische Syndrome</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dermatomyositis • Polymyositis • Vaskulitis • Systemischer Lupus erythematoses (LE)

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 [222] (Evidenzgrad 5).

6.3. Bildgebung und Diagnosesicherung

6.3.1. 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 Magnetresonanztomographie (MRT), sind bei der Abwägung zu berücksichtigen. Aus ökonomischen und ethischen Aspekten sollte die Magnetresonanztomographie (MRT) dann eingesetzt werden, wenn sich aus dem Befund therapeutische Konsequenzen ergeben können.

6.3.1.1. 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.

6.3.1.2. 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 ([229] Evidenzgrad 3b). Bei Kindern (2mSv pro Thorax-CT) ist mit 1,5-10 induzierten Tumorerkrankungen pro 10000 Thorax-CT Untersuchungen zu rechnen ([230], Evidenzgrad 2a); beim 65-jährigen Erwachsenen mit 0,5 pro 10000 Thorax-CT Untersuchungen. Dies ist im Vergleich zu sehen mit einer kumulativen Tumorzinzidenz von etwa 4200 pro 10000 Personen (=42 %) ([230], Evidenzgrad 2a).

Die MRT kommt ohne ionisierende Strahlung aus.

Patienten mit Verdacht auf Lungenkarzinom haben vom potentiellen Ergebnis einer CT Thorax einen großen Nutzen, der das relativ geringe Risiko eines strahleninduzierten Schadens überwiegt.

6.3.1.3. Computertomographie (CT)

Die CT soll grundsätzlich als kontrastmittelverstärkte Untersuchung von Thorax und Oberbauch (Nebennieren und Leber) durchgeführt werden, wobei die portalvenöse Kontrastmittelpase 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/ro-efo/doi/10.1055/s-2005-864762>; Biederer et al: http://www.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 ([231], Evidenzgrad 2a).

6.3.1.4. **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 ([232], Evidenzgrad 2a).

6.3.1.5. **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 $<90^\circ$ der Zirkumferenz, Kontakt zum Mediastinum fehlend bzw. <3 cm, können in der CT sicher erhoben werden. Sie ergeben in 97 % eine technische Resektabilität (MacDonald et Hansell, Evidenzgrad 2a). Wenn diese Zeichen fehlen, ist in 50 % mit einer Inoperabilität zu rechnen ([233] 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 % ([233] Evidenzgrad 2a). Da die zugrundeliegenden 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 ([233] Evidenzgrad 2a).

6.3.1.6. **N- Staging aus radiologischer Sicht**

Die Verwendung der Lymphknotengröße als Indikator einer Lymphknotenmetastasierung ist ein unzuverlässiger Parameter, was für alle morphologischen bildgebenden Verfahren gilt ([233], [234] 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 ([234] 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) 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 ([234] 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.

6.3.1.7. **Magnetresonanztomographie (MRT)**

Aktuell steht erstmals ein gut strukturiertes und standardisierbares Protokoll für die MRT des Thorax zur Verfügung ([235] 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. Das Standardprotokoll soll dann auch als Standardempfehlung der AG Thoraxdiagnostik der Deutschen Röntgengesellschaft im Internet verfügbar sein (www.drg.de).

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 ([233], [236] Evidenzgrad 2a).

6.3.1.8. **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 ([237] Evidenzgrad 2b).

Die Ergebnisse der MRT in Blick 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.

6.3.2. Diagnosesicherung und Staging-Untersuchungen (T-Status)

6.3.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad A	Die Röntgenuntersuchung der Thoraxorgane (Strahlengang p.a. und seitlich) soll als initiales radiologisches Verfahren eingesetzt werden.	
6.4.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
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.	
6.5.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad A	<p>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.</p> <p>Die Erfolgsaussichten der BRSK sind von der Größe des Tumors und seiner Lokalisation abhängig.</p>	
6.6.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad A	Bei einem zentralen Tumor soll die BRSK (incl. verschiedener Methoden der Probenentnahme) als primäre Methode der Diagnosesicherung durchgeführt werden.	
6.7.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad B	Bei einem peripheren Lungentumor ≥ 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.	

6.8.	Konsensbasierte Empfehlung	2018
EK	Bei einem peripheren Lungentumor <2 cm und Indikation zur nicht-chirurgischen Biopsie können die TTNA oder die BRSK mit Navigationsverfahren eingesetzt werden.	
	Konsensstärke: 95 %	
6.9.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad A	Die zytologische Diagnose eines nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (via Bronchoskopie, Nadelpunktionsverfahren oder Sputum) kann mit hoher Zuverlässigkeit für das therapeutische Management akzeptiert werden.	
6.10.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad B	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.	
6.11.	Evidenzbasierte Empfehlungx	2010
Empfehlungsgrad A	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.	
6.12.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad B	Bei einem pleuraständigen Tumor sollte die transthorakale Nadelaspiration (TTNA) Ultraschall- oder CT- gesteuert erfolgen.	
6.13.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad A	Bei einem nicht pleuraständigen Tumor soll im Falle eines negativen Bronchoskopie-Ergebnisses die CT-gesteuerte TTNA erfolgen	

6.14.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad D	Aufgrund der unzureichenden Datenlage kann keine Empfehlung abgegeben werden, ob bei einem peripheren Lungentumor <2cm Durchmesser eine BRSK, z.B. zum Ausschluss eines endobronchialen Tumorwachstums oder vor einer geplanten chirurgischen Resektion zur Beurteilung des endobronchialen Befundes, durchgeführt werden soll.	
6.15.	Evidenzbasierte Empfehlungx	2010
Empfehlungsgrad B	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.	
6.16.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad A	Zur Beurteilung eines Pleuraergusses soll eine transthorakale Ultraschalluntersuchung (TTUS, transthoracic ultra sound) wegen der im Vergleich zur Röntgen-Thoraxuntersuchung höheren Sensitivität durchgeführt werden.	
6.17.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad A	Bei Vorliegen eines Pleuraergusses soll eine Thorakozenese (Pleurapunktion) zur ätiologischen Abklärung durchgeführt werden.	
6.18.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad B	Im Falle einer höchstens zweimaligen negativen zytologischen Untersuchung des Pleurapunktats sollte eine Thorakoskopie durchgeführt werden, sofern die ätiologische Abklärung von klinischer Bedeutung ist.	
6.19.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad A	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. Damit ist auch die Differenzierung zwischen einer T1 und T2-Ausdehnung möglich.	

6.20.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad B	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.	

6.21.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad C	Eine chirurgische Exploration wie z.B. mittels VATS kann ebenfalls eingesetzt werden, sofern keine Kontraindikation für eine Resektion besteht.	

6.22.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad B	Bei einer in der CT nachweisbaren extensiven Infiltration des Mediastinums (=T4-Tumor) sollte auf eine zusätzliche invasive Bestätigung verzichtet werden.	

6.23.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad A	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.	

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 Tumorgöße, Lymphknotenbefall und Fernmetastasen als auch für eine Stadieneinteilung nach prognostisch vergleichbaren Tumorsituationen wird die Verwendung der aktuellen TNM-Klassifikation (8. Auflage, [238]) empfohlen (siehe auch Kapitel „Staging“).

6.3.2.1. Bronchoskopie

Die Bronchoskopie stellt die wichtigste Methode zur Diagnosesicherung dar. Insbesondere bei zentralen Tumoren besteht eine ausgezeichnete diagnostische Sicherheit ([239] Evidenzgrad 2a, [240] Evidenzgrad 1b), bei peripheren Tumoren hängt die Treffquote von der Rundherdgröße ab ([241] Evidenzgrad 1b, [242] Evidenzgrad 2a).

Bei peripheren Raumforderungen sollte eine Kombination verschiedener Techniken zum Einsatz kommen (Bürste, Nadel, Katheter, Zange) ([243] Evidenzgrad 3a). Hierdurch kann unter Verwendung eines Durchleuchtungsgeräts die diagnostische Erfolgsquote gesteigert werden ([241] Evidenzgrad 1b, [244] Evidenzgrad 2a, [245] Evidenzgrad 2a, [246] Evidenzgrad 2a). Evtl. können innovative Navigationstechniken die

Diagnostik kleiner Rundherde noch weiter verbessern ([247], [248], [249], [250], [251], [252]).

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 ([253] Evidenzgrad 1b, [241] Evidenzgrad 1b, [242] Evidenzgrad 2a, [245] Evidenzgrad 2a, [246] Evidenzgrad 2a).

Somit sollte ein Patient bei Verdacht auf Lungenkarzinom mit einem Durchmesser von mehr als 2 cm einer Bronchoskopie zugeführt werden. ([242] Evidenzgrad 2a, [245], [246] Evidenzgrad 2a).

Ob auch Patienten mit Raumforderungen von weniger 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 ([254], Evidenzgrad 2b). Durch die Hinzunahme von endoskopischen Ultraschallverfahren kann die Trefferquote auf bis zu 90 % angehoben werden, insbesondere bei nicht subkarinalen Lymphknotenstationen ([255] Evidenzgrad 1a). Weitere Referenzen: [256] Evidenzgrad 1b, [257] Evidenzgrad 2a, ([258], [259], [249], [260], [261], [262] Evidenzgrad 2b), ([263], [264], [265], [266, 267], [268], [269], [270] Evidenzgrad 3a)

6.3.2.2. **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 [271] (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 Feinnadelaspirationsbiopsien 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 [272] (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.

6.3.2.3. **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 Tumorage und -größe.

Sie ist besonders bei zentralen Tumoren und dem Auftreten von Hämoptysen geeignet [273] (Evidenzgrad 2b).

Die systematische Review von Schreiber und McCrory [271] (Evidenzgrad 1a) umfasste 17 Studien zur diagnostischen Aussage der zytologischen Sputumuntersuchung mit mehr als 28.000 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 ([274] Evidenzgrad 2b, [275] 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 % ([276] Evidenzgrad 2b).

Auch Agusti et al. ([274] 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).

6.3.2.4. **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 mit Hilfe der Ultraschalltechnik punktiert werden ([277], Evidenzgrad 2b, [278], Evidenzgrad 2b), nicht-pleuraständige Läsionen sollten hingegen unter CT-Kontrolle punktiert werden ([279] Evidenzgrad 2b, [280] Evidenzgrad 2b, [281] Evidenzgrad 2b, [282] Evidenzgrad 2b, [283] 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 ([284] Evidenzgrad 2b). Die mittlere Sensitivität beträgt 58 %, die Spezifität dagegen 97 % [284]. Durch immunzytochemische Untersuchungen können die Treffsicherheit und die Genauigkeit hinsichtlich der Zuordnung zu einem Tumortyp erhöht werden ([285] Evidenzgrad 2b).

Zur Abklärung von Raumforderungen werden diagnostische Sensitivitäten um 90 % beschrieben ([279] Evidenzgrad 2b, [280] Evidenzgrad 2b, [281] Evidenzgrad 2b, [282] Evidenzgrad 2b, [283] Evidenzgrad 2b). Insbesondere bei pulmonalen Läsionen von weniger als 3 cm Durchmesser bestehen höhere Sensitivitäten als bei der Bronchoskopie ([279] Evidenzgrad 2b, [280] Evidenzgrad 2b, [281] Evidenzgrad 2b, [282] Evidenzgrad 2b, [283] 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 ([286], Evidenzgrad 2a).

6.3.2.5. **Thorakoskopie (THSK)**

Bei Patienten mit unklarem Pleuraerguss und vor Durchführung einer kurativen Lokaltherapie (Operation, Bestrahlung) sollte bei unauffälliger Zytologie im Pleurapunktat eine Thorakoskopie entweder in Allgemeinnarkose oder in Lokalanästhesie zum Beweis bzw. zum Ausschluss einer pleuralen Tumorausssaat durchgeführt werden ([287], Evidenzgrad 2a, [288], Evidenzgrad 2a). Für die Thorakoskopie in Lokalanästhesie als dem weniger ressourcenaufwändigen Verfahren im Vergleich zur Operation bestehen hohe Sensitivitäten bis zu 95 % ([287] Evidenzgrad 2a, [288] 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.

6.3.2.6. **Mediastinoskopie (MESK)**

Bei Patienten mit vergrößerten Lymphknoten bietet die Methode die Möglichkeit einer invasiven morphologischen Sicherung mit einer Sensitivität von 80-90 % ([289] Evidenzgrad 1b; [290] Evidenzgrad 2a; [291] Evidenzgrad 2a). Die Mortalität liegt unter 1 %, die Morbidität beträgt 5-10 % ([292] Evidenzgrad 2a, [293] 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 ([294] Evidenzgrad 2a; [290] Evidenzgrad 2a; [295] 2006, Evidenzgrad 2a).

6.3.2.7. **Thoraxsonographie**

Mit dem transthorakalen Ultraschall (TTUS) steht ein einfach und überall einsetzbares Verfahren zur Verfügung. Der TTUS ist der Röntgenübersicht in dem Erkennen eines Pleuraergusses überlegen ([296], [297]) (Evidenzgrad 2a) und sollte vor einer Ergusspunktion zum Einsatz kommen ([298] Evidenzgrad 2a; [299] Evidenzgrad 2a).

Im Falle einer fraglichen Brustwandinfiltration sollte eine TTUS durchgeführt werden, alternativ kann durch ein MRT diese Frage geklärt werden ([300] Evidenzgrad 1b).

Bei brustwandständigen Tumoren kann eine TTUS-gesteuerte Punktion durchgeführt werden, die diagnostische Aussage und die Komplikationsrate entsprechen der CT-gesteuerten Punktion ([301] Evidenzgrad 1b; [302] Evidenzgrad 2b)

6.3.3. Nuklearmedizinische Diagnostik

6.3.3.1. Positronenemissionstomographie (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 [303].

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 ([304], [305], [306]) (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 [307], [308].

6.3.3.2. FDG-PET zur Dignitätsbeurteilung von Lungenherden

Systematische Metaanalysen, teilweise mit quantitativer Informationssynthese ([309], [310], [311], [312], [232]) 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 [309] (Evidenzgrad 1a) (siehe Tabelle 16).

Tabelle 16: Diagnostische Testparameter aus Metaanalysen zur Beurteilung von Lungenherden unklarer Dignität mittels FDG-PET. Werte in Klammern bezeichnen 95 %-Konfidenzintervalle.

Autor und Jahr	Sensitivität	Spezifität
Fischer 2001	96 % \pm 1 %	78 % \pm 3 %
Gould 2001	91 % (89-93 %)	78 % (Median)
Hellwig 2001	96 % (94-97 %)	80 % (76-85 %)
Wahidi 2007	87 %	83 %
Ung 2007	79-100 %	40-90 %

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) 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 [312], [232] ist die Bewertung der FDG-PET bei kleinen Lungenherden. Die Sensitivität für maligne Lungenherde sinkt bei Durchmessern unter 10 mm deutlich ab [313] (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 [312] (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).

6.3.3.3. **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 [314] (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 [315] (Evidenzgrad 1a).

6.3.3.4. Lymphknoten-Staging des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms

6.24.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad A	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.	

6.25.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad C	Im klinischen Stadium IA mit kurativer Behandlungsindikation kann die FDG-PET-/CT-Untersuchung für das mediastinale und extrathorakale Staging eingesetzt werden.	

6.26.	Konsensbasierte Empfehlung	2018
EK	Bei kurativer Behandlungsintention im klinischen Stadium IB-IIIB und im metastasierten Stadium IVA mit M1B (solitäre Metastase) soll auch bei negativem klinischem Untersuchungsbefund eine Untersuchung auf extrathorakale Metastasen mittels MRT Schädel und Ganzkörper-FDG-PET/CT erfolgen. 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.	
	Konsensstärke: 95 %	

6.27.	Konsensbasierte Empfehlung	2018
EK	Sofern eine kurative Behandlungsintention besteht, soll im Falle einer im bildgebenden Verfahren (CT, PET oder PET/CT) nachgewiesenen mediastinalen Lymphknoten-Veränderung bzw. -Vergrößerung eine definitive Evaluation des Lymphknotenstatus erfolgen.	
	Konsensstärke: 100 %	

6.28.	Konsensbasierte Empfehlung	2018
EK	Zur pathologischen Evaluation des mediastinalen Lymphknotenstatus sollen als Methoden der ersten Wahl endoskopische Untersuchungsverfahren mit Ultraschall-gesteuerter Probenentnahme (Bronchoskopie mit endobronchialen Ultraschall und mit Nadelbiopsie/-aspiration [EBUS-TBNA]; Ösophagoskopie mit ösophagealem Ultraschall und Nadelbiopsie/-aspiration [EUS-FNA]; Kombination aus EBUS-/EUS-Verfahren) eingesetzt werden	
	Konsensstärke: 95 %	

6.29.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad A	Im Falle einer im bildgebenden Verfahren (CT, PET oder PET/CT) nachgewiesenen mediastinalen Lymphknoten-Veränderung bzw. -Vergrößerung <u>und</u> eines negativen pathologischen Befundes des Nadelaspirationsverfahrens (EBUS, EUS, TBNA, TTNA) soll eine Mediastinoskopie, eine VATS oder ein geeignetes chirurgisches Verfahren durchgeführt werden.	

6.3.3.4.1. Diagnostische Testparameter

Die F-18-FDG-PET bzw. PET/CT hat eine signifikant bessere diagnostische Genauigkeit bei der Detektion von tumorbefallenen Lymphknoten und von Fernmetastasen als eine alleinige CT-Untersuchung. Die vorliegenden Metaanalysen (siehe Tabelle 17) fanden eine Sensitivität und Spezifität von 74-85 % bzw. 85-92 % für die Unterscheidung eines N0/1- gegenüber einem N2/3-Status ([310], [244], [316], [317], [318]) (Evidenzgrad 1a).

Tabelle 17: Diagnostische Testparameter aus Metaanalysen über FDG-PET zum mediastinalen Staging des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms. Werte in runden Klammern bezeichnen 95 %-Konfidenzintervalle, in eckigen Klammern Interquartilsbereiche (IQRs).

Autor und Jahr	Sensitivität [IQR]	Spezifität [IQR]
Gould 2003	85 % [67-91 %]	90 % [82-96 %]
Tolozza 2003	84 % (78-89 %)	89 % (83-93 %)
Birim 2003	83 % (77-87 %)	92 % (89-95 %)
Hellwig 2009	83 % [65-89 %]	89 % [81-95 %]
Silvestri 2007	74 % (69-79 %)	85 % (84-88 %)

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 %) [319]. 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 % [319] (Evidenzgrad 1a). Bei computertomographisch 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 (siehe Tabelle 18).

Tabelle 18: 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 [318], Daten zur Mediastinoskopie aus [319]. EUS-NA: Endoskopische Ultraschall-Nadelaspiration. EBUS-NA: Endobronchiale Ultraschall-Nadelaspiration. TBNA: Transbronchiale Nadelaspiration.

6.3.3.4.2. **Nachtest-Wahrscheinlichkeiten für mediastinale Lymphknoten-Metastasen**

Tabelle 19 zeigt die Nachtest-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 Nachtest-Wahrscheinlichkeit) einer mediastinalen Lymphknoten-Metastasierung liegt im Falle von computertomographisch 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 computertomographisch vergrößerten mediastinalen Lymphknoten lässt bei 13 % der Patienten einen mediastinalen Lymphknotenbefall erwarten (Nachtest-Wahrscheinlichkeit 13 %). Bei dieser Subgruppe von Patienten impliziert eine ergänzend durchgeführte Mediastinoskopie mit unauffälligem Befund

infolge ihrer Sensitivität von 82 % [319] ein Restrisiko für mediastinale Lymphknoten-Metastasen von 3 % (siehe Tabelle 19).

Tabelle 19: Prävalenz von mediastinalen Lymphknotenmetastasen (Nachttest-Wahrscheinlichkeiten) bei verschiedenen Befundkonstellationen (ermittelt aus beobachteten Häufigkeiten in Metaanalysen). MSK: Mediastinoskopie.

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 %

6.3.3.4.3. 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 [320], [306], [321], [318].

Tabelle 20: Situationen geringerer Sensitivität der Lymphknoten-Evaluation mittels FDG-PET.

Geringe FDG-Aufnahme des Primärtumors (z.B. gemessen als „SUV“)
Diabetische Stoffwechsellage
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

Hintergrund zu Empfehlung 6.28.

In den letzten Jahren waren erhebliche Verbesserungen in der diagnostischen Aussagekraft Ultraschall-gestützter endoskopischer Verfahren zur Evaluation des mediastinalen Lymphknotenstatus zu verzeichnen. Die diagnostische Aussagekraft der verschiedenen endoskopischen und chirurgischen Verfahren wird ausführlich in der aktuellen ACCP-Guideline dargestellt [322, 323].

Die nachfolgende Tabelle fasst die in der ACCP-Guideline aufgeführten Bewertung der verschiedenen diagnostischen Verfahren zusammen. Basierend auf den Angaben für Spezifität, Sensitivität, PPV und NPV wird in den ACCP-Guidelines explizit empfohlen, als erste Methode („best first test“) zur Evaluation des mediastinalen Lymphknotenstatus endoskopische Verfahren mit Ultraschall-gesteuerter Probenentnahme (EBUS, EUS oder EBUS/EUS kombiniert) einzusetzen.

Tabelle 21: Diagnostischen Aussagekraft Ultraschall-gestützter endoskopischer Verfahren zur Evaluation des mediastinalen Lymphknotenstatus (Quelle: [322])

Stagingverfahren für das Mediastinum						
	n	Prävalenz	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV
CT	7638	30	55	81	58	83
PET	4105	28	80	88	75	91
PET/CT	2014	22	62	90	63	90
Chirurgische Verfahren						
MESK	9267	33	78	(100)*	(100)*	91
VA-MESK	995	31	89	(100)*	(100)*	92
LA	386	31	94	(100)*	(100)*	98
VATS	246	63	99	(100)*	(100)*	96
Nadelaspirationsverfahren (NA)						
TTNA	215	84	94	(100)*	(100)*	entfällt
TBNA	2408	81	78	(100)*	(100)*	77
EUS	2443	58	89	(100)*	(100)*	86
EBUS	2756	58	89	(100)*	(100)*	91
EBUS/EUS	811	33	91	(100)*	(100)*	94
* Technically, the specificity,PPV cannot be assessed in these studies because a positive result was not followed up with an additional gold standard						

6.3.3.5. Detektion von Fernmetastasen

6.30.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad A	Im Falle eines auffälligen klinischen Untersuchungsbefundes soll eine Untersuchung auf extrathorakale Metastasen erfolgen.	

6.31.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad A	Zum Ausschluss einer zerebralen Metastasierung soll eine MRT-Untersuchung durchgeführt werden.	

6.32.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad A	Eine kranielle CT-Untersuchung ist nur dann akzeptabel, falls Kontraindikationen für eine MRT-Untersuchung (z.B. Herzschrittmacher) oder eine Klaustrophobie bestehen.	

6.33.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
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.	

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. Knochenszintigraphie, Sonographie, 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 [324] (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 Nennieren-Metastasen auf [312].

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 [325]. Der Einsatz integrierter PET/CT-Geräte führt zu höherer Spezifität und zur

Detektion von Fernmetastasen in unerwarteten, selteneren Lokalisationen [305] (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 [326] (Evidenzgrad 1b).

Die FDG-PET-Diagnostik ist der Knochenszintigraphie überlegen. Die konventionelle Knochenszintigraphie 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 [317]. Demgegenüber weist die FDG-PET-Untersuchung Werte für Sensitivität, Spezifität, diagnostische Genauigkeit sowie negativen und positiven prädiktiven Wert von jeweils über 90 % auf [317] (Evidenzgrad 2a).

Der Nachweis von Hirnmetastasen mittels der FDG-PET-Untersuchung gelingt nicht mit ausreichender Genauigkeit. Die Sensitivität liegt lediglich bei etwa 60 % [327], wobei falsch negative Befunde sogar bei größeren Hirnmetastasen auftraten [328]. Falsch positive Befunde sind dokumentiert bei zerebrovaskulären Begleiterkrankungen, die in der Patientenpopulation mit Lungenkarzinom mit relevanter Prävalenz vorkommen [329].

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 [314].

6.3.3.6. Ausbreitungsdiagnostik des kleinzelligen Lungenkarzinoms

6.34.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad B	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.	

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 [312] (Evidenzgrad 2a). Die neuesten Studien bestätigen diese Daten ([330], [331], [332]) (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 [330]. 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 [330], [331], [332]. Bei Durchführung einer Ganzkörper-FDG-PET kann auf

eine routinemäßige Knochenszintigraphie 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 ([333], [330]) (Evidenzgrad 1b).

6.3.3.7. **Rezidivdiagnostik**

Der Nachweis des lokalen Rezidives mittels FDG-PET nach vorheriger kurativer Resektion gelingt mit einer Sensitivität von 99 % und einer Spezifität von 89 % [311] (Evidenzgrad 2a). Neuere Studien bestätigten diese Ergebnisse ([334], [335], [336]) (Evidenzgrad 1b). Klinisch bedeutsam ist neben dem Nachweis des Lokalrezidives auch das zeitgleiche Erkennen von Fernmetastasen bei der Ganzkörperuntersuchung.

6.3.3.8. **Lungenperfusionsszintigraphie**

Die quantitative Lungenperfusionsszintigraphie 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 Funktionsdiagnostik).

6.3.3.9. **Knochenszintigraphie**

In der systematischen Metaanalyse von Silvestri wurden die diagnostischen Testparameter der Skelettszintigraphie zusammengetragen [317]. 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 Skelettszintigraphie geeignet, mit einem unauffälligen Befund bei vertretbarem Restrisiko Knochenmetastasen auszuschließen. Demgegenüber bedarf eine positive Knochenszintigraphie weiterer Abklärung.

Falsch positive Befunde der Knochenszintigraphie 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 Kernspintomographie auf, die keine bessere Genauigkeit als die Knochenszintigraphie aufweist [337] (Evidenzgrad 2b).

6.3.3.10. Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie und -PET bei neuroendokrinen Tumoren

6.35.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad C	Bei gut differenzierten, neuroendokrinen Tumoren kann ein Ausschluss Somatostatin-Rezeptor-positiver Tumormanifestationen mittels Somatostatin-Rezeptor-Diagnostik erfolgen.	

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 szintigraphisch oder mittels PET darzustellen. Mehrere Studien haben die Ergebnisse bei neuroendokrin differenzierten Tumoren der Lunge dokumentiert [338], [339], [340], [341]. Große prospektive Studien sind wegen der geringen Inzidenz von Bronchuskarzinoiden nicht zu erwarten.

Die Primärtumoren stellten sich in 71-100 % der Fälle szintigraphisch dar. In einer Serie von 89 Patienten zeigten Yellin et al., dass die Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie mit einer Sensitivität von 90 % und Spezifität von 89 % Tumormanifestationen einschließlich mediastinaler Lymphknotenmetastasen und extrathorakaler Metastasen darstellen kann [341] (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 [340] (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 ([342], [343]) (Evidenzgrad 5).

Diagnostischer Algorithmus für das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom

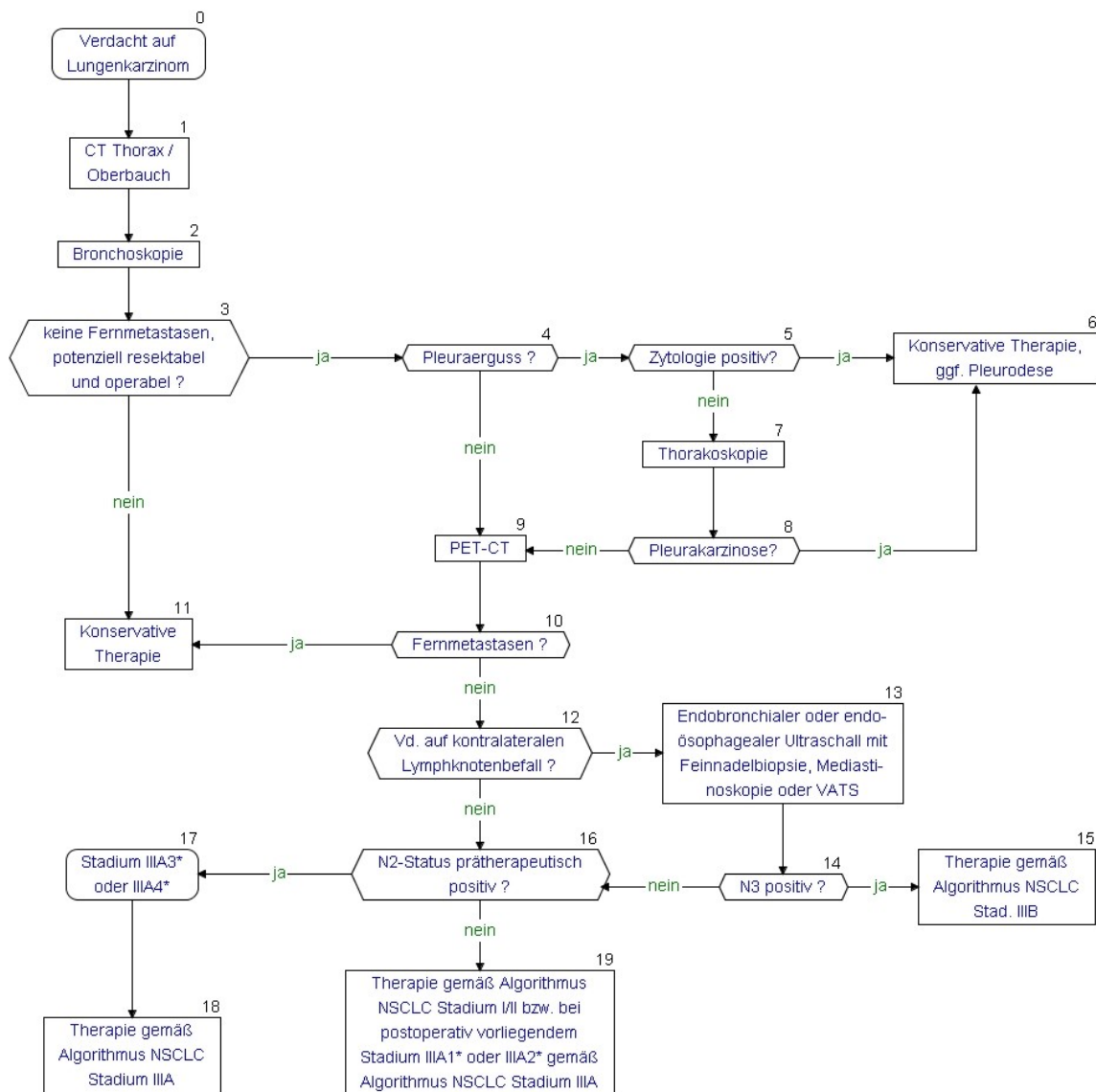


Abbildung 4: Diagnostischer Algorithmus für das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom.

* IIIA₁₋₄ entsprechend Robinson-Klassifikation

6.4. Isolierter Lungenrundherd

Cave: Dieses Kapitel war nicht Gegenstand der letzten Aktualisierung. Nach Einschätzung der beteiligten Fachexperten sind die Empfehlungen in dieser Form nicht angemessen und das Kapitel zu überarbeiten.

6.36.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad A	Bei jedem Patienten mit einem neu aufgetretenen, isolierten Lungenrundherd (≤ 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.	

6.37.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad A	Bei jedem Patienten mit einem neu aufgetretenen, isolierten Lungenrundherd soll ein Vergleich mit früher durchgeführten Röntgen- und CT-Untersuchungen durchgeführt werden.	

6.38.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad B	Im Falle einer Größenkonstanz des Lungenrundherdes in der CT über einen Zeitraum von mindestens 2 Jahren sollte keine weiterführende Abklärung durchgeführt werden.	

6.39.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad A	Bei einem <u>malignomverdächtigen</u> , isolierten Lungenrundherd $>8-10$ mm Durchmesser soll in der Regel eine chirurgische Abklärung durchgeführt werden.	

6.40.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad B	Bei einem <u>malignomverdächtigen</u> , 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.	

6.41.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad A	Bei einem <u>malignomverdächtigen</u> 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.	
6.42.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad A	Bei einem isolierten Lungenrundherd >8-10 mm Durchmesser und einer geringen Wahrscheinlichkeit für Malignität <u>oder</u> bei einem isolierten Lungenrundherd <8-10 mm Durchmesser sollen radiologische Verlaufskontrollen durchgeführt werden.	
6.43.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad B	CT- oder low dose-CT-Untersuchungen sollten nach 3, 6, 12 und 24 Monaten durchgeführt werden.	
6.44.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad A	Im Falle einer radiologisch dokumentierten Größenprogredienz eines isolierten Lungenrundherdes soll eine definitive pathologische Klärung angestrebt werden.	

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 [344]. 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 ([345] 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 ([344] Evidenzgrad 2b; [346], Evidenzgrad 2b; [347] Evidenzgrad 1a).

Anamnestisch wichtigste Parameter sind ältere Röntgenbilder. Basierend auf einer Tumorerdoppelungszeit zwischen 20 bis maximal 500 Tagen kann anhand vorliegender Voraufnahmen folgende Empfehlung gegeben werden [348] (Evidenzgrad 2a), [349]

(Evidenzgrad 2), [350] (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 ([349], [351]) (Evidenzgrad 2a). Im Falle von Herden > 8mm sollte die klinische Malignomwahrscheinlichkeit abgeschätzt werden [352] Evidenzgrad 2a, [353] Evidenzgrad 1b). Besteht ein Malignomverdacht sollte eine chirurgische Abklärung angestrebt werden ([354] Evidenzgrad 2b). Bei funktioneller Operabilität sollte auf transthorakale Punktionen verzichtet werden ([354] Evidenzgrad 2b). Besteht eingeschränkte funktionelle Operabilität oder lehnt der Patient eine diagnostische Operation ab, sollte als nächster diagnostischer Schritt eine PET-Untersuchung empfohlen werden ([347] Evidenzgrad 2a, [355] 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 ([351, 356], [357] Evidenzgrad 2a).

Trifft man die Entscheidung zur Verlaufskontrolle, sollte diese im Abstand von 3, 6, 12 und 24 Monaten stattfinden [356], [355]

Kommt es im Beobachtungsintervall zum Größenwachstum, sollte eine histologische Abklärung herbeigeführt werden ([354] Evidenzgrad 1b, [351], [357], Evidenzgrad 2a, [356] Evidenzgrad 2a)



Abbildung 5: Algorithmus zur Diagnostik des isolierten Lungenrundherdes.

6.5. Stadieneinteilung (Staging)

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 Diagnostik ausschließlich symptomorientiert zur Durchführung palliativer Maßnahmen.

Die aktuelle Klassifikation – basierend auf der Auswertung von nahezu 100 000 Patienten – wurde von IASLC/AJCC und UICC erarbeitet und ist mit Wirkung vom 01. 01. 2017 in Kraft getreten (siehe Tabelle 22 für TNM- Klassifikation und Tabelle 23 für die Klassifikation der Tumorstadien [238]).

Ein minimaler Unterschied zwischen SCLC und NSCLC besteht insofern, dass beim SCLC für das metastasierte Stadium eine Unterteilung des Stadium IV in IVA und IVB nicht notwendig ist [358].

Tabelle 22: TNM-Klassifikation (8. Auflage, 2017 [238])

Kategorie	Status	Kurzbeschreibung
T (Tumor)	Tis	Carcinoma in situ
	T1	größter Durchmesser \leq 3cm, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, Hauptbronchus nicht beteiligt
	T1a(mi)	Minimal invasives Adenokarzinom (Adenokarzinom mit lepidischem Wachstumsmuster \leq 3cm in der größten Ausdehnung mit einem soliden Anteil $<$ 5mm Durchmesser)
	T1a	größter Durchmesser \leq 1 cm
	T1b	größter Durchmesser $>$ 1 cm aber \leq 2 cm
	T1c	größter Durchmesser $>$ 2 cm aber \leq 3 cm
	T2	größter Durchmesser $>$ 3 cm aber \leq 5 cm oder <ul style="list-style-type: none"> Infiltration des Hauptbronchus unabhängig vom Abstand von der Carina aber ohne direkte Invasion der Carina <i>oder</i> Infiltration der viszeralen Pleura <i>oder</i> tumorbedingte partielle Atelektase oder obstruktive Pneumonie, die bis in den Hilus reichen, Teile der Lunge oder die gesamte Lunge umfassen
	T2a	größter Durchmesser $>$ 3 cm, aber \leq 4 cm
	T2b	größter Durchmesser $>$ 4 cm, aber \leq 5 cm
	T3	größter Durchmesser \geq 5 cm, aber \leq 7 cm <i>oder</i> <ul style="list-style-type: none"> Infiltration von Thoraxwand (inklusive parietale Pleura und Superior Sulcus), N. phrenicus, oder parietales Perikard <i>oder</i> zusätzlicher Tumorknoten im selben Lungenlappen wie der Primärtumor
	T4	größter Durchmesser $>$ 7cm oder <ul style="list-style-type: none"> mit direkter Infiltration von Diaphragma, Mediastinum, Herz, großen Gefäßen, Trachea, N. laryngeus recurrens, Ösophagus, Wirbelkörper oder Carina <i>oder</i> zusätzlicher Tumorknoten in einem anderen ipsilateralen Lungenlappen

Kategorie	Status	Kurzbeschreibung
N (Lymph-knoten)	N0	keine Lymphknotenmetastase(n)
	N1	Metastase(n) in ipsilateralen, peribronchialen und/oder ipsilateralen hilären Lymphknoten und/oder intrapulmonalen Lymphknoten oder direkte Invasion dieser Lymphknoten
	N2	Metastase(n) in ipsilateralen mediastinalen und/oder subkarinalen Lymphknoten
	N3	Metastase(n) in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen hilären, ipsi- oder kontralateral tief zervikalen, supraklavikulären Lymphknoten
M (Metastase)	M0	keine Fernmetastase(n)
	M1	Fernmetastase(n)
	M1a	<ul style="list-style-type: none"> • Separate(r) Tumorknoten in einem kontralateralen Lungenlappen <i>oder</i> • Pleura mit knotigem Befall <i>oder</i> • maligner Pleuraerguss <i>oder</i> • maligner Perikarderguss
	M1b	Eine solitäre Fernmetastase(n) in einem solitären extrathorakalen Organ
	M1c	mehrere Fernmetastasen (>1) in einem oder mehreren Organen

Tabelle 23: Klassifikation der Tumorstadien nach [238]

Stadium	Primärtumor	Lymphknoten	Fernmetastasen
0	Tis	N0	M0
IA1	T1a(mi)	N0	M0
	T1a	N0	M0
IA2	T1b	N0	M0
IA3	T1c	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
IIB	T1a-c	N1	M0

Stadium	Primärtumor	Lymphknoten	Fernmetastasen
	T2a,b T3	N1 N0	M0 M0
IIIA	T1a-c T2a, b T3 T4 T4	N2 N2 N1 N0 N1	M0 M0 M0 M0 M0
IIIB	T1a-c T2 a,b T3 T4	N3 N3 N2 N2	M0 M0 M0 M0
IIIC	T3 T4	N3 N3	M0 M0
IVA	jedes T jedes T	jedes N jedes N	M1a M1b
IVB	jedes T	jedes N	M1c

Tabelle 24: Spezifizierung der Kategorie M1

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

Tabelle 25: Klassifikation von Untergruppen des Stadiums IIIA(N2) (nach Robinson et al. [359], [360])

Untergruppe	Beschreibung
III A ₁	Inzidenteller Nachweis von mediastinalen Lymphknotenmetastasen in einer Lymphknotenstation bei der postoperativen histologischen Untersuchung des Resektats
III A ₂	Intraoperativer Nachweis von Lymphknotenmetastasen in einer Lymphknotenstation
III A ₃	Präoperativer Nachweis von Lymphknotenmetastasen in einer oder mehreren Lymphknotenstationen durch Staging mittels Mediastinoskopie, Feinnadelbiopsie oder PET
III A ₄	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

6.6. Pathologisch-anatomische Diagnostik

6.6.1. Einleitung

Pathologisch-anatomische Befunde bilden bei Lungentumoren die entscheidende Grundlage insbesondere für die Sicherung der Tumordiagnose, die histologische Typisierung sowie die Bestimmung des Tumorstadiums an Operationspräparaten.

Die pathologisch-anatomische Beurteilung wird durchgeführt zur:

- Sicherung der Diagnose und Bestimmung der Dignität eines Lungentumors
- histologischen Typisierung des Lungentumors (Typing)
- Bestimmung der Tumorausdehnung am Resektionspräparat (Staging)
- Bestimmung des Differenzierungsgrades (Grading)
- Beurteilung der Resektionsränder
- Bestimmung des Regressionsgradings bei neoadjuvant behandelten Tumoren
- Einleitung molekularpathologischer Untersuchungen zur Frage therapie-relevanter Mutationen der Tumorzellen
- Bestimmung der Klonalität bei multiplen Lungentumoren (molekular unterstütztes Staging)

6.6.2. Bearbeitung von Lungenresektionspräparaten (Tumorresektate)

6. 45.	Konsensbasierte Empfehlung	2018
EK	Bei der makroskopischen Beschreibung und Präparation von Lungenresektionspräparaten sollen die folgenden Parameter erfasst werden: <ul style="list-style-type: none"> • Art und Größe des Präparates (z. B. Pneumonektomie, Lobektomie, Segmentresektion) • Tumorlokalisierung, • Tumorgroße/Tumorausdehnung, • Beziehung/Abstand des Tumors zu den Resektionsrändern, insbesondere zum Bronchusresektionsrand, • Beziehung des Tumors zur Pleura visceralis/Thoraxwand, • Erfassung ggf. vorhandener weiterer Tumorherde, • Veränderungen des tumorfreien Lungengewebes. 	
	Konsensstärke: 100 %	

6.46.	Konsensbasierte Empfehlung	2018
EK	<p>Zur histopathologischen Beurteilung des Tumorgewebes soll mindestens pro Zentimeter maximalem Tumordurchmesser ein Paraffinblock Tumorgewebe der histologischen Untersuchung zugeführt werden oder eine zentrale Tumorscheibe komplett in Paraffinblöcken eingebettet und histologisch untersucht werden.</p> <p>In Abhängigkeit von der Fragestellung (z. B. Adenocarcinoma in situ, AIS) sollen ggf. weitere histologische Untersuchungen durchgeführt werden.</p> <p>Alle im Resektionspräparat makroskopisch zur Darstellung kommenden Lymphknoten sollen präpariert und der histologischen Untersuchung zugeführt werden.</p> <p>Das tumorfreie Lungengewebe soll hinsichtlich der Frage tumorbedingter und tumorunabhängiger Veränderungen histologisch untersucht werden.</p>	
	Konsensstärke: 100 %	

Hintergrund

Die Empfehlungen basieren auf einem Expertenkonsens (siehe Kapitel 2.3.4).

Neben einer makroskopischen Beschreibung des Resektionspräparates werden hier bereits Parameter erfasst, die Einfluss auf die TNM-Klassifikation (Tumorgroße, Beziehung zur Pleura visceralis oder z. B. zur Thoraxwand bei erweiterten Resektionen, weitere Tumorherde) und die R-Klassifikation haben [238] (siehe Kapitel 6.6.6 und 6.6.7.)

Die histopathologische Untersuchung des Tumors setzt voraus, sich einen repräsentativen Überblick über das Tumorgewebe zu verschaffen. Hierbei ist eine mögliche Heterogenität des Tumorgewebes zu erfassen, die insbesondere hinsichtlich der Subtypen eines Adenokarzinoms ein erhebliches Ausmaß erreichen kann. Aus der Definition des Adenocarcinoma in situ (AIS) und des minimal invasiven Adenokarzinoms (MIA) ergibt sich, dass diese Diagnosen die vollständige Paraffineinbettung und stufenweise histologische Untersuchung des entsprechenden Tumorgewebes voraussetzen [361] siehe Kapitel 6.6.4 und 6.6.8). Bei der histologischen Untersuchung ist auch die für die TNM-Klassifikation relevante Beziehung des Tumors zur Pleura visceralis zu erfassen (EvG-Färbung erforderlich).

Aufgrund der Relevanz für die TNM-Klassifikation sind alle im Resektionspräparat makroskopisch zur Darstellung kommenden Lymphknoten zu präparieren und gemäß Kapitel 6.6.3 zu untersuchen. Um eine möglichst vollständige Erfassung der regionären Lymphknoten zu gewährleisten, ist auf eine möglichst enge Lamellierung des Resektionspräparates zu achten und zu berücksichtigen, dass die bronchopulmonalen Lymphknoten insbesondere an Aufteilungsstellen der Bronchien nachzuweisen sind.

Das in dem entsprechenden Resektionspräparat erfasste tumorfreie Lungengewebe kann tumorbedingte und tumorunabhängige Veränderungen (z. B. Retentionspneumonie oder Lungenfibrose) aufweisen. Daher ist regelhaft auch eine histologische Untersuchung des tumorfreien Lungenparenchyms durchzuführen. Dabei ist darauf zu achten, nicht nur die häufig vorhandenen sekundären Veränderungen im Tumorrandbereich zu erfassen. Das in den entsprechenden Paraffinblöcken asservierte tumorfreie Lungengewebe ist auch für ergänzende Untersuchungen, z. B. Lungenstaubanalysen, geeignet.

Ein Template für die Pathologiebefunde von Biopsie und Resektionspräparat kann den Anlagen 18.1 und 0 entnommen werden.

6.6.3. Bearbeitung von Lymphknoten

6.47.	Konsensbasierte Empfehlung	2018
EK	Alle Lymphknoten, die im Rahmen des präoperativen Stagings, einer Mediastinoskopie, einer videoassistierten mediastinalen Lymphadenektomie (VAMLA) oder im Rahmen der Tumorresektion entnommen werden, sollen vollständig in Paraffin eingebettet und in Stufenschnitten histologisch untersucht werden (mindestens 2 Schnittstufen, HE-Färbung).	
	Konsensstärke: 100 %	

6.48.	Konsensbasiertes Statement	2018
EK	Die pathologische Beurteilung der regionären Lymphknoten im Rahmen des präoperativen Stagings ist auch anhand von Material aus einer Feinnadelbiopsie möglich.	
	Konsensstärke: 81 %	

Hintergrund

Die Empfehlungen basieren auf einem Expertenkonsens (siehe Kapitel 2.3.4).

Die Bezeichnung der regionären Lymphknoten bösartiger Lungentumoren sollte zur Vereinheitlichung und zur Verbesserung der interdisziplinären Kommunikation entsprechend den aktuellen Empfehlungen der International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) [362] erfolgen. Der Vorteil dieses Lymphknoten-Mappings besteht insbesondere in der präzisen Definition der anatomischen Grenzen der einzelnen Lymphknoten-Stationen [363].

Zur möglichst kompletten Erfassung der regionären Lymphknoten-Metastasen sollen alle Lymphknoten, die im Rahmen des präoperativen Stagings, einer Mediastinoskopie, einer videoassistierten mediastinalen Lymphadenektomie (VAMLA) oder im Rahmen der Tumorresektion entnommen werden, vollständig in Paraffin eingebettet und in Stufenschnitten (mindestens 2 Schnittstufen) histologisch untersucht werden. Zur Anzahl der dabei anzufertigenden Schnittstufen sind in der Literatur keine Untersuchungen oder Vorgaben verfügbar. Ein allgemeiner Konsens existiert in dieser Hinsicht nicht. Bei bereits makroskopisch eindeutig erkennbarer Tumorinfiltration eines Lymphknotens ist es ausreichend, eine Lamelle dieses Lymphknotens einzubetten und einen Belegschnitt anzufertigen (HE-Färbung).

Die entsprechenden prognostisch und therapeutisch relevanten Resultate gehen als pN-Status in die TNM-Klassifikation [238] ein (siehe Kapitel 6.6.6.) Die Anzahl der befallenen und der untersuchten Lymphknoten soll – soweit möglich – angegeben werden. Zur Optimierung der interdisziplinären Kommunikation sollte die Summe der befallenen und der untersuchten Lymphknoten in der TNM-Klassifikation angegeben werden, z. B. pN1 (3/26).

Im Rahmen des präoperativen Stagings steht zur Beurteilung der regionären Lymphknoten alternativ durch eine Feinnadelbiopsie gewonnenes Material zur Verfügung.

6.6.4. Histopathologische Typisierung

6.49.	Konsensbasierte Empfehlung	2018
EK	Die histologische Typisierung von Lungentumoren an Resektionspräparaten wie auch anhand kleiner Biopsien und zytologischer Präparate soll nach den Kriterien der jeweils gültigen WHO-Klassifikation vorgenommen werden.	
Konsensstärke: 100 %		

Hintergrund

Die Empfehlung basiert auf einem Expertenkonsens (siehe Kapitel 2.3.4) und baut auf den Vorarbeiten der Autoren der 4. Auflage der WHO-Klassifikation von 2015 auf, die sich mit einer Arbeitsgruppe von Experten am 24.-26. April 2014 in Lyon zu einer Konsensus-Konferenz getroffen haben [363].

Die jeweils gültige WHO-Klassifikation bildet somit die Basis der histopathologischen Typisierung von Lungentumoren. In der 4. Auflage der WHO-Klassifikation der Tumoren von Lunge, Pleura, Thymus und Herz [363] werden für die Lunge die folgenden histopathologischen Tumortypen voneinander unterschieden:

- Epitheliale Tumoren
 - Adenokarzinom
 - Lepidisches Adenokarzinom
 - Azinäres Adenokarzinom
 - Papilläres Adenokarzinom
 - Mikropapilläres Adenokarzinom
 - Solides Adenokarzinom
 - Invasives muzinöses Adenokarzinom
 - Gemischtes invasives muzinöses und nicht-muzinöses Adenokarzinom
 - Kolloides Adenokarzinom
 - Fetales Adenokarzinom
 - Enterales Adenokarzinom
 - Minimal invasives Adenokarzinom
 - Nicht-muzinös
 - Muzinös
 - Präinvasive Läsionen
 - Atypische adenomatöse Hyperplasie
 - Adenocarcinoma in situ
 - + Nicht-muzinös
 - + Muzinös
 - Plattenepithelkarzinom
 - Verhornendes Plattenepithelkarzinom
 - Nicht-verhornendes Plattenepithelkarzinom

- Basaloides Plattenepithelkarzinom
- Präinvasive Läsion
 - Plattenepitheliales Carcinoma in situ
- Neuroendokrine Tumoren
 - Kleinzelliges Karzinom
 - Kombiniertes kleinzelliges Karzinom
 - Großzelliges neuroendokrines Karzinom
 - Kombiniertes großzelliges neuroendokrines Karzinom
 - Karzinoide
 - Typisches Karzinoid
 - Atypisches Karzinoid
 - Präinvasive Läsion
 - Diffuse idiopathische Hyperplasie pulmonaler neuroendokriner Zellen (DIPNECH)
- Großzelliges Karzinom
- Adenosquamöses Karzinom
- Pleomorphes Karzinom
- Spindelzelliges Karzinom
- Riesenzelliges Karzinom
- Karzinosarkom
- Pulmonales Blastom
- Andere und unklassifizierte Karzinome
 - Lymphoepitheliom-artiges Karzinom
 - NUT Karzinom
- Tumoren vom Speicheldrüsentyp
 - Mukoepidermoides Karzinom
 - Adenoidzystisches Karzinom
 - Epitheliales-myoeitheliales Karzinom
 - Pleomorphes Adenom
- Papillome
- Adenome
- Mesenchymale Tumoren
- Lymphohistiozytäre Tumoren
- Tumoren ektopen Ursprungs
- Metastatische Tumoren

(modifiziert nach Travis et al. 2015 [363])

Die 4. Auflage der WHO-Klassifikation bezieht nun auch ausdrücklich die Typisierung anhand kleiner Biopsien und zytologischer Präparate ein (diagnostischer Algorithmus, siehe Abbildung 6)

6.6.5. Immunphänotyp

6.50.	Konsensbasierte Empfehlung	2018
EK	<p>Im Falle einer histologischen Begutachtung eines nicht kleinzelligen Karzinoms soll die histologische Typisierung anhand der von der WHO-Klassifikation empfohlenen Strategie vorgenommen werden.</p> <p>Bei der histologischen Begutachtung eines neuroendokrinen Lungentumors (typisches Karzinoid, atypisches Karzinoid, kleinzelliges Karzinom, großzelliges neuroendokrines Karzinom) soll die Diagnose immunhistochemisch bestätigt und die Proliferationsfraktion des Tumorgewebes immunhistochemisch bestimmt werden.</p>	
	Konsensstärke: 94 %	

Hintergrund

Die Empfehlung basiert auf einem Expertenkonsens (siehe Kapitel 2.3.4).

Nicht selten ist es erforderlich, primäre Lungenkarzinome von Metastasen zu unterscheiden. Darüber hinaus ergibt sich aufgrund aktueller Therapieoptionen auch an kleinen Biopsien und zytologischen Präparaten die Notwendigkeit einer möglichst exakten histologischen Typisierung nicht kleinzelliger Karzinome. Die aktuelle WHO-Klassifikation [363] weist ausdrücklich darauf hin, dass die Typisierung als "NSCLC-NOS" (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom, nicht weiter spezifiziert) so selten wie möglich verwendet werden sollte. Um dieses Ziel zu erreichen, sind laut WHO-Klassifikation entsprechende histochemische und immunhistochemische Untersuchungen durchzuführen. Die dafür empfohlenen Marker sind den jeweiligen Kapiteln der aktuellen WHO-Klassifikation zu entnehmen (diagnostischer Algorithmus, siehe Abbildung 6).

Bei den neuroendokrinen Lungentumoren fordert die WHO-Klassifikation [363] für die Diagnose eines großzelligen neuroendokrinen Karzinoms den immunhistochemischen Nachweis der neuroendokrinen Differenzierung. Zur Diagnosesicherung (z. B. Abgrenzung kleinzelliges Karzinom vs. Lymphom) sind auch bei den übrigen neuroendokrinen Lungentumoren (typisches und atypisches Karzinoid, kleinzelliges Karzinom) immunhistochemische Untersuchungen unter Anwendung eines geeigneten Marker-Panels (Details siehe WHO-Klassifikation) durchzuführen. Ebenfalls zur Bestätigung der Diagnose (z. B. Abgrenzung artifiziell veränderte Infiltrate eines typischen Karzinoids vs. kleinzelliges Karzinom) ist bei allen neuroendokrinen Tumoren die Proliferationsfraktion des Tumorgewebes immunhistochemisch zu bestimmen (Ki67, MiB1) und in dem Befundbericht anzugeben.

Dabei ist zu berücksichtigen, dass die WHO-Klassifikation typische und atypische Karzinoide neben anderen Kriterien weiterhin nicht anhand der Proliferationsfraktion, sondern mittels der Anzahl der Mitosen pro 2mm² definiert. Dadurch kann bei kleinen Biopsien das Problem bestehen, dass eine Fläche von 2mm² Tumorgewebe oder 10 HPF (high power fields) nicht zur Verfügung steht. Eine sichere differentialdiagnostische Abgrenzung zwischen typischen und atypischen Karzinoiden ist dann bei fehlendem Nachweis von Nekrosen oder mindestens 2 Mitosen an der Biopsie nicht möglich, sodass hinsichtlich dieser Differentialdiagnose bei gegebener Operabilität auf das Resektionspräparat zu verweisen ist. Auch bei kleinzelligen Karzinomen und großzelligen neuroendokrinen Karzinomen der Lunge stellt die immunhistochemisch bestimmte

Proliferationsfraktion (Ki67, MiB1) kein durch die WHO-Klassifikation definiertes diagnostisches Kriterium dar [363].

6.6.6. Tumorausdehnung am Resektionspräparat (Staging)

6.51.	Konsensbasierte Empfehlung	2018
EK	Das pathologisch-anatomische Staging soll nach den Definitionen der jeweils gültigen TNM-Klassifikation vorgenommen werden.	
	Konsensstärke: 100 %	

Hintergrund

Die Empfehlung basiert auf einem Expertenkonsens (siehe Kapitel 2.3.4).

Die in das Stadium eines Lungentumors eingehende lokale bzw. lokoregionäre Ausdehnung stellt einen prognostisch und therapeutisch relevanten Faktor dar [364-367]. Am Resektionspräparat und den ebenfalls operativ entfernten regionären Lymphknoten ist die Tumorausdehnung daher standardmäßig zu erfassen. Dabei wird das pathologisch-anatomische Staging nach den Definitionen der jeweils gültigen TNM-Klassifikation (aktuell 8. Auflage, [238]) vorgenommen und angegeben. Die einzelnen Deskriptoren der TNM-Klassifikation und deren Definitionen sind der aktuellen Auflage der TNM-Klassifikation zu entnehmen (siehe Tabelle 22).

6.52.	Konsensbasierte Empfehlung	2018
EK	bei multiplen Lungentumoren sollte zur Klärung der Frage einer kurativen lokalen Therapie eine Analyse zur Klonalität durchgeführt werden.	
	Konsensstärke:96 %	

Hintergrund

Die Empfehlung basiert auf einem Expertenkonsens (siehe Kapitel 2.3.4).

Bei multiplen Lungentumoren stellt sich die Frage einer intrapulmonalen systemischen Metastasierung eines Tumors versus zwei oder mehreren, resektablen Primärtumoren. Neben dem Vergleich der histologischen Differenzierung sollten verschiedene Tumormanifestationen anhand der Biopsien oder Resektate immunhistochemisch und molekularpathologisch hinsichtlich ihrer Klonalität verglichen werden. Häufig und polymorph mutierte Gene eignen sich für einen molekularen Abgleich besonders (z.B. KRAS, PTEN, TP53). Klinische Daten deuten darauf hin, dass das 5-Jahres-Gesamtüberleben von Patienten mit multiplen, nicht-metastasierten Lungenkarzinomen nach chirurgischer Resektion vergleichbar ist mit Patienten mit singulären Tumoren in identischen Tumorstadien [368].

6.6.7. Resektionsränder – R-Klassifikation

6.53.	Konsensbasierte Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad EK	Bei der Beurteilung von Resektionspräparaten sollen standardmäßig die Resektionsränder histologisch untersucht werden. Dabei sollen insbesondere die Bronchus- und Gefäßresektionsränder, bei lokal fortgeschrittenen Tumoren oder erweiterten Resektionen z. B. auch die Resektionsränder des Perikards, des Mediastinums oder der Thoraxwand berücksichtigt werden.	
	Konsensstärke:96 %	

Hintergrund

Die Empfehlung basiert auf einem Expertenkonsens (siehe Kapitel 2.3.4).

Die Tumorfreiheit der Resektionsränder stellt bei operativ behandelten Lungenkarzinomen einen etablierten Prognosefaktor dar [369-373]. Bei der Beurteilung von Resektionspräparaten sind daher standardmäßig die Resektionsränder histologisch zu untersuchen. Dabei sind insbesondere die Bronchus- und Gefäßresektionsränder, bei lokal fortgeschrittenen Tumoren oder erweiterten Resektionen z. B. auch die Resektionsränder des Perikards, des Mediastinums oder der Thoraxwand zu berücksichtigen. Bei Resektionspräparaten, bei denen der Resektionsrand durch Klammernähte verschlossen ist, ist die Beziehung des Tumors zur Klammernaht zu erfassen. Die histologische Untersuchung des unmittelbaren Resektionsrandes ist dann nicht möglich. Stattdessen wird der nach sparsamem Abschneiden der Klammernaht entstehende Rand histologisch untersucht. Insbesondere bei knapp an den Resektionsrand reichendem Tumorgewebe ist die Beurteilbarkeit des Resektionsrandes häufig eingeschränkt. Anhand der gewonnenen Resultate ist zusammenfassend die R-Klassifikation anzugeben (TNM-Klassifikation, 8. Auflage, [238]):

- R0: kein Residualtumor
- R1: mikroskopischer Residualtumor
- R2: makroskopischer Residualtumor
- RX: Vorhandensein von Residualtumor kann nicht beurteilt werden

Die Angabe eines R2-Status erfordert entsprechende klinische Angaben des Operateurs. Laut Anmerkung in der 8. Auflage der TNM-Klassifikation "sollte im Hinblick auf die prognostische Bedeutung der R-Klassifikation stets die Fernmetastasierung mit eingeschlossen werden". In dieser Hinsicht besteht aber kein allgemeiner Konsens, da "einige davon ausgehen, dass die R-Klassifikation nur in Bezug auf den Primärtumor und seine lokale bzw. regionäre Ausbreitung angewendet werden kann. Andere haben die R-Klassifikation breiter angewendet und Fernmetastasen eingeschlossen" (TNM-Klassifikation, 8. Auflage, [238]). Die jeweilige Verwendungsweise der R-Klassifikation sollte daher angegeben werden, ggf. mit entsprechenden Zusätzen, z. B. R0 (lokal) oder R0 (lokoregionär).

6.6.8. Differenzierungsgrad (Grading)

6.54.	Konsensbasierte Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad EK	Laut aktueller WHO-Klassifikation (4. Auflage, Travis et al. 2015) wurde bislang kein allgemein akzeptiertes Gradingssystem für Lungenkarzinome etabliert. Dennoch sollte bei pulmonalem Adenokarzinom im Resektat ein Tumorgrading nach den Kriterien der WHO und IASLC angegeben werden.	
	Konsensstärke: 94 %	

6.55.	Konsensbasierte Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad EK	Bei einigen Lungentumoren ergibt sich der Differenzierungsgrad aus der histologischen Typisierung, z. B. bei den sarkomatoiden Karzinomen (pleomorphe Karzinome, Karzinosarkome und pulmonale Blastome) oder bei den neuroendokrinen Tumoren (typische Karzinoide, atypische Karzinoide, großzellige neuroendokrine Karzinome, kleinzellige Karzinome). Bei diesen Tumoren soll daher ein histopathologisches Grading nicht gesondert angegeben werden.	
	Konsensstärke: 87 %	

Hintergrund

Die Empfehlungen basieren auf einem Expertenkonsens (siehe Kapitel 2.3.4).

2011 haben International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC), American Thoracic Society (ATS) und European Respiratory Society (ERS) für Adenokarzinome ein Gradingssystem vorgeschlagen, das auf dem Vorhandensein und dem Anteil fünf histologischer Muster basiert. Der prädominante histologische Subtyp korreliert demnach mit der Prognose:

- Gut differenziert (G1): prädominant lepidisch.
- Mäßig differenziert (G2): prädominant azinär oder papillär.
- Schlecht differenziert (G3): prädominant solide oder mikropapillär.

Hinsichtlich der Anwendung dieses Gradingystems existiert aber kein allgemeiner Konsens.

Plattenepithelkarzinome und adenosquamöse Karzinome können grundsätzlich einem dreistufigen Gradingssystem zugeordnet werden (G1 - G3). Letztlich besteht aber nur eine unzureichende Datenlage hinsichtlich der dabei zu berücksichtigenden Kriterien [363].

Bei anderen Lungentumoren ergibt sich der Differenzierungsgrad aus der histologischen Typisierung. So gelten z. B. sarkomatoiden Karzinome (pleomorphe Karzinome, Karzinosarkome und pulmonale Blastome) als schlecht differenziert. Auch bei den neuroendokrinen Tumoren (typische Karzinoide, atypische Karzinoide, großzellige neuroendokrine Karzinome, kleinzellige Karzinome) beinhaltet die histologische Typisierung bereits das Grading. Bei diesen Tumoren wird daher ein histopathologisches Grading nicht gesondert angegeben [363].

6.6.9. Regressionsgrading

6.56.	Konsensbasiertes Empfehlung	2018
EK	Nach vorausgegangener Radio- und/oder Chemotherapie sollte im Resektat das Ausmaß der therapieinduzierten Tumorregression mikroskopisch ermittelt und entsprechend dem Regressionsgrading nach Junker angegeben werden.	
	Konsensstärke: 97 %	

Hintergrund

Die Empfehlung basiert auf einem Expertenkonsens (siehe Kapitel 2.3.4).

Nach vorausgegangener Radio- und/oder Chemotherapie stellt das Ausmaß der therapieinduzierten Tumorregression im Bereich des Primärtumors und der regionären Lymphknoten einen unabhängigen Prognosefaktor dar [374, 375]. Hierbei werden die Ausdehnung des vitalen Tumorgewebes und der Tumornekrosen sowie reaktive Veränderungen wie Schaumzellreaktion, Granulationsgewebsbildung, Cholesterinkristallausfällungen und riesenzellige Reaktion anhand der mikroskopischen Untersuchung des Tumorgewebes ermittelt und entsprechend dem Regressionsgrading nach Junker angegeben [375]. Andere Studien zur neoadjuvanten Therapie bei Lungenkarzinomen haben die Resultate mit dem Anteil der Tumoren mit histopathologisch kompletter Regression (pCR) korreliert. Auch dieser Parameter ergibt sich aus dem hier empfohlenen Regressiongrading (RG III, s. u.).

Zur möglichst genauen quantitativen Erfassung der therapieinduzierten Tumorregression ist es im Allgemeinen ausreichend, zunächst einen repräsentativen Querschnitt durch den Primärtumor vollständig in Paraffin einzubetten und histologisch zu untersuchen. Insbesondere zur Frage einer vollständigen therapieinduzierten Tumorregression sind ggf. weitere histologische Untersuchungen erforderlich [374, 375]. Die Aufarbeitung der regionären Lymphknoten entspricht dem oben beschriebenen Vorgehen (siehe Kapitel 6.6.3).

Folgende Regressionsgrade (RG) werden unterschieden:

- RG I: keine Tumorregression oder eine ausschließlich spontane Tumorregression im Bereich des Primärtumors und der regionären Lymphknoten
- RG IIa: morphologischer Nachweis einer therapieinduzierten Tumorregression mit mindestens 10% vitalem Resttumor im Bereich des Primärtumors und/oder mehr als kleinherdiger Nachweis vitalen Tumorgewebes in den regionären Lymphknoten
- RG IIb: morphologischer Nachweis einer therapieinduzierten Tumorregression mit weniger als 10% vitalem Resttumor im Bereich des Primärtumors und/oder lediglich kleinherdiger Nachweis vitalen Tumorgewebes in den regionären Lymphknoten.
- RG III: komplette therapieinduzierte Tumorregression ohne Nachweis vitalen Tumorgewebes im Bereich des Primärtumors und der regionären Lymphknoten.

6.6.10. Untersuchungen auf molekulare Zielstrukturen

6.57.	Konsensbasiertes Statement	2018
EK	<p>Anhand des zur Verfügung stehenden Tumorgewebes / der Tumorzellen von allen nicht kurativ behandelbaren nichtplatteneithelialen NSCLC sollen molekularpathologische Untersuchungen hinsichtlich aller therapeutisch relevanten molekularer Veränderungen (nach gegenwärtigem Stand vor Erstlinientherapie als Mindestanforderung EGFR-Mutationen in den Exonen 18-21, ALK-Fusionen und ROS1-Fusionen, BRAF V600 Mutationen) eingeleitet werden.</p> <p>Dies gilt ebenfalls für Plattenepithelkarzinome von Nie-Rauchern/Leichtrauchern⁴.</p>	
	Konsensstärke: 78 %	

6.58.	Konsensbasiertes Statement	2018
EK	<p>In den Gewebeproben von Therapie-naiven Patienten im Stadium IV soll parallel zu den molekularpathologischen Untersuchungen eine immunhistochemische Untersuchung auf PD-L1-Expression durchgeführt werden*.</p> <p>Das Ergebnis ist als Prozentsatz membranös positiver Tumorzellen (sog. Proportion Score) anzugeben. Eine externe Qualitätssicherung im Rahmen von Ringversuchen soll nachgewiesen werden.</p> <p>* Die Empfehlung zur Untersuchung der PD-L1-Expression gilt für alle histologischen NSCLC-Typen (siehe auch Therapiealgorithmus NSCLC IV).</p>	
	Konsensstärke: 100 %	

6.59.	Konsensbasiertes Statement	2018
EK	<p>Bei den molekularpathologischen Untersuchungen soll eine Methodik eingesetzt werden, die innerhalb von 10 Arbeitstagen zu einer definitiven Diagnose kommt, und die sensitiv genug ist, um Mutationen auch in Geweben mit nur 10 % Tumoran teil nachweisen zu können.</p> <p>Für den Nachweis von Fusionen sollen Fluoreszenz-in-situ Hybridisierungen und immunhistochemische Nachweise oder Sequenzierverfahren nach den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Pathologie verwendet werden⁵. Es soll eine qualitätsgesicherte, gewebesparende und umfassende (therapierelevante Targets) Methodik zum Einsatz kommen. Eine externe Qualitätssicherung im Rahmen von Ringversuchen soll nachgewiesen werden.</p>	
	Konsensstärke: 100 %	

⁴ Definiert als: weniger als 10 packyears, und seit >10 Jahren Nicht-Raucher bzw. <100 Zigaretten Lebenszeitkonsum

⁵ Siehe: von Laffert, M., et al., Stellungnahme der DGP und der AG Thorakale Onkologie der AG Onkologie/Deutsche Krebsgesellschaft e. V. zur ALK-Testung beim NSCLC. Der Pathologe, 2016. 37(2): p. 187-192.

6.60.	Konsensbasiertes Statement	2018
Empfehlungsgrad EK	Bei nicht ausreichendem Gewebe für eine molekulare Diagnostik, und wenn eine erneute Biopsie nicht mit vertretbarem Risiko durchgeführt werden kann, soll eine Liquid Biopsy in Betracht gezogen werden.	
	Konsensstärke: 84 %	

6.61.	Konsensbasiertes Statement	2018
Empfehlungsgrad EK	Bei akquirierter EGFR-TKI-Resistenz soll eine Gewebebiopsie zur Bestimmung von Resistenzmechanismen durchgeführt werden	
	Konsensstärke: 84 %	

6.62.	Konsensbasiertes Statement	2018
Empfehlungsgrad EK	Bei akquirierter EGFR-TKI-Resistenz und negativer Biopsie in Bezug auf T790M soll zusätzlich eine Liquid Biopsy zur Bestimmung von Resistenzmechanismen durchgeführt werden.	
	Konsensstärke 87 %	

6.63.	Konsensbasiertes Statement	2018
Empfehlungsgrad EK	Bei akquirierter EGFR-TKI-Resistenz und wenn eine Gewebe-Rebiopsie nicht zur Verfügung steht, soll eine Liquid Biopsy zur Bestimmung von Resistenzmechanismen durchgeführt werden.	
	Konsensstärke: 86 %	

Hintergrund

Die Empfehlungen basieren auf einem Expertenkonsens (siehe Kapitel 2.3.4).

Nach Sicherung der Tumordiagnose und Abschluss der histologischen Typisierung können anhand des zur Verfügung stehenden Tumorgewebes / der Tumorzellen molekulare pathologische Untersuchungen eingeleitet werden. Therapeutisch relevant sind derzeit EGFR-Mutationen sowie ALK- und ROS1-Translokationen sowie BRAF V600-Mutationen bei pulmonalen Adenokarzinomen und nicht-kleinzelligen Karzinomen mit einer Adenokarzinom-Komponente sowie Plattenepithelkarzinomen von Nie- oder Leichtrauchern im Stadium IV (siehe Kapitel 8.6). Es ist davon auszugehen, dass sich dieses Spektrum sukzessive erweitern wird. Für entsprechende Untersuchungen stehen

verschiedene Methoden zur Verfügung. Dabei sind derzeit Empfehlungen hinsichtlich einer bestimmten anzuwendenden Methode nicht möglich.

In der Regel ist die Sanger-Sequenzierung hierfür nicht geeignet da eine Sensitivität von 10 % nicht erreicht wird. Mit der Sangersequenzierung wird ein mittleres Signal aus vielen Einzelstrang-Sequenzierungen gebildet. Daher wird zum Nachweis von Mutationen ein Mindestgehalt an Tumorzellen im Gewebe benötigt, der 10 %-20 % nicht unterschreiten darf. In der Parallelsequenzierung werden viele Einzelstrangsequenzierungen nebeneinander durchgeführt, so dass auch kleine Anteile an mutierten Tumorallelen nachgewiesen werden können. Mehrere Studien haben die überlegene Sensitivität von Parallelsequenzierungen oder PCR-basierten Methoden gegenüber klassischen Sanger-Technologien gezeigt [376, 377].

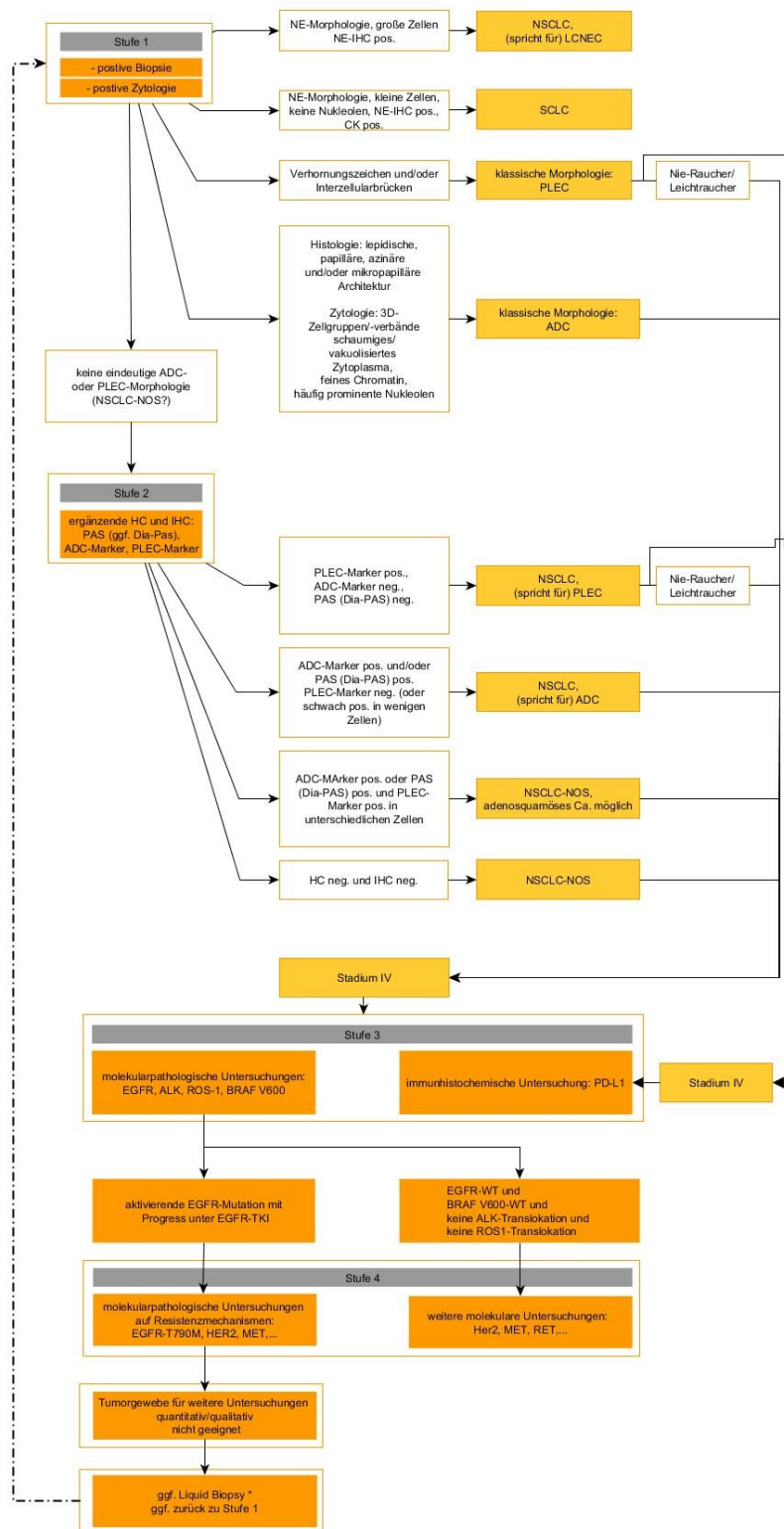
Bei nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen mit nachgewiesener aktivierender EGFR-Mutation und Tumorprogress unter einer Therapie mit einem entsprechenden Tyrosinkinaseinhibitor ist bei Durchführung einer erneuten Mutationsanalyse insbesondere auf s. g. Resistenzmutationen (insbesondere T790M-Mutation, Met Amplifikation, Her2Amplifikation und -Mutation sowie ggf. weitere Targets) zu achten.

Bei Patienten, bei denen Tumorgewebe / Tumorzellen nicht in ausreichendem Ausmaß zur Verfügung steht / stehen, soll alternativ DNA aus Plasma isoliert werden und daran eine molekulare Analyse der gerichtet therapierbaren Resistenzmechanismen durchgeführt werden.

Testung auf PD-L1-Expression

Bei NSCLC konnte in verschiedenen Studien eine Korrelation zwischen der immunhistochemisch nachgewiesenen PD-L1-Expression und dem Ansprechen auf eine Therapie mit gegen PD-1 oder PD-L1 gerichteten monoklonalen Antikörpern nachgewiesen werden. Daher sollen immunhistochemische Untersuchungen zur Frage einer PD-L1-Expression durchgeführt und das Ergebnis als Prozentsatz membranös positiver Tumorzellen angegeben werden (Proportion Score) [378-380].

Da mittlerweile gegen PD-1 oder PD-L1 gerichtete monoklonale Antikörper für das Lungenkarzinom zugelassen sind (siehe Kapitel 8.6.2), ist diese Testung bedeutsam für die Therapieplanung (siehe Abbildung 6)



Abkürzungen:
 ADC = Adenokarzinom, Ca = Karzinom, CK = Zytokeratine, Dia-PAS = Diastase-Periodsäure-Schiff, HC = Histochemie, IHC = Immunhistochemie,
 LCNEC = großzelliges neuroendokrines Karzinom, NE = neuroendokr(e), neg. = negativ, NSCLC = nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom,
 NSCLC-NOS = nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom - nicht weiter spezifiziert, PAS = Periodsäure-Schiff, PLEC = Plattenepithelkarzinom, pos. = positiv,
 SCLC = kleinzelliges Karzinom; TKI=Tyrosinkinase-Inhibitor, WT=Wildtyp
 * Bei nicht ausreichendem Gewebe für eine molekulare Diagnostik und wenn eine erneute Biopsie nicht mit vertretbarem Risiko durchgeführt werden kann.
 Bei akquirierter EGFR-TKI-Resistenz und negativer Biopsie in Bezug auf T790M.
 Bei akquirierter EGFR-TKI-Resistenz und wenn eine Gewebe-Rebiopsie nicht zur Verfügung steht.

Abbildung 6: Algorithmus zur histologischen Typisierung und weiteren Aufarbeitung von Biopsiepräparaten und zytologischen Präparaten bei Verdacht auf Lungenkarzinom

6.7. 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.

6.7.1. Alter über 70 Jahre

6.64.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad B	Bei Patienten im höheren Lebensalter (>70 Jahre) sollte eine besonders sorgfältige Diagnostik und klinische Bewertung von Komorbiditäten erfolgen.	

Die perioperative Morbidität erhöht sich mit zunehmendem Alter. Bei älteren Patienten, die einer Lungenresektion unterzogen werden, besteht eine höhere Wahrscheinlichkeit, dass sie eine intensive perioperative Betreuung benötigen [381], [382], [383], [384] (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 [385], [386], [384], [387]. 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 [382]; [383] (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 [388], [381] (Evidenzgrad 2b).

6.7.2. Lungenfunktion

6.65.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
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.	

6.66.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad B	Bei einer geplanten Lobektomie sollte bei einem postbronchodilatatorischen FEV1 >1,5 l und einer Diffusionskapazität (TLCO) >60 % des Sollwertes und bei einer geplanten Pneumonektomie bei einem postbronchodilatatorischen FEV1 >2,0 l und einer TLCO >60 % des Sollwertes keine weitere Lungenfunktionstestung erfolgen.	

6.67.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad B	Bei Patienten, die basierend auf FEV ₁ - und TLCO-Werten nicht eindeutig operabel sind, sollten eine Ganzkörperplethysmographie, eine Blutgasanalyse in Ruhe, eine quantitative Lungenperfusionsszintigrafie und eine Spiroergometrie durchgeführt werden.	

6.7.2.1. 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 umgebauten Lungenlappen lokalisiert, der im Rahmen einer Lungenvolumenreduktion entfernt werden kann, fällt die postoperative Funktionseinschränkung geringer aus als rechnerisch prognostiziert [389]. Die Entscheidung zu diesem operativen Kombinationseingriff 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 [390], [391].

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

6.7.2.2. 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 FEV₁ > 1,5 l für eine Lobektomie und > 2,0 l für eine Pneumonektomie beträgt [392] (Evidenzgrad 2b). Von diesen Daten kann jedoch nicht auf die prädiktive Bedeutung der präoperativen Werte in %-Soll geschlossen werden. Daher werden die Werte des FEV₁ als Absolutwerte angegeben. Doch ist das perioperative Risiko eines thoraxchirurgischen Eingriffs bei COPD-Patienten schon bei einem FEV₁ <60 % des Sollwertes relevant erhöht, wobei die Komplikationsrate vom Ausmaß der Resektion und der Resektionstechnik abhängt ([393], [394], [395]) (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 [396], [397], [398], [399], [400], [395], [401]; [402], [403]. Eine T_{lco} <60 % Soll identifiziert Patienten mit hohem Risiko für eine Pneumonektomie [396] (Evidenzgrad 2b).

Für eine Lobektomie sind keine weiteren Lungenfunktionstests erforderlich, wenn die postbronchodilatatorisch gemessenen FEV₁-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 FEV₁-Werte >2,0 l bzw. >80 % vom Soll und die T_{lco} über 60 % liegen ([382], [404]) (Evidenzgrad 2b).

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

- (a) eine komplette Lungenfunktionsprüfung mit Spirometrie - besser noch Ganzkörperplethysmographie - und CO-Transfer-Faktor ([392], [404]) (Evidenzgrad 2b),
- (b) die Bestimmung der arteriellen Blutgase in Ruhe ([405], [406], [407]) (Evidenzgrad 3b),
- (c) eine Lungenperfusionsszintigraphie mit Quantifizierung der regionalen Radionuklidbelegung ([408], [409], [410], [411], [402], [412]) (Evidenzgrad 2b) und eine
- (d) Spiroergometrie ([406], [413], [414], [415], [416], [417], [418], [404], [419], [398], [420]) (Evidenzgrad 1b).

Die quantitativen Daten der regionalen Lungenperfuionsverteilung werden verwendet, um ein voraussichtliches postoperatives FEV_1 und eine voraussichtliche postoperative T_{lco} (in %Soll) zu berechnen [408], [409], [410], [411], [402]. Auch bei geplanter Lobektomie sollte die Berechnung der voraussichtlichen postoperativen Funktionsdaten mit Hilfe der quantitativen Lungenperfusionsszintigraphie erfolgen. Dabei ist zu berücksichtigen, ob die potenziell zu entfernenden Segmente ventiliert oder atelektatisch sind [382], [412].

6.7.2.3. **Berechnung der postoperativen Lungenfunktion**

Die Berechnung der postoperativ zu erwartenden Kenngrößen der Lungenfunktion (FEV_1 , CO-Transferfaktor) zur Abschätzung des Risikos für eine Pneumonektomie und Lobektomie ist in Tabelle 25 dargestellt.

Die perioperativen Resektionsrisiken stehen in Relation zum absoluten prädiktiven postoperativen FEV_1 [409], [421], [402], [422], [411], [423], [424]. Dies gilt analog für die entsprechenden Werte des CO-Transferfaktors [422], [396], [425], [397].

Ein prädiktives postoperatives FEV_1 von 800 ml scheint für eine Resektionsbehandlung ausreichend zu sein [409]. Bei Pneumonektomie findet sich eine gute Korrelation des postoperativ gemessenen FEV_1 (%Soll) mit den präoperativ mittels Lungenfunktion und Perfusionszintigramm (Split-Lungenfunktion) berechneten Werten [392], [410], [411], [426]. Nach Lobektomie findet sich zwar eine schlechtere, für klinische Zwecke aber ausreichend gute Korrelation dieser Werte [410, 427]. Eine alternative Methode beruht auf der Berücksichtigung der Zahl der zu resezierenden Segmente [381], [428], [412], [429]. 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 mit Hilfe der quantitativen Analyse von zu resezierendem und verbleibendem Lungenvolumen aus standardisierten Datensätzen der CT und MRT des Thorax anstelle der quantifizierten Perfusionszintigraphie mit ebenso guten Resultaten möglich ist [430], [412], [429].

Tabelle 26: Berechnung der postoperativen Lungenfunktion

Postoperatives FEV₁
<u>Messungen:</u> präoperatives postbronchodilatatorisches FEV ₁ (1) (sog. Präop. FEV ₁) quantitative Lungenperfusionsszintigraphie
<u>Berechnung des postoperativen FEV₁ (ppo FEV₁):</u> Postop. FEV ₁ = präop. FEV ₁ x (100 – prozentualer Anteil der Lungenperfusion des zu resezierenden Bereichs an der Gesamtpfusion). Das kalkulierte postoperative FEV ₁ wird in Litern angegeben.
<u>Transferfaktor:</u> Der postoperative Transferfaktor (ppoT _{LCO}) wird analog der Berechnung des postoperativen FEV ₁ kalkuliert.
PBD = postbronchodilatatorische Messung des FEV ₁ nach Inhalation von Bronchodilatoren (400µg Salbutamol plus/minus 80µg Ipratropiumbromid)

6.7.2.4.**Schwellenwerte für postoperative prädiktive Werte**

Für das postoperative FEV₁ wird ein Wert von größer 800 ml bzw. über 30 % Soll als untere Grenze empfohlen [409], [381], [398], [420], [431], [432].

Für die T_{LCO} wird gleichfalls ein Grenzwert von über 30 % Soll empfohlen [402], [396], [432].

Die aktuelle Literatur belegt, dass FEV₁ und T_{LCO} unabhängige Prognosefaktoren der perioperativen Morbidität und Letalität sind [402], [382], [399], [400].

6.7.3.**Blutgase und Sauerstoffsättigung in Ruhe**

Der Stellenwert des Sauerstoffpartialdruckes (PaO₂) als Risikoindikator der funktionellen Operabilität ist unklar [405]. Werte zwischen 45 und 60 mmHg wurden mit erhöhtem Risiko in Verbindung gebracht [381], [406]. 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 [407]. Dies trifft in besonderem Maße für Patienten mit erhaltener Atemmuskelfunktion und Belastungskapazität zu [381].

Ein höheres Risiko für postoperative Komplikationen liegt bei Patienten vor, die bereits eine Sauerstoffsättigung (SaO₂) unter 90 % in Ruhe (entspricht einem PaO₂ von zirka 60 mmHg) aufweisen oder unter Belastung um mehr als 4 % entsättigten [433], [434]. Allein der Abfall der Sauerstoffsättigung unter Belastung rechtfertigt nicht den Abschluss von einer Thorakotomie [435].

6.7.4. Risikoabschätzung mittels Spiroergometrie

6.68.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad B	Zur Beurteilung des Operationsrisikos im Zusammenhang mit einer Lungenresektion sollte die Spiroergometrie als standardisierter Belastungstest eingesetzt werden.	

Präoperative Werte des FEV₁ von > 2 Liter und 80 % Soll und der T_{lco} von >60 % entsprechen einem normalen Risiko bis Pneumektomie. Postoperative FEV₁-Werte ≥800 ml bzw. ≥30 %Soll in Kombination mit T_{lco} Werte ≥30 % Soll entsprechen bis zum kalkulierten Ausmaß der Resektion einem mittleren Risiko ([409], [381]) (Evidenzgrad 2b).

Postoperative FEV₁-Werte <800ml bzw. <30 %Soll und postoperative T_{lco} <30 %Soll entsprechen einem sehr hohen Risiko ([396], [402], [382], [399], [400], [420], [431], [398]) (Evidenzgrad 2b).

Bei allen Patienten mit mittlerem oder noch höherem Risiko ist eine Spiroergometrie zur Risikoabschätzung durchzuführen ([406], [413], [414], [415], [404], [419], [398], [420]) (Evidenzgrad 1b).

Im deutschsprachigen Raum werden präoperative Belastungsuntersuchungen vorwiegend als Spiroergometrie durchgeführt [226], [436]. International sind wegen mangelnder Verfügbarkeit dieses Goldstandards alternativ sowohl der 6-Minuten Gehstest wie auch Treppensteigen in standardisierter Form gebräuchlich [428], [437], [420].

Zahlreiche Studien haben den Stellenwert der Spiroergometrie zur Risikostratifizierung vor Lungenresektion analysiert [406], [413], [414], [415], [398], [420]. Als Risikoindikator dient die maximale Sauerstoffaufnahme (VO₂max). Zwei Studien ergaben ein erhöhtes perioperatives Morbiditäts- und Letalitätsrisiko für VO₂max-Werte <15 ml/kg/min [416], [417], [419]. Andere Untersucher berichteten übereinstimmend von einem geringen perioperativen Risiko selbst für eine Pneumektomie bei VO₂max-Werten >20ml/kg/min oder >75 % Soll und ≥35 % postoperativ vorhergesagt [418], [416], [404]; [419]. Ein hohes perioperatives Risiko selbst für eine Lobektomie findet sich bei VO₂max-Werten <10ml/kg/min [438], [382], [404], [398], [420].

Spiroergometrische Untersuchungen zeigen, dass eine präoperative maximale Sauerstoffaufnahme (VO₂max) >20ml/kg/min mit einem niedrigen perioperativen Risiko für alle Ausmaße von Lungenresektionen verbunden ist ([418], [416], [404], [419], [398], [420]) (Evidenzgrad 2b).

Eine VO₂max >15 ml/kg/min geht mit einem mittleren Risiko für die perioperative Letalität und für Komplikationen einher.

Eine VO₂max unter 15 ml/kg/min weist auf ein hohes operatives/perioperatives Risiko hin [416], [417], [419]) (Evidenzgrad 3b).

Bei einer Sauerstoffaufnahme von <10 ml/kg/min besteht aufgrund der hohen Letalitätsrate grundsätzlich auch für eine Lobektomie Inoperabilität [418], [404], [420]) (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).

6.7.5. Zerebro- und kardiovaskuläres Risiko

Koronare Herzkrankheit, zerebrovaskuläre Erkrankungen sowie periphere Durchblutungsstörungen stellen ein erhöhtes perioperatives Risiko dar [439], [440].

6.69.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad A	Vor einer geplanten Lungenresektion soll ein EKG aufgezeichnet werden.	
Empfehlungsgrad B	Bei einem auffälligen kardialen Auskultationsbefund oder bei klinischen Zeichen der Herzinsuffizienz sollte eine Echokardiografie durchgeführt werden.	

6.70.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
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.	

6.71.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad B	Vor geplanter Lungenresektion sollte bei Patienten mit Schlaganfall oder TIA in der Anamnese oder Strömungsgeräuschen über den Karotiden ein Karotis-Doppler- und eine Duplex-Sonographie 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.	

6.7.5.1. 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 [381], [385]. Bei Lungenresektion in den ersten 6 Monaten nach Myokardinfarkt wird präoperativ grundsätzlich eine kardiologische Untersuchung (Basisprogramm: EKG, Echokardiographie) mit Risikoeinschätzung angeraten [381], [226].

6.7.5.2. 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 [381].

6.7.5.3. 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 [441]. Diese basieren auf klinischen Prädiktoren (Tabelle 27), der Belastungstoleranz des Patienten und dem geplanten operativen Eingriff. Kürzlich veröffentlichte Studien haben die Bedeutung von multiplen Risikofaktoren hervorgehoben (Tabelle 28) [442], [443].

6.7.5.4. 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 [381]. 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-Sonographie 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 ([444], [439]) (Evidenzgrad 1b) (Empfehlungsgrad B).

Tabelle 27: Klinische Prädiktoren eines erhöhten, perioperativen, kardiovaskulären Risikos. Modifiziert nach Eagle et al. [441].

Hohes Risiko	<p>Instabile oder schwere Angina pectoris:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kürzlicher Myokardinfarkt mit Hinweis auf ein bedeutendes ischämisches Risiko, basierend auf klinischen Symptomen • instabile oder schwere Angina <p>Dekompensierte Herzinsuffizienz</p> <p>Signifikante Arrhythmien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • AV-Block II und III Grades • Symptomatische ventrikuläre Arrhythmien bei Vorliegen einer Herzinsuffizienz • Supraventikuläre Arrhythmien mit nicht kontrollierter Herzfrequenz <p>Schwerer Herzklappenfehler</p>
Mittleres Risiko	<p>Leichte Angina pectoris</p> <p>Vorhergehender Myokardinfarkt, basierend auf pathologischen Q-Zacken</p> <p>Kompensierte Herzinsuffizienz</p> <p>Diabetes mellitus mit Gefäßkomplikationen</p>
Geringes Risiko	<p>Fortgeschrittenes Alter (>70 Jahre)</p> <p>Abnormes EKG (linksventrikuläre Hypertrophie, Linksschenkelblock, Kammerendteilveränderungen)</p> <p>Fehlender Sinusrhythmus bei normfrequenter Kammeraktion (z.B. Vorhofflimmern)</p> <p>Geringe Belastbarkeit</p> <p>Schlaganfall mit Residuen</p> <p>Schlecht eingestellte arterielle Hypertonie</p>

Tabelle 28: Bedeutung von multiplen Risikofaktoren (modifiziert nach [381]).

Risikofaktoren	<ul style="list-style-type: none"> • Hohes Operationsrisiko (einschließlich intrathorakal) • Ischämische Herzerkrankung • Herzinsuffizienz • Diabetes mellitus mit vorhandenen Komplikationen (Arteriosklerose mit Neuro- und Mikroangiopathie) • Kreatinin > 1,7 mg %
Anzahl der Risikofaktoren	Kardiale Hauptkomplikationen*
1	1,1 %
2	4,6 %
≥3	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.

6.7.6. Ernährungs- und Leistungsstatus

Gewichtsverlust, schlechter Ernährungszustand und geringe körperliche Leistungsfähigkeit (WHO-Skala des Allgemeinbefindens oder ECOG-Skala) sind unabhängig mit einem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium und schlechter Prognose assoziiert [445], [381], [401]; [446], [447]. Solche Patienten sind oftmals aufgrund von Metastasen oder einer lokal weit fortgeschrittenen Erkrankung inoperabel.

6.7.6.1. 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 eigenständigen prädiktiven perioperativen Risikoindikator evaluiert haben.

6.7.6.2. Leistungsstatus

Es ist bekannt, dass die körperliche Leistungsfähigkeit (gemessen nach WHO, Karnofsky oder ECOG-Skala) mit der Prognose von Patienten mit Lungenkarzinom korreliert [381]. 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 [422].

6.7.7. Präoperative Bewertung sonstiger Risiken

Fortgesetztes Rauchen erhöht das perioperative Risiko von Lungenkarzinompatienten, bei denen im Rahmen der Lungenkarzinombehandlung eine Thorakotomie notwendig wird [391], [390]. 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 [388].

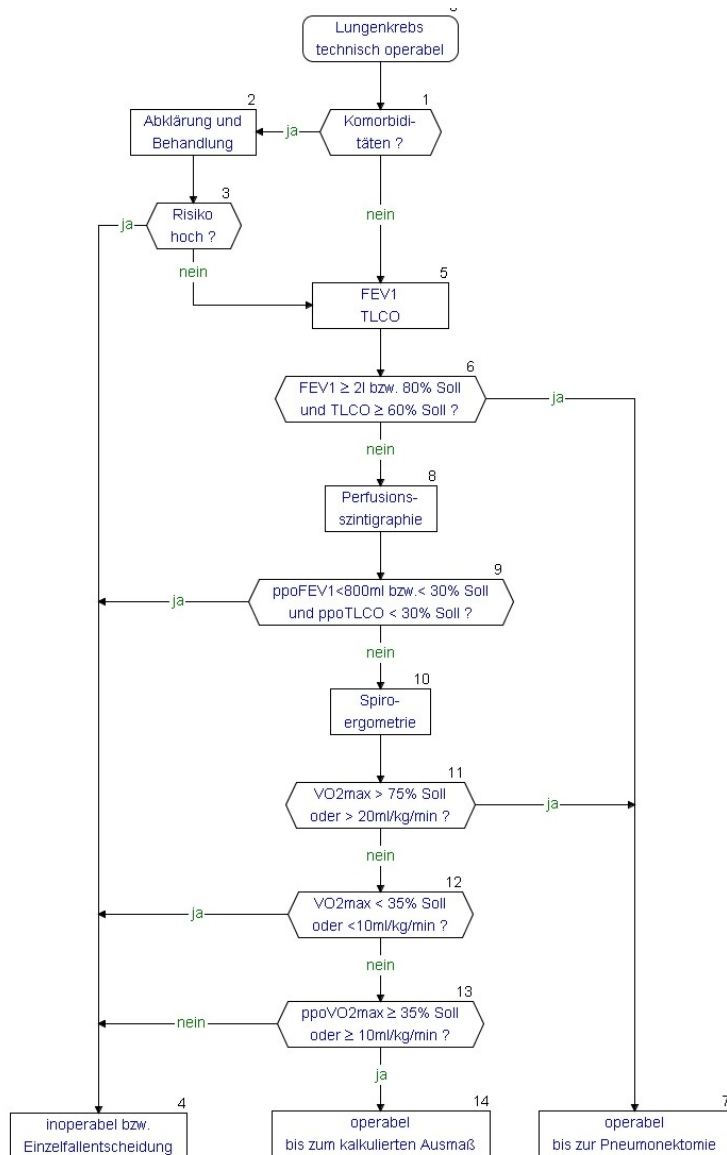


Abbildung 7: Algorithmus zur Beurteilung der Operabilität für lungenresezierende Eingriffe

7. Patientenaufklärung

7.1. Einleitung

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 [448]. Nach geltendem Recht ist eine Aufklärung über Therapiemaßnahmen zwingend vorgeschrieben, sofern der Patient einsichtsfähig ist. Als Vorbedingung für das informierte Einverständnis des Patienten (informed consent) ermöglicht die Aufklärung erst ärztliches Handeln [449]. Das am 26. Februar 2013 in Kraft getretene Patientenrechtegesetz regelt im § 630e BGB die Aufklärungspflichten des Behandelnden [450]. Danach ist der Behandelnde verpflichtet, „den Patienten über sämtliche für die Einwilligung wesentlichen Umstände aufzuklären. Dazu gehören in der Regel insbesondere Art, Umfang, Durchführung, zu erwartende Folgen und Risiken der Maßnahme sowie ihre Notwendigkeit, Dringlichkeit, Eignung und Erfolgsaussichten im Hinblick auf die Diagnose oder die Therapie. Bei der Aufklärung ist auch auf Alternativen zur Maßnahme hinzuweisen, wenn mehrere medizinisch gleichermaßen indizierte und übliche Methoden zu wesentlich unterschiedlichen Belastungen, Risiken oder Heilungschancen führen können“. Aufklären darf nur, wer über die entsprechende Sachkunde verfügt und beteiligt ist. „Die Aufklärung muss mündlich erfolgen. Nur ergänzend kann auf schriftliche Unterlagen Bezug genommen werden“. Wenn der Arzt den Eingriff vornimmt, muss die Aufklärung durch einen Arzt erfolgen. Die Einwilligung muss verständlich und rechtzeitig erfolgen, so dass der Patient seine Entscheidung über die Einwilligung wohlüberlegt treffen kann.“ „Dem Patienten sind Abschriften von Unterlagen, die er im Zusammenhang mit der Aufklärung oder Einwilligung unterzeichnet hat, auszuhändigen“. „Der Aufklärung des Patienten bedarf es nicht, soweit diese ausnahmsweise aufgrund besonderer Umstände entbehrlich ist, insbesondere wenn die Maßnahme unaufschiebbar ist oder der Patient auf die Aufklärung ausdrücklich verzichtet hat.“

Der Wunsch nach Aufklärung ist bei Patienten erfahrungsgemäß groß [451]. 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 [452, 453]. Sie dient der Selbstbestimmung des Patienten, der rechtlich ein höheres Gewicht beigemessen wird als der ärztlichen Hilfeleistungspflicht [454, 455]. Idealerweise mündet sie in einen gemeinsamen partizipativen Entscheidungsprozess (shared decision making; [456]). 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.

Inhalte, Zeitpunkt und Dauer der Aufklärungsgespräche sind in der Krankenakte zu dokumentieren. Dabei kann auf standardisierte Vordrucke zurückgegriffen werden, die jedoch der individuellen Aufklärungssituation entsprechend handschriftlich ergänzt werden sollten. Nach § 630f Abs 2 BGB hat der Arzt in den Krankenunterlagen zu dokumentieren, dass er den Patienten persönlich informiert und aufgeklärt hat. Insbesondere sollte der Arzt die wesentlichen Punkte des Aufklärungsgesprächs dokumentieren. Hierzu zählen die Tatsache, dass aufgeklärt wurde, Ort und Zeitpunkt sowie der wesentliche Inhalt des Aufklärungsgesprächs. Sofern ein Aufklärungsbogen verwendet

wurde, ist dieser den Akten beizufügen. Wenn auf die Aufklärung verzichtet wurde, weil der Patient bereits aufgeklärt war oder von sich aus darauf verzichtet hat, ist dies ebenfalls zu dokumentieren (<https://www.aerztekammer-bw.de/10aerzte/40merkblaetter/10merkblaetter/aufklaerungspflicht.pdf>)

In der S3-Leitlinie Palliativmedizin [457] sowie anderen Organ-Leitlinien des Leitlinienprogramms Onkologie wurden zahlreiche Aspekte zur Kommunikation mit onkologischen Patienten erarbeitet. Im Rahmen der Überarbeitung der S3-Leitlinie Lungenkarzinom wurde insbesondere überprüft, welche Empfehlungen aus der S3-Leitlinie zur Palliativmedizin [457] für die Patientengruppe mit einer Lungenkarzinomerkkrankung gelten. Die Empfehlungen wurden hinsichtlich der spezifischen Charakteristika dieser Patientengruppe modifiziert. Wörtliche Zitate aus der S3-Leitlinie Palliativmedizin sind durch Anführungszeichen kenntlich gemacht.

7.2. Patientenzentrierte Kommunikation

7.1.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad A	Die Art der Vermittlung von Informationen und der Aufklärung der Patientin soll nach folgenden Grundprinzipien einer patientenzentrierten Kommunikation, die eine partizipative Entscheidungsfindung ermöglicht, erfolgen: <ul style="list-style-type: none"> • Ausdruck von Empathie und aktives Zuhören • direktes und einfühlsames Ansprechen schwieriger Themen • wenn möglich, Vermeidung von medizinischem Fachvokabular, ggf. Erklärung von Fachbegriffen • Strategien, um das Verständnis zu verbessern (Wiederholung, Zusammenfassung wichtiger Informationen, Nutzung von Graphiken u.ä.) • Ermutigung Fragen zu stellen • Erlaubnis und Ermutigung, Gefühle auszudrücken • Weiterführende Hilfe anbieten 	
Level of Evidence 1b	Adaptiert von S3-Leitlinie Mammakarzinom 2012: dort zitierte Primärquellen: [458-463]	
	Konsensstärke: 92%	

7.2.	Konsensbasiertes Statement	2018
EK	Die kommunikativen Kompetenzen der aufklärenden Ärzte lassen sich durch die Teilnahme an einem strukturierten Kommunikationstraining verbessern.	
	Konsensstärke: 92%	

Hintergrund

„Patientenzentrierte Kommunikation zielt darauf ab, Potentiale zu aktivieren, die in der Gestaltung und Reflexion einer stärker von Wechselseitigkeit gekennzeichneten Beziehung zwischen Patient und den an der Behandlung Beteiligten liegen [464, 465]. Es wird versucht, dem Patienten ein umfassendes Verständnis seiner Situation zu ermöglichen, wobei nicht nur die kognitive Ebene, sondern auch die emotionale und soziale Dimension adressiert werden, was den Patienten in die Lage versetzt, informierte und für ihn und sein Umfeld tragbare Entscheidungen zu treffen.“[457] „Patientenzentrierte Kommunikation vermittelt auf diese Weise eine Annäherung an die unterschiedlichen subjektiven Wirklichkeiten der Patienten, ihrer Angehörigen und der an der Behandlung Beteiligten. Menschen mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung bevorzugen eine patientenzentrierte Kommunikation [466-470]. Diese ist hilfreich bezogen auf eine Verringerung von Angst und Stärkung der Selbstwirksamkeit[471, 472], Verbesserung des Vertrauens in Onkologen [473] sowie bessere Compliance [474]. Körperliche und seelische Belastungen und Probleme können besser wahrgenommen und dadurch wirksamer behandelt werden [469, 470].“[457]

„Patientenzentrierte Kommunikation ist gekennzeichnet durch folgende Merkmale [475-477]:

- Aktives Zuhören
- Wahrnehmen von Emotionen
- Eruiieren, ob und wie der Patient über seine Situation informiert werden möchte, und aufrichtiges Vermitteln dieser Informationen
- Eruiieren individueller Belastungen, Problemlagen und Nöte
- Kontinuierliche aktive Rückversicherungen, ob oder wie Botschaften „angekommen“ sind bzw. verstanden wurden (beispielsweise durch Paraphrasierung)
- Ermutigung zur aktiven Beteiligung an Entscheidungsprozessen (partizipative Entscheidungsfindung)“[457]

Studien mit Lungenkrebspatienten zeigen, dass die Betroffenen in den Aufklärungsgesprächen ihre Situation häufig nicht ausreichend erfassen; insbesondere die Intention der Therapie (palliativ vs. kurativ) wird häufig nicht richtig erinnert [478-480]. Sie unterschätzen das Ausmaß ihrer Erkrankung und überschätzen die Möglichkeiten der Heilung [478, 481-483]. Wenn Informationen zurück gehalten werden, führt das zu Anstieg von Angst und Unsicherheit bei Patienten und Familien sowie fehlender Möglichkeit sich auf die Zeit vermehrter Belastung vorzubereiten, gestörter Kommunikation in der Familie sowie fehlendem Vertrauen zwischen Betroffenen und Behandlungsteam [484].

„Qualifizierte Fortbildungsmaßnahmen durch kompetente und professionelle Ausbilder geben einen geschützten Rahmen, um die kommunikativen Kompetenzen zu fördern und die dadurch angestoßenen Lern- und Entwicklungsprozesse zu unterstützen [485-493].“ Durch Kommunikationstraining können die ärztlichen Kompetenzen verbessert werden, insbesondere wird ein besserer Umgang mit Emotionen und eine empathischere Haltung der Ärzte beschrieben [494-498]. Bei einer deutschen Untersuchung mit Lungenkrebspatienten zeigte sich, dass ein Kommunikationstraining der Ärzte auch einen patientenseitigen Nutzen hat [499]: In einer Beobachtungsstudie wurden 101 Patienten, die neu über eine Lungenkrebsdiagnose aufgeklärt worden waren, zur Erinnerung und zur Zufriedenheit hinsichtlich Diagnose, Therapie und Therapieziel befragt. Die Antworten der Patienten wurden mit den Angaben der aufklärenden Ärzte verglichen. 37 Ärzte wurden mit Schauspielpatienten anhand des SPIKES-Protokolls ausgebildet. Die von ihnen aufgeklärten Patienten (n=100) hatten signifikant bessere Kenntnisse (61 vs. 42%, p=0,009) bezüglich ihres Therapieziels und ihrer Prognose und

waren mit dem Gespräch über diese Inhalte signifikant zufriedener (81 vs. 53%, $p < 0,001$) als die Patienten der Beobachtungsstudie, die von Ärzten ohne Training aufgeklärt worden waren [499]. Als Einschränkung dieser beiden Studien ist zu nennen, dass die beiden Patientengruppen indirekt verglichen wurden, so dass Adjustierungen für mögliche Störgrößen (z. B. vorherige Trainings der Ärzte, Einstellung zu Patienten usw.) nicht möglich waren. Der Unterschied zwischen den Ärzten kann also auch durch andere Faktoren als durch das Training zustande gekommen sein.

7.3. Spezielle Aufklärungssituationen

7.3.1. Diagnosemitteilung

7.3.	Konsensbasierte Empfehlung	2018
EK	<p>Die Aufklärung über die Krankheit und deren Verlauf soll primär über den behandelnden Arzt erfolgen.</p> <p>Bei der Auseinandersetzung mit den Informationen soll der Patient durch alle an der Behandlung beteiligten Berufsgruppen unterstützt werden.</p> <p>Dazu soll der Stand des Aufklärungsprozesses nachvollziehbar dokumentiert werden</p>	
	Konsensstärke: 88%	

7.4.	Konsensbasierte Empfehlung	2018
EK	<p>Vor der Informationsübermittlung soll erfragt werden, mit welchem Wissen, mit welchen Vorstellungen, Hoffnungen und Befürchtungen im Zusammenhang mit seiner Erkrankung der Patient in das Gespräch geht.</p>	
	Konsensstärke: 84%	

7.5.	Konsensbasierte Empfehlung	2018
EK	<p>Informationen sollen schrittweise übermittelt werden mit regelmäßiger Rückversicherung, ob und inwieweit der Patient diese verstanden hat.</p> <p>Hierbei soll der Patient ausdrücklich zu Fragen ermutigt werden.</p>	
	Konsensstärke: 85%	

7.6.	Konsensbasierte Empfehlung	2018
EK	<p>Angehörige sollen in ihrer Rolle als Unterstützer und Mitbetroffene wahrgenommen und gewürdigt werden.</p> <p>Sie sollen nach ihren Bedürfnissen gefragt und bei Bedarf zum Annehmen von Unterstützungsangeboten ermutigt werden.</p>	
	Konsensstärke: 92 %	

Hintergrund

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. 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.

„Die primäre Aufklärung erfolgt über den Arzt, die unterstützende Begleitung des Patienten in seiner Verarbeitung der Informationen ist jedoch Aufgabe aller an der Behandlung beteiligten Berufsgruppen. Daher sind die nachvollziehbare Dokumentation und der teambezogene Austausch über den Stand der Aufklärung und Information des Patienten eine wichtige Aufgabe.“[457]

„Im klinischen Alltag hat sich das von Buckman und Baile vorgeschlagene SPIKES-Modell in vielen Gesprächssituationen als Leitfaden bewährt [500]. Es gliedert das Gespräch in sechs Schritte, die die wesentlichen Elemente des patientenzentrierten Gesprächs umfassen:

- Setting: geeigneten Gesprächsrahmen schaffen
- Perception: Kenntnisstand (Wahrnehmung) des Patienten ermitteln
- Invitation: Informationsbedarf des Patienten ermitteln
- Knowledge: Wissensvermittlung
- Exploration of Emotions: Emotionen wahrnehmen, ansprechen und mit Empathie reagieren
- Strategy and Summary: Planen und zusammenfassen“[457]

Die bedeutsamen Nahestehenden sollten mit Einverständnis des Patienten ausdrücklich zum Aufklärungsgespräch eingeladen werden. Ein angemessener Rahmen (störungsfreie und angenehme Umgebung, ausreichend Zeit) sollte gewährleistet werden. Das Gespräch sollte verständlich sein und auf den Informationsstand sowie die Informationsbedürfnisse des Patienten und der Angehörigen abgestimmt sein. „Knappe, klare Aussagen ohne Beschönigung, angepasst an den Sprachgebrauch des Patienten, beugen Miss- und Fehlverständnissen vor[501, 502]. Mit kurzen Pausen während des Gesprächs, mit wiederholten Rückfragen und Erläuterungen und mit der ausdrücklichen Ermutigung zu Fragen kann man sich rückversichern, wie der Patient die Mitteilungen aufgefasst hat[503-505]. Zu ausführliche und detaillierte, unerbetene (Über-)Information, die der Patient zum gegebenen Zeitpunkt nicht verarbeiten kann, können eher zu einer Verunsicherung des Patienten beitragen [506, 507].“ [457]

Das Behandlungsziel, Kuration oder Palliation, soll verdeutlicht werden.

„Die emotionale und spirituelle Dimension können für den Patienten wichtige Ressourcen sein. Lassen der Arzt und die weiteren an der Behandlung beteiligten Berufsgruppen dem emotionalen und spirituellen Erleben des Patienten – sei es verbal oder non-verbal geäußert – Raum, unterstützen sie ihn wirksam beim Wiedergewinn von Selbstwert und Kontrolle sowie in der Suche nach neuer Orientierung[504, 508].“[457]

„Solche Gespräche stellen auch für erfahrene Ärzte eine beanspruchende Herausforderung dar. Vorbereitung auf Inhalte und Ziele, die Reflexion des eigenen Erlebens und Strukturierung des Gesprächs erleichtern es dem Arzt, handlungs- und empathiefähig zu bleiben [475, 501, 509]. In Verbindung mit einer Haltung wertschätzender Achtung, Aufrichtigkeit und Empathie gegenüber der Person, erhöhen sie die Wahrscheinlichkeit, dass der Patient dem Arzt vertrauen kann, dass er sich nicht fallengelassen fühlt und eigene Ressourcen entdecken und nutzen kann[503, 505, 510-512].“[457]

Es kann erforderlich sein, zwischen das Aufklärungsgespräch über Diagnose und ersten Therapieversuch ein zeitliches Intervall für die partizipative Entscheidung einzuräumen. „Für den Patienten geht es dabei um einen Prozess der schrittweisen inneren Annäherung an die neue Wirklichkeit in seinem eigenen Tempo, den Ärzte und andere an der Behandlung beteiligte Berufsgruppen mit kontinuierlicher Bereitschaft zu weiteren Gesprächen wirksam unterstützen können[503, 513].“[457] Die Gesprächsinhalte in einer potentiell kurativen Behandlungssituation unterscheiden sich von denen in einer palliativen Erkrankungssituation. In der palliativen Behandlungssituation stehen beim zentralen Wunsch der Patienten nach Lebensverlängerung bei guter Lebensqualität bzw. Symptomlinderung sehr unterschiedliche prinzipielle Therapieoptionen und -sequenzen im Fokus. Eine frühzeitige Integration der Palliativversorgung soll angestrebt werden [514] (siehe Kapitel 8.2).

7.3.2. **Aufklärung über Behandlungsmaßnahmen**

Der aufklärende Arzt soll die Empfehlungen für eine spezielle Behandlungsform in verständlicher Sprache erläutern, 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 und die Realisation unterstützt werden. Die Möglichkeiten einer onkologischen Nachsorge und der Rehabilitation nach abgeschlossener Behandlung sollen ebenfalls angesprochen werden, wie auch vorhandene Angebote psychoonkologischer, spiritueller und sozialrechtlicher Unterstützung sowie Leistungen durch Selbsthilfegruppen. Bei Bedarf sind entsprechende Kontakte sind zu vermitteln.

Inhalt der Aufklärungsgespräche sollte neben der Diagnose und der therapeutischen Optionen auch die Prognose sein. Die meisten Patienten wünschen sich, dass die Ärzte sie vollständig aufklären und die Prognose ehrlich benennen [482, 483, 515]. Eine Kommunikation, die sich an den aktuellen Bedürfnissen, Problemlagen und Präferenzen von Patienten orientiert (Patientenzentrierung), hat günstige Auswirkungen auf Behandlungszufriedenheit, Entscheidungsfindung, seelisches Befinden bzw. psychische Belastung und körperliche Beschwerden [457, 471, 510, 516, 517].

7.3.3. Gespräche über schwerwiegende Änderungen im Krankheitsverlauf

Hinsichtlich der Aufklärung von Patienten und Angehörigen über schwerwiegende Änderungen im Krankheitsverlauf wird auf die Empfehlungen aus dem Kapitel 9.3. der S3-Leitlinie Palliativmedizin verwiesen [457].

Für die Aufklärung von Tumorrezidiven nach kurativer Therapie bzw. über ein Nicht- bzw. nicht ausreichendes Ansprechen auf die tumorspezifische Therapie in einer palliativen Erkrankungssituation gelten die Grundlagen der patientenzentrierten Kommunikation [475-477]. „Schwerwiegende Veränderungen im Krankheitsverlauf durch das Wiederauftreten oder Fortschreiten der Tumorerkrankung, den ausbleibenden Erfolg der Tumorthherapie oder der nahende Tod konfrontieren Patienten mit Begrenzungen von Lebenszeit und -perspektiven und können krisenhaftes Erleben auslösen [504].“ [457] „Die Behandlung von Patienten in fortgeschrittenen Krankheitsphasen mit häufigen Übergängen und Grenzsituationen sowie die Begleitung ihrer Angehörigen stellt an die an der Behandlung Beteiligten hohe Anforderungen im Hinblick auf die Kommunikation sowie Interaktion“ [457]. Eine Schulung in kommunikativen Kompetenzen ist für das Behandlungsteam hilfreich, eigene Belastungen zu reduzieren und die Zufriedenheit der Betroffenen zu verbessern [485, 490, 499] (siehe Kapitel 7.2).

7.3.4. Vorausschauende Versorgungsplanung (Advance Care Planning, ACP)

7.7.	Konsensbasierte Empfehlung	2018
EK	Patienten mit einer nicht heilbaren Lungenkarzinomerkkrankung sollen das Angebot einer vorausschauenden Versorgungsplanung erhalten.	
	Konsensstärke: 88 %	

7.8	Konsensbasierte Empfehlung	2018
EK	Gegenstand der Gespräche zur vorausschauenden Versorgungsplanung soll sein:	
	<ul style="list-style-type: none"> • Umfang und Grenzen der Behandlung im Fall (erkrankungs-)typischer sowie häufiger und möglicher Szenarien und Komplikationen; • individuelle Präferenzen hinsichtlich der Versorgung in der letzten Lebensphase, des Betreuungs- und Sterbeortes sowie ggf. der Bestattung; • Benennung eines Vorsorgebevollmächtigten oder Vorschlag eines Betreuers. 	
	Konsensstärke: 94 %	

Hintergrund

„Die „vorausschauende Versorgungsplanung“ beschreibt einen systematischen, interprofessionell begleiteten Kommunikations- und Implementierungsprozess zwischen Patienten, Angehörigen und relevanten an der Behandlung des Patienten beteiligten Personen. Der Prozess umfasst die bestmögliche Sensibilisierung, Reflexion, Dokumentation und ggf. klinische Umsetzung der Behandlungspräferenzen von Patienten

hinsichtlich künftiger hypothetischer klinischer Szenarien.“[457] „Das Ziel der vorausschauenden Versorgungsplanung ist die bestmögliche Umsetzung der individuellen Präferenzen des betroffenen Patienten und seiner Angehörigen. Diese Präferenzen beziehen sich nicht nur auf das übergeordnete Therapieziel (Lebensverlängerung und/oder Lebensqualität in einer palliativen Situation) und der darauf basierenden Therapieentscheidungen (Therapie der Krebserkrankung sowie von Notfällen und Krisen), sondern ebenso auf Präferenzen und Prioritäten in der verbleibenden Lebenszeit, z. B. hinsichtlich Lebensgestaltung, Lebensort, Sterbeort oder Versorgungsgestaltung.“[457]

„Die Gespräche sollen frühzeitig angeboten beziehungsweise mit Einverständnis des Patienten durchgeführt werden.“[457]

„Gespräche zu Inhalten des ACP, teilweise unterstützt durch schriftliche Dokumente, führten zu einer signifikanten Verbesserung der Lebensqualität und des Gemütszustandes der Patienten[518, 519].“[457] „In den Kohortenstudien zeigte sich, dass die Gespräche zu Inhalten des ACP mit einer signifikant geringeren Rate aggressiver Therapien in der letzten Lebenswoche sowie mit einer früheren Aufnahme in Hospizen assoziiert waren. Weniger aggressive Therapien in der letzten Lebenswoche gingen mit einer höheren Lebensqualität sowohl der Patienten als auch der trauernden Angehörigen einher[218, 520, 521]. Gespräche zu Inhalten des ACP waren mit einer signifikant erhöhten Rate an Präferenz orientierter Therapie verbunden [522].“[457]

7.3.5. Thematisieren von Tod und Sterben

7.8.	Konsensbasierte Empfehlung	2018
EK	<p>Patienten mit einer nicht heilbaren Lungenkarzinomerkkrankung soll frühzeitig und bei Krankheitsprogress die ausdrückliche Bereitschaft vermittelt werden, über das Sterben an der Erkrankung zu sprechen.</p> <p>Dabei sollten auch Worte wie „Sterben“ und „Tod“ von den an der Behandlung Beteiligten in einfühlsamer und situativ angemessener Weise ausgesprochen werden.</p>	
	Konsensstärke: 88 %	

7.9.	Konsensbasierte Empfehlung	2018
EK	<p>Der Äußerung eines Sterbe-/Todeswunsches eines Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung soll mit Empathie und Gesprächsbereitschaft begegnet werden.</p>	
	Konsensstärke: 82 %	

Hintergrund

„Gespräche über Sterben und Tod gehören zu den großen Herausforderungen in der Behandlung von Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung. Untersuchungen haben Defizite in der Kommunikation über die Themen „Prognose, Lebensende und Tod“ gezeigt [523-528]. Es bedarf einer besonderen Aufmerksamkeit und dem Bewusstsein über die Bedeutung dieser Gesprächsinhalte, um dem Patienten und seinen Angehörigen frühzeitig und wiederholt im Krankheitsverlauf ein offenes Gespräch über

das Sterben in allen Dimensionen anzubieten. Gespräche über Sterbe-/Todeswünsche sollten ebenfalls proaktiv erfolgen [529, 530].

Die meisten Patienten möchten über Belange des Lebensendes sprechen [531-534]. Wenn Patienten diese Inhalte nicht selbstständig thematisieren, sollte nicht angenommen werden, dass diese Inhalte nicht angesprochen werden möchten. Das Bedürfnis der Patienten nach Information und Gespräch soll aktiv und empathisch erfragt werden. Der Gesprächszeitpunkt im Erkrankungsverlauf und die Informationstiefe sollten von den Patienten und ihren Angehörigen festgelegt werden [531]. Ärzte sollen im Gespräch über das Lebensende in klaren Worten mit den Patienten und ihren Angehörigen sprechen. Es wird deshalb empfohlen, dass Worte wie „Sterben“ und „Tod“ von den an der Behandlung Beteiligten in einfühlsamer und situativ angemessener Weise ausgesprochen werden [535, 536]. Gerade wenn Patienten selbst ahnen, dass Sterben und Tod für sie eine reale Bedeutung erlangen, können sie Trost und Sicherheitsgefühl dadurch erfahren, dass sie mit dieser Thematik nicht allein gelassen werden. Instrumente wie Gesprächsleitfäden können hilfreich sein, damit diese Inhalte nicht übergangen werden [537, 538].“[457]

8. Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms

8.1. Bedeutung von Alter, Komorbidität, prognostischer Einschätzung und Symptomlast als Selektionskriterium für Therapiemaßnahmen

8.1.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad C	Ein höheres Lebensalter sollte kein alleiniger Ausschlussgrund zur Behandlung mit einer Therapiemodalität (Chemotherapie, Radiotherapie, Operation) sein. Von größerer Relevanz ist das Spektrum der Komorbiditäten.	

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

- Indikationsstellung für eine intensive Therapie und
- Outcome haben.

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:

- Ein höheres Lebensalter sollte kein alleiniger Ausschlussgrund zur Behandlung mit einer Therapiemodalität sein. Ein Komorbiditätsscore ein besserer Prädiktor für postoperative Komplikationen ist als einzelne Komorbiditäten [539] und ältere Patienten (> 75 Jahre) ohne relevante Komorbidität gleichermaßen von einer Resektion profitieren wie jüngere [540];
- 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 [541]
- ältere Patienten – unabhängig vom Komorbiditätsprofil – seltener eine Chemotherapie erhalten als jüngere [542];
- unter definierter Therapie ein Komorbiditätsscore prädiktiven Charakter für das Outcome hat, nicht aber das Alter [543].

Diese Daten zeigen, dass höheres Lebensalter kein alleiniger Ausschlussgrund zur Behandlung mit einer Therapiemodalität (systemische Therapie, Radiotherapie, Operation) bzw. Durchführung einer intensiven Therapie sein sollte. 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.

8.2. Konzept der frühzeitigen Integration palliativmedizinischer Versorgung

8.2.1. Einleitung

Die frühe und routinemäßige Integration der Palliativversorgung versteht sich als eine Verbindung onkologischer und palliativmedizinischer Versorgung in einem Behandlungskonzept - in Abhängigkeit von der Phase der Krebserkrankung, kontinuierlich angepasst an den Bedarf und die Belastungen der Patienten und seiner Angehörigen im Verlauf [514]. Hierbei handelt es sich um einen kooperativen und nicht konkurrierenden Charakter der Fachbereiche durch die Hinzuziehung einer weiteren Disziplin und die Therapieführung durch den primär behandelnden Pneumologen bzw. Onkologen.

Das Konzept der frühzeitigen Integration von Palliativversorgung bei Patienten mit nicht-heilbarer Lungenkarzinomerkkrankung umfasst ein komplexes Angebot medizinischer und kommunikativer Kompetenz mit dem Ziel, für die jeweilige Patientensituation individuell angepasste und angemessene Therapieempfehlungen zu geben, eine rasche Symptomkontrolle zu erreichen und durch eine vorausschauende Versorgungsplanung (ACP – siehe Kapitel 7.3.4) die Lebensqualität und erheblich einschränkende Begleitsymptome zu verbessern. Mehrere positive Studien konnten eine signifikante Effektstärke der frühzeitigen Integration von Palliativversorgung auf Lebensqualität und Depression bei Patienten mit metastasierten Lungenkarzinom belegen [514, 544]. Außerdem ließ sich eine Reduktion onkologischer Therapien, ein verlängerter Zeitraum zwischen der letzten Chemotherapie und dem Versterben und damit der Zeitraum der hospizlichen Begleitung, ein verbessertes Verständnis der Prognose, eine geringere Belastung von Angehörigen sowie eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens zeigen. Des Weiteren wurden mehr Vorausverfügungen bezüglich Reanimationssituationen erstellt und es wurden weniger Patienten in der Notaufnahme oder im Krankenhaus aufgenommen [545-549]. Als Nebeneffekt fiel auf, dass durch die frühzeitige Einbeziehung palliativer Strukturen Kosten reduziert werden konnten [545, 550].

Für die Empfehlung einer frühen Integration der Palliativversorgung ist die Studienlage für das metastasierte Lungenkarzinom beispielhaft, da bereits zum Diagnosezeitpunkt 40% aller Patienten mit Lungenkarzinom Fernmetastasen aufweisen. Die Symptomlast ist hoch und oft diagnoseführend. Die mediane Überlebenszeit der Gesamtgruppe liegt auch bei palliativer Chemo- und Strahlentherapie nur bei 10 - 12 Monaten. Somit stellt der Erhalt bzw. die Verbesserung der Lebensqualität ein wesentliches Therapie/Interventionsziel dar.

Die Erkenntnis des Nutzen eines frühzeitigen integrativen Konzeptes zwischen onkologischer Standardtherapie und palliativer Behandlung führte in den USA bereits zu offiziellen Empfehlungen onkologischer und pneumologischer Fachgesellschaften, Lungenkrebs-Patienten im fortgeschrittenen Stadium eine frühzeitige palliativmedizinische Mitbetreuung anzubieten [508, 551]. Auch in der S3-Leitlinien für Palliativmedizin wird dieses Konzept empfohlen [457].

8.2.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad A	Patienten mit einer nicht-heilbaren Lungenkarzinomerkkrankung sollen nach Diagnostikstellung frühzeitig das Angebot einer Integration von Palliativberatung und -versorgung erhalten.	

8.2.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
Level of Evidence 2b	[514, 518, 545, 552]	
	Konsensstärke: 90 %	

8.3.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad B	Das Angebot zur Integration von Palliativberatung und -versorgung bei Patienten mit einer nicht-heilbaren Lungenkarzinomerkkrankung sollte frühzeitig (innerhalb der ersten 2 Monate) nach Diagnosestellung erfolgen.	
Level of Evidence 2b	[518]	
	Konsensstärke: 81 %	

8.4.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad B	Die palliative Versorgung sollte durch palliativmedizinische qualifizierte Fachkräfte in allen palliativmedizinisch relevanten Dimensionen (physische, psychische, soziale und spirituelle Bedürfnisse) erfolgen und dokumentiert werden.	
Level of Evidence 2b	[514, 518, 545, 552]	
	Konsensstärke: 88 %	

8.5.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad B	<p>Im Rahmen der Palliativberatung und -versorgung von Patienten mit nicht-heilbarer Lungenkarzinomerkkrankung sollten folgende Aufgaben bewältigt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • regelmäßiges Einschätzen physischer, psychosozialer und spiritueller Belastungen und Behandlung der entsprechenden Symptome • Beratung und Koordination von Hilfestellungen • aktive Initiierung von Gesprächen über Vorausverfügungen mit Blick auf mögliche Komplikationen und auf Aspekte des Lebensendes • Wahrnehmung von Belastungen in der Familie und bei Freunden mit Angebot der Unterstützung <p>Beratungen und Vermittlung hospizlicher, pflegerischer und anderer Versorgungsangebote.</p>	
Level of Evidence 2b	[514, 518, 545, 552-554]	
	Konsensstärke: 79 %	

8.6.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
EK	<p>In Studien wurden die positiven Effekte der frühzeitigen Palliativberatung und -versorgung dann erzielt, wenn: (a) die Kontakte wenigstens in monatlichen Abständen und (b) nach einem Primärkontakt 3 Folgekontakte erfolgten.</p>	
	Konsensstärke:82 %	

8.7.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
EK	<p>Strukturierte Palliativversorgung sollte in Entscheidungsprozesse bei Patienten mit einer nicht-heilbaren Lungenkarzinomerkkrankung integriert werden (z.B. durch Beteiligung an interdisziplinäre Tumorkonferenzen oder durch einen palliativmedizinischen Konsildienst).</p>	
	Konsensstärke:93 %	

Hintergrund

Die nicht-heilbare Lungenkarzinomerkrankung ist die erste Tumorentität, für die der Nutzen einer frühen Einbeziehung der Palliativmedizin in die Behandlung wissenschaftlich belegt ist [514, 518, 545, 552]. In bewährten Modellen zur Umsetzung findet diese Integration innerhalb von wenigen Wochen nach Diagnose eines unheilbaren Erkrankungsstadiums statt [514, 553, 555, 556].

Die kooperierende palliative Mitversorgung muss durch qualifizierte palliativmedizinische Fachkräfte in allen palliativmedizinisch relevanten Dimensionen (physische, psychische, soziale und spirituelle Bedürfnisse) erfolgen. Sie ist zu dokumentieren. Sollte in diesen konsiliarischen Beratungen eine hohe Komplexität festgestellt werden, soll die spezialisierte Palliativversorgung aktiviert werden. Die Multidimensionalität legt nahe, dass ein multiprofessioneller Ansatz der palliativen Mitbetreuung sinnvoll ist. Die Beratung soll als eigenständiger Termin mit definierten Rahmenbedingungen stattfinden. Die Studienlage legt nahe, dass es definierte Kriterien geben muss, die eine frühzeitige palliative Mitbetreuung auslösen. Die Symptome und Belastungen werden v. a. dann erkannt und behandelt, wenn die Patienten aktiv, routinemäßig und strukturiert befragt werden [557].

Aus der Erfahrung heraus, dass allgemeine Empfehlungen nicht ausreichen, wurden von Gärtner et al diagnosespezifische Kriterien für den optimalen Zeitpunkt palliativer Interventionen für verschiedene Malignome entwickelt [558, 559]. Bei Lungenkarzinompatienten wurden in dieser Arbeitsgruppe folgende Kriterien festgelegt: jede Neuerkrankung im metastasierten Stadium und jedes inoperable Rezidiv. Hier zeigten sich nach Einführung der definierten Auslösekriterien positive Hinweise für eine gelungene frühere Integration der palliativen Mitversorgung [558].

Zum Effekt einer frühzeitigen Integration von Palliativversorgung bei Patienten mit einem Lungenkarzinom konnten im Rahmen einer systematischen Recherche der Leitliniengruppe vier prospektive, randomisierte Studien identifiziert werden [514, 518, 552, 553] siehe Tabelle 29)

Die Studien belegen statistisch signifikante Effekte auf die Lebensqualität und Depression bei Patienten mit metastasiertem Lungenkarzinom [514, 518, 552, 553]. Außerdem konnte in einer Studie eine signifikante Reduktion unnötiger Chemotherapien (60 Tage vor dem Lebensende) [545]) und in zwei Studien eine signifikante Verbesserung der Überlebenszeit gezeigt werden [518, 554].

Eine zusätzliche Säule der integrierten frühzeitigen Palliativversorgung ist die routinemäßige Einbindung eines Palliativmediziners bzw. einer medizinisch-pflegerischen Palliativfachkraft in die Tumorkonferenzen. Nach den Anforderungen der Deutschen Krebsgesellschaft soll in jedem Organzentrum mindestens einmal pro Woche eine interdisziplinäre Tumorkonferenz stattfinden, an der die Hauptbehandlungspartner regelmäßig teilnehmen und in der alle Patienten mit Erstmanifestation oder Rezidiv eines Lungenkarzinoms prätherapeutisch vorgestellt werden müssen. In Tumorkonferenzen ergeben sich häufig Fragestellungen in palliativer Behandlungssituation, die neben der Einleitung tumorspezifischer Maßnahmen auch Anlass für ein palliativmedizinisches Konsil sein sollten. Somit kann die Tumorkonferenz auch Ausgangspunkt einer strukturierten Einbeziehung der Palliativmedizin, z.B. im Sinne der Frühintegration im Tumorstadium IV sein.

Zum Effekt einer frühzeitigen Integration von Palliativversorgung bei Patienten mit einem Lungenkarzinom konnten im Rahmen einer systematischen Recherche der

Leitliniengruppe vier prospektive, randomisierte Studien identifiziert werden [514, 518, 552, 553] (siehe Tabelle 29)

Tabelle 29: Studienübersicht zur frühzeitigen Integration von Palliativversorgung

Studie	Studienpopulation	Intervention/ Kontrolle	Ergebnisse
Badr, H., et al., , 2014. [552]	<p>Fallzahl: N=39</p> <p>Setting: USA, single center, home based care</p> <p>Patientencharakteristika:</p> <p>74 % weiblich, Alter im Mittel: 68 Jahre, 85 % kaukasisch</p> <p>SCLC (%): 16</p> <p>NSCLC (Stage 3-4) (%): 84</p>	<p>Intervention(s)</p> <p>Manual with six items:</p> <p>Content: strategies for balancing autonomy with soliciting/accepting support, disclosing care/support needs, and supporting/acknowledging the caregiver.</p> <p>6 weekly 60-minute telephone counselling sessions with a trained interventionist</p> <p>Kontrolle</p> <p>Usual palliative care</p>	<p>Sign. Reduktion von Depressivität und Ängstlichkeit nach 8 Wochen (gemessen mit (Patient Reported Outcomes Measurement Information System))</p> <p>Depressivität 11.65/16.00; SMD= -1.8; <.0001</p> <p>Ängstlichkeit 12.35/14.84; SMD= -1.3; <.0001</p>
Bakitas,M et al., 2009. [518]	<p>Fallzahl: N=161</p> <p>Setting: USA, 2 sites</p> <p>Patientencharakteristika:</p> <p>62 % männlich, Alter im Mittel: 65 Jahre, 98 % kaukasisch,</p> <p>married or living with partner 73%</p> <p>lung: 34 %</p>	<p>Intervention(s)</p> <p>Advanced practice nurses with palliative care specialty training conducted 4 initial structures educational and problem solving sessions</p> <p>Manual for: 1)problem solving 2) communication and social support 3) symptom management 4) advanced care planning and unfinished business</p> <p>Kontrolle</p> <p>Usual palliative care</p>	<p>Mittleres Überleben 14/8,5 mo</p> <p>Gesamtüberleben 30,4/26,1 mo</p> <p>mittleres follow up 10,7 mo</p> <p>Biasrisiko: unvollständige outcome-Daten</p>
Temel, J.S., et al. 2010. [514]	<p>Fallzahl: N=77</p> <p>Setting: USA, single center,</p> <p>Patientencharakteristika:</p> <p>55 % weiblich, Alter im Mittel: 64 Jahre, 95% kaukasisch</p> <p>ECOG 0 41%</p> <p>ECOG 1 47%</p> <p>Hirnmetastasen: 26 %</p>	<p>Intervention(s)</p> <p>Early palliative care, monthly, with palliative care team</p> <p>routine oncology care</p> <p>Kontrolle</p> <p>standard palliative care and routine oncology care</p>	<p>QoL(tFAC-L) 98,0/91,5, 59/53,21/19</p> <p>Gesamtmortalität 12,9/22,9%</p> <p>ungeplante Konsultationen 25%/35%</p> <p>Biasrisiko:</p>

Studie	Studienpopulation	Intervention/ Kontrolle	Ergebnisse
Zimmermann, C et al. 2014. [553]	<p>Fallzahl: N=461</p> <p>Setting: Canada, single center, 16 medical oncologists, 24 clinics</p> <p>Patientencharakteristika:</p> <p>74 % weiblich, Alter im Mittel: 68 Jahre, 85 % kaukasisch</p> <p>22% lung cancer (4 clinics)</p>	<p>Intervention(s)</p> <p>Early palliative care intervention with pc physician and nurse</p> <p>once monthly; more often necessary</p> <p>Content:</p> <p>Kontrolle</p> <p>Usual cancer care</p>	<p>Kein sign. Unterschied in der LQ</p> <p>weitere Studien notwendig zur richtigen Patientenauswahl für die Intervention</p> <p>Biasrisiko: keine komplette Verblindung möglich, nur ein Zentrum</p>

8.3. Stadium I / II und T3N1 (IIIA)

8.3.1. Resektion im Stadium I / II und T3N1 (IIIA)

8.3.1.1. Indikation / Patientenselektion

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

8.3.1.2. 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.

8.3.1.2.1. Effektivität

Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt für das postoperativ gesicherte Stadium IA 69 % bis 89 % [560], für das Stadium IB 52 % bis 75 % [561]. 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 % [560] bis 52 % [561] für das Stadium IIA, 33 % für das Stadium IIB (N1) [560] und 24 % [560] bis 44 % [561] für das Stadium IIIA (Evidenzgrad 3a).

8.3.1.2.2. 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 [542], die 15 Studien [543], [562], [563], [564], [565], [566], [567], [568], [569], [570], [571], [572], [573], [574], [575] zusammenfasst und weitere 4 Artikel [576], [577], [578], [579] 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 [580] (Evidenzgrad 2b)

Die o.g. systematische Übersichtsarbeit [542] und weitere 3 Artikel [576], [581], [577] 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)[582].

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

8.3.1.3. 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 gegeben enfalls zu geringem Abstand zum Tumor mit der Gefahr der inkompletten Resektion (R1/R2) und des Lokalrezidivs.

8.3.1.3.1. **Effektivität**

Die einzige kontrolliert-randomisierte Studie zum Vergleich von Lobektomie und limitierter Resektion im Stadium I beschreibt eine dreifach höhere Rezidivrate nach 5 Jahren [583] (Evidenzgrad 1b). Andere Studien unterstreichen den funktionellen Vorteil gegenüber der Lobektomie [584], [585] oder zeigen die Gleichwertigkeit zur Lobektomie in Bezug auf die Langzeitprognose im Falle von Tumoren mit einem Durchmesser von unter 2 cm, [586] [587] (Evidenzgrad 3b). Patienten, die aufgrund ihrer Komorbidität keine Lobektomie tolerieren, sollten einer limitierten Resektion zugeführt werden.

8.3.1.3.2. **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 [574], [588] (Evidenzgrad 3b).

8.3.1.4. **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 [425].

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.

8.3.1.4.1. **Effektivität**

Es wurden 2 Übersichtsarbeiten gefunden, die Manschettenresektionen mit der Alternative einer Pneumonektomie bei kurativer Resektion von nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen vergleichen [542], [425]. 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 Jahresüberlebensrate nach Manschettenresektion im Stadium II betrug 41 % (Evidenzgrad 3a). Die Lokalrezidivrate nach Manschettenresektion betrug durchschnittlich 15 % (Evidenzgrad 3a) [542].

Bei der zweiten Übersichtsarbeit handelt es sich um eine Metaanalyse, die 860 Manschettenresektionen mit 746 Pneumonektomien aus 12 Studien vergleicht [425]. In dieser Arbeit zeigt sich ein signifikanter Unterschied der therapierten Tumorstadien zwischen den beiden Gruppen ($p=0,001$). Die durchschnittlichen 5-Jahresüberlebensraten 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).

8.3.1.4.2. **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 ($p=0,3$) [425]. Die Letalität nach Manschettenlobektomie ist damit mit der nach Standard-Lobektomie vergleichbar (siehe Risiko der Operation).

8.3.1.4.3. **Schlussfolgerung**

Der Vorteil von Manschettenresektionen ist der Erhalt von gesundem Lungengewebe, der sich auf die mediane Überlebenszeit auswirkt, aber keinen Einfluss auf die 5-Jahresüberlebensrate 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 war.

8.3.1.5. **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.

8.3.1.5.1. **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 [589]. Im a posteriori bestimmten postoperativen Stadium I ($n=58$ vs. 98) war die 5-Jahresüberlebensrate mit 82 % vs. 58 % signifikant durch die systematische Lymphadenektomie [590], [591], [592] erhöht worden ($p=0,01$). Eine intent to treat Analyse wurde nicht vorgelegt (Evidenzgrad 2b). Die anderen 2 prospektiven Studien zeigten keinen signifikanten Überlebenseinfluss 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 [593] (Evidenzgrad 1b). Zur Genauigkeit des Lymphknotenstagings existiert eine prospektive, nicht randomisierte [594] (Evidenzgrad 2b)

und eine prospektive, randomisierte Studie [595] (Evidenzgrad 1b). In beiden Arbeiten wurde eine Multilevel N2-Situation signifikant häufiger nach systemischer Lymphadenektomie als nach Lymphknotensampling aufgedeckt [594] [595].

8.3.1.5.2. **Morbidität und Letalität**

Der Vergleich der Komplikationen nach systematischer Lymphadenektomie und Lymphknotensampling zeigt keine signifikanten Unterschiede (38 % vs. 47 %) (Evidenzgrad 1b) [591]. 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 [591]. Eine weitere prospektiv randomisierte Studie zeigte jedoch signifikant mehr Komplikationen nach systematischer Lymphadenektomie (27 % vs. 3 %) [590]. In keiner der drei Studien fanden sich Unterschiede in der Letalität zwischen Lymphadenektomie und Lymphknotensampling [589], [596], [591], [592] (Evidenzgrad 1b).

8.3.1.5.3. **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 Lymphknotendisektion ist unveräußerlicher Anteil einer Operation in kurativer Absicht, sei es durch limitierte oder nicht-limitierte Resektion. Unabhängig von T-Faktor und Tumorlokalisation sollte die Dissektion stets vollständig und nicht selektiv vorgenommen werden. Unterschiedliche Bezeichnungen, Begrifflichkeiten, Inhalte der Lymphknotendisektion sowie unterschiedliche Zuordnung derselben Lymphknotenkompartimente erschweren jedoch die Beurteilung der Literatur zur Lymphknotenevaluation.

8.3.1.6. **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 unter Punkt 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 [542]. Ca. 60 % dieser Patienten weisen einen pN0 Lymphknotenstatus und ca. 40 % einen pN1 Lymphknotenstatus auf [542].

8.3.1.6.1. **Effektivität**

Es liegt eine systematische Übersichtsarbeit vor, welche 12 Studien beinhaltet, die das 5-Jahresüberleben 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) [542]. 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) [597]. Das Langzeitüberleben scheint daher von der

Radikalität abzuhängen. Zwei retrospektive Studien [598], [599] 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) [600], [601]. 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 [602] (Evidenzgrad 3b).

8.3.1.6.2. **Letalität**

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

8.3.1.6.3. **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).

8.3.1.7. **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.

8.3.1.7.1. **Effektivität**

Zur Effektivität der VATS-Lobektomie wurden 6 retrospektive Studien berücksichtigt [603], [604], [605], [606], [607], [608]. 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 nicht-kleinzelligen 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 <5cm, 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-Jahresüberlebensrate in Abhängigkeit von den beiden Verfahren untersucht [609]. 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.

8.3.1.7.2. **Morbidität**

Der intra- und postoperative Verlauf, einschließlich Komplikationen allein durch die VATS-Technik wurden in allen den 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) [610]. 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 [611].

8.3.1.7.3. **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 [611], [612]. 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 [611] bei den Thorakotomien keine Periduralkatheteranästhesie verwendet wurde. Es ist wichtig, dass auch bei VATS-Techniken die systematische Lymphadenektomie durchgeführt wird, und zwar genauso sorgfältig wie bei offenen Operationen (vgl. Kapitel 8.3.1.5 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 hochselektionierte Gruppe darstellen. Zur weiteren Evaluation sind hier prospektive randomisierte Studien erforderlich.

8.3.1.8. **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 in Frage kommen (Tumorlokalisierung bzw. Nähe zum Resektrand eine postoperative Bestrahlung) [613].

8.3.1.9. **Zusammenfassung und Empfehlungen**

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.

8.8.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad A	Bei adäquater Lungenfunktion und fehlenden Kontraindikationen wird im Stadium I / II eine radikale Resektion empfohlen.	

8.9.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad A	Im Stadium I/II ist bei ausreichender kardiopulmonaler Funktion die Lappenresektion der empfohlene Resektionstyp.	

8.10.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad D	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.	

8.11.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad A	Primäres Therapieziel sollte die radikale Resektion mit einem ausreichend freien Resektionsrand sein.	

8.12.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad C	Bei allen operierten Patienten ist eine systematische Lymphknotendissektion erforderlich, um ein genaues Staging zu ermöglichen und um möglicherweise die Prognose zu verbessern.	
8.13.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad D	Manschettenresektionen werden für Patienten empfohlen, bei denen angesichts der Tumorausdehnung eine parenchymsparende Resektion möglich ist.	
8.14.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
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.	
8.15.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad D	Bei Brustwandinfiltration kann trotz histologisch dokumentierter R0-Resektion aufgrund der Tumorlokalisierung bzw. Nähe zum Resektrand eine postoperative Bestrahlung im Einzelfall erwogen werden.	
8.16.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad D	Bei R1-Resektion sollte, wenn möglich, die Nachresektion erfolgen. Ist eine Nachresektion nicht möglich wird die volldosierte 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.	
8.17.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad B	Im Stadium I zeigt die VATS-Lobektomie im Vergleich zur konventionellen offenen Lobektomie im Hinblick Morbidität und Letalität keinen Unterschied. Da weitere Vorteile der VATS-Lobektomie bisher nicht gesichert sind, wird derzeit nicht empfohlen, diese der konventionellen Lobektomie vorzuziehen.	

8.3.2. Präoperative Chemotherapie

Cave: Dieses Kapitel war nicht Gegenstand der letzten Aktualisierung. Nach Einschätzung der beteiligten Fachexperten sind die Empfehlungen in dieser Form nicht angemessen und das Kapitel zu überarbeiten.

8.18.	Evidenzbasiertes Empfehlung	2010
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.	

8.19.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
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.	

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 eine signifikante 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) [614]. 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 [615], 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) [616].

Seit 2009 wurden zwei weitere Studien und zwei Meta-Analysen zur Induktionstherapie veröffentlicht sowie eine weitere Studie zum Stellenwert der Strahlentherapie im Rahmen einer Induktionstherapie.

Der CHEST-Trial prüfte eine Induktionstherapie mit Gemcitabine und Cisplatin + Operation gegenüber Operation allein [617]. 270 Patienten im Stadium IB bis IIIA erhielten Gemcitabine 1250 mg/m² d+8 und Cisplatin 75 mg/m² d1 alle 3 Wochen für 3 Zyklen und nachfolgend eine Operation. Kontrollarm war die alleinige Operation. Der primäre Endpunkt wurde. Die Ansprechrate auf Chemotherapie betrug 35,4%, die HR für PFS bzw. OS betrug 0,7 (95% CI 0,5-0,97, $p=0,003$) bzw. 0,63 (95% CI 0,43-0,92, $p=0,02$) zugunsten der Chemotherapie-Induktion. Insbesondere im Stadium IIB/IIIA, in dem die adjuvante Therapie einen signifikanten Effekt aufweist, betrug die 3 Jahres PFS Rate 55,5% vs. 36,1%, $p=0,002$. Die Operation war nicht mit einer statistisch signifikant erhöhten Mortalität oder Morbidität verbunden [617].

Die zweite prospektiv randomisierte Studie ist die einzige, die dreiarmlig eine Induktions-Chemotherapie + Operation gegen Operation + adjuvante Chemotherapie gegen alleinige Operation verglich. Diese Studie macht insbesondere auch eine Aussage zu der Therapieadhärenz der Induktionstherapie vs. der adjuvante Therapie [618]. Im präoperativen Arm erhielten 90,4% (180 /201) der Patienten 3 Zyklen der Induktionstherapie mit Paclitaxel und Carboplatin. Im adjuvanten Therapiearm erhielten nur 60,9% (128/210) 3 Zyklen der geplanten adjuvanten Therapie. Die Operationsraten, die Mortalitäts und Morbiditätsraten waren in den drei Armen identisch. Kein Unterschied im Überleben wurde in der Gesamtgruppe bei allerdings überwiegend Stadium I Patienten (75,1%) beobachtet, für die jedoch auch die adjuvante Therapie kein Überlebensvorteil belegt ist (5 Jahre Krankheitsfreies Überleben 38,3% vs. 32,1%, HR 0,92, $p=0,176$). Überleben im adjuvanten Arm vs. Operation war 36,6 vs. 34,1% (HR 0,96 $p=0,74$). In einer post-hoc Analyse nur der Stadien II/IIIA betrug die HR für die Induktionstherapie vs. alleinige Operation 0,88 (95% CI, 0,69 -1,12; $p=0,31$).

Zwei Metaanalysen untersuchten den Stellenwert einer Induktionstherapie und Operation vs. Operation. In der Metaanalyse von Song et al (JTO 2010), wurden 13 randomisierte Studien mit insgesamt 3224 Patienten berücksichtigt. Die HR für das OS betrug 0,84 (95% CI 0,77-0,92, $p<0,0001$). Bei einer Subgruppenanalyse von Patienten im Stadium III betrug die HR 0,84, 95% CI 0,75-0,95, $p<0,005$). Subgruppenanalysen für Stadium I und II waren aufgrund fehlender OS-Daten für die Gruppen in den allermeisten Studien nicht möglich.

Die zweite Meta-Analyse inkludierte 15 Studien mit 2385 Patienten. Diese konnte eine HR von 0,87 (95% CI 0,78-0,96, $p=0,007$) für das Gesamtüberleben zeigen. Der absolute Effekt bzgl. des Gesamtüberlebens wurde mit 5 % nach 5 Jahren (40 % vs. 45 %) angegeben. Keine Unterschiede konnten in der Art des Platin-Partners gesehen werden. Das PFS war mit einer HR von 0,85 ebenfalls signifikant günstiger (95% CI 0,76 -0,94, $p=0,002$) und das Risiko für eine Fernmetastasierung ebenfalls statistisch signifikant günstiger mit einer HR von 0,69 (95 % CI 0,58-0,82, $p<0,0001$). Die Nebenwirkungen der Therapie wurden in der Meta-analyse nicht ausgewertet [619].

Diese Analysen belegen, dass eine Induktionstherapie ähnliche Vorteile im Überleben erbringt wie eine adjuvante Therapie. Zu berücksichtigen bleibt, dass aufgrund der höheren Therapieadhärenz in der Induktion mehr Patienten von der Systemkomponente profitieren als im adjuvante Setting.

8.3.2.1. **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 Gewebeentnahmen Gewebeprofile und möglicherweise spezifische Gewebemarker detektiert werden könnten.

8.3.3. **Postoperative Chemotherapie**

8.3.3.1. **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 [620], [621].

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 [622], [623].

In 2 Studien wurde eine kombinierte adjuvante Chemoradiotherapie gegen eine alleinige adjuvante Strahlentherapie untersucht [624], [594].

In mehreren Studien wurden die Ergebnisse möglicherweise durch die Verwendung von alten Chemotherapiekombinationen beeinflusst [624], [625], [626], [627], [628], [629].

8.3.3.2. **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) [630], [631], [632]. 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 [622], [633] (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 [624], [625], [634].

8.3.3.3. **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 [631], [632]. 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 [635]. 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) [633]. Demgegenüber stehen die Ergebnisse einer randomisierten Phase-II-Studie mit signifikanter Verlängerung sowohl von tumorfreiem ($p = 0.02$) und Gesamtüberlebenszeit (5-Jahres Überlebensrate: 45 % versus 63 %, $p = 0.04$) [636] und einer monozentrischen randomisierten Phase-III-Studie ebenfalls mit signifikanter Verlängerung der tumorfreien ($p = 0.0001$) und Gesamtüberlebenszeit (5-Jahres Überlebensrate: 42 % versus 62 %, $p = 0.02$) [629].

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

8.3.3.4. **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/m² und bei 50 % - 60 % der geplanten 25 - 30 mg/m² für Vinorelbin [630], [631], [632].

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 [637].

In einer weiteren Studie wurde die Kombination von Carboplatin (AUC 5) und Paclitaxel (200 mg/m²) im Stadium IB verwendet. Allerdings zeigte diese Studie keinen signifikanten Überlebensvorteil zugunsten einer adjuvanten Chemotherapie [635].

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/m² 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) 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 [631], [637]. Unter Berücksichtigung der kardialen Belastung durch die obligaten Prä- und Posthydratationen sind ggf. modifizierte Schemata der Cisplatingabe wie die in der JBR.10 Studie gewählte gesplittete Cisplatinapplikation an Tag 1 und 8 (40 - 50 mg/m²) zu favorisieren [631].

In einer prospektiv randomisierten Studie wurden vier Chemotherapie-Regime eingesetzt in Kombination mit Cisplatin +/- Bevacizumab. Hier konnte kein Unterschied im Überleben nachgewiesen werden zwischen Vinorelbine, Gemcitabine, Docetaxel, Paclitaxel und Pemetrexed. Aus den Daten ist abzuleiten, dass in der adjuvanten Therapie alle Kombinationspartner, die für die palliative Therapie zugelassen sind, eingesetzt werden können [638].

8.3.3.5. **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 [639], [640], [641], [642], [643]. 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 [644] (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 [640]. In allen anderen Studien zeigten sich keine signifikanten Unterschiede [639], [645].

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.

8.3.3.6. Zusammenfassung und Empfehlungen

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, so dass auf diese Faktoren genauso wie auf ein postoperatives Zeitintervall von maximal 60 Tagen zu achten ist.

8.20.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad A	Nach R0-Resektion und systematischer Lymphknotendissektion sollten Patienten im Stadium II bzw. IIIA ₁ / IIIA ₂ (vgl. 8.5.1) in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0/1) eine adjuvante Chemotherapie erhalten.	
8.21.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad D	Im Stadium IB wird eine individuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der Komorbidität, des Alters und der kardiopulmonalen Funktion empfohlen.	
8.22.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad D	Die adjuvante Chemotherapie sollte nach Abschluss der Wundheilung innerhalb von 60 Tagen nach der Resektion beginnen.	
8.23.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad A	In der adjuvanten Chemotherapie wird die Gabe einer cisplatinhaltigen Kombination über 4 Zyklen empfohlen. In der Mehrzahl der positiven Studien wurde eine Kombination mit Vinorelbin verwendet.	

8.24.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad D	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.	

8.3.3.7. Empfehlungen für die künftige Therapieentwicklung

Für die zukünftige Therapieentwicklung sollte die Effektivität der adjuvanten Chemotherapie bei potentiellen 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.

8.3.4. Postoperative Radiotherapie und Radio-/Chemotherapie

8.3.4.1. 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 [646]. Der Stellenwert einer simultanen postoperativen Chemoradiotherapie wurde in einer randomisierten und in einer nicht randomisierten Studie sowie in einer retrospektiven Analyse untersucht [647], [648], [649].

8.3.4.2. 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 70iger und 80iger 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 Studien 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 (1.1.6-1.75)) 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 [650] 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 [648]. Dies folgt auch aus einer Subgruppenanalyse der IALT Studie [630]. 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 prospektiv randomisierten Studien über die lokoregionale Effektivität der postoperativen Strahlentherapie wird diese im Stadium IIIA, einem individuell als hoch eingestuftem Lokalrezidivrisiko oder nach R1/R2 Resektion im Einzelfall – bei Verwendung strahlentherapeutischer Methoden mit möglichst geringer Lungenbelastung – empfohlen [651], [652].

8.3.4.3. Zusammenfassung und Empfehlungen

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.

8.25.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad B	Im Stadium I, II wird nach R0-Resektion eine adjuvante Strahlentherapie nicht empfohlen.	

8.26.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad B	Im Stadium I, II wird nach R0-Resektion eine simultane adjuvante Chemoradiotherapie nicht empfohlen.	

8.3.5. Definitive Radiotherapie im Stadium I/ II und T3N1 (IIIA)

8.3.5.1. Standardverfahren

8.3.5.1.1. Indikation / Patientenselektion

Chirurgie und Strahlentherapie sind bisher im Stadium I/II nur durch nicht aussagekräftige Phase-II-Studien verglichen worden [593]. Die Strahlentherapie ist die effektivste Therapie des NSCLC im Stadium I/II bei „funktionell“ inoperablen Patienten. Die Bezeichnung „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 [653].

8.3.5.1.2. **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 Jahresüberleben bis 30 %. Dosen über 65 Gy zeigten eine bessere lokale Effektivität, wobei Lokalrezidive weiterhin im Vordergrund standen [654]. 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 [653].

8.3.5.2. **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 % versus 6-13 Monaten bei Patienten mit ECOG \geq 2 oder Karnofsky \leq 80 % [653].

8.3.5.2.1. **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 [653] (Evidenzgrad 3a).

8.3.5.2.2. **Strahlentherapie des Mediastinums**

Im Stadium I und II gibt es keine Evidenz, dass durch eine elektive Mediastinalbestrahlung die Prognose verbessert werden kann [653]. 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 Diagnostik) ausgeschlossen werden.

8.3.5.3. **Stereotaktische Radiotherapie**

Cave: Dieses Kapitel war nicht Gegenstand der letzten Aktualisierung. Nach Einschätzung der beteiligten Fachexperten sind die Empfehlungen in dieser Form nicht angemessen und das Kapitel zu überarbeiten.

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: 3x20 Gy verschrieben auf die das Zielvolumen umschließende 80 % Isodosenfläche [655], 3x12,5 Gy auf die das Zielvolumen umschließende 60-65 % Isodose [656], [657] oder 1x26 Gy dosiert auf das Isozentrum [658]. Die Toxizitätsrate dieses Verfahrens war gering [659], [660], [661], [658]. 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 % [662] (Evidenzgrad 3b).

Mit der SABR werden ähnliche lokale Tumorkontrollraten und Überlebensraten erzielt wie mit der Lobektomie. Direkte Vergleichsdaten aus zwei randomisierte Studien sind jedoch wegen geringer Fallzahlen (n=57) zu unpräzise für einen belastbaren Vergleich der Verfahren[663].

8.3.5.4. Zusammenfassung und Empfehlungen

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.

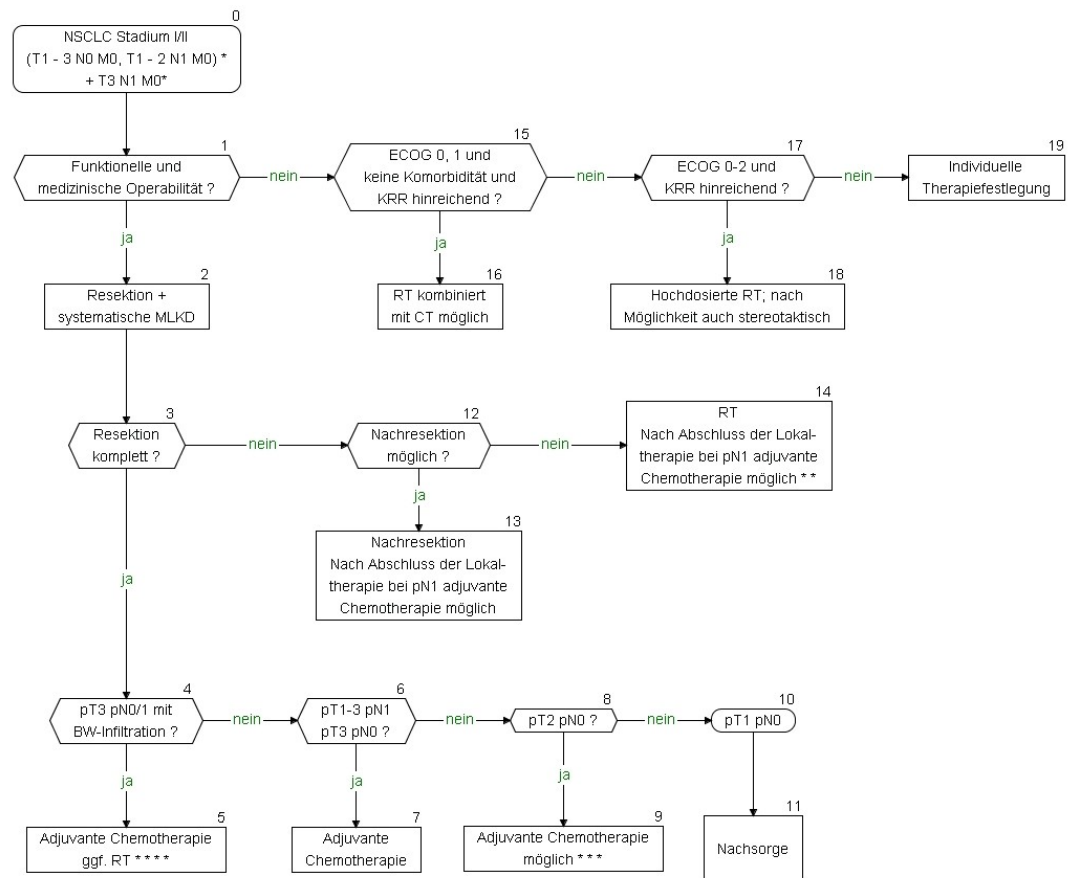
8.27.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad C	Für Patienten im Stadium I/II, die aufgrund ihrer eingeschränkten Lungenfunktion oder Komorbidität nicht operabel sind, wird eine definitive, lungenparenchymsparende Strahlentherapie empfohlen.	

8.28.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad B	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.	

8.29.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad D	Eine zusätzliche Bestrahlung des Mediastinums im klinischen Stadium I/II ist nicht notwendig.	

8.30.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad C	Bei inoperablen Patienten im Stadium T1-3N0 sollte die Indikation für eine adäquat dosierte stereotaktische Strahlentherapie geprüft werden.	

8.3.6. Algorithmus Stadium I/II + T3N1M0



MLKD: Mediastinale Lymphknotendissektion; **RT:** Radiotherapie; **CT:** Chemotherapie, **KRR:** Kardiorespiratorische Reserve; **BW-Infiltration:** Brustwandinfiltration.

Operabilität und Resektabilität wird präoperativ seitens Thoraxchirurgie gemeinsam mit Pneumologie beurteilt. Bis auf pT1 pN0 werden alle Patienten postoperativ bzw. bei Inoperabilität in einer interdisziplinären Konferenz (zumindest mit Pneumologie, Onkologie, Thoraxchirurgie, Radioonkologie und diagnostischer Radiologie) vorgestellt und das weitere Vorgehen (Indikation Radiotherapie; Indikation Chemotherapie) festgelegt und dokumentiert.

- * sensitiv mediastinal gestagt gemäß Diagnostikkapitel.
- ** pN1 impliziert ein hohes systemisches Rezidivrisiko; nach R0-Resektion profitieren Patienten mit pN1 (pT1-3) am besten von einer adjuvanten Chemotherapie, daher kann diese im Einzelfall auch nach Abschluss der Lokaltherapie bei vorangegangener R1/2-Resektion empfohlen werden.
- *** pT2pN0 zeigt in explorativen Subgruppenanalysen der adjuvanten Therapiestudien keinen konsistenten Überlebensvorteil mit adjuvanter Therapie. Eine Empfehlung kann im Einzelfall ausgesprochen werden.

Abbildung 8: Algorithmus zur Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms im Stadium I/II + T3N1M0.

8.4. Pancoast-Tumor

8.4.1. Therapiekonzept

8.4.1.1. 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) [664] 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 [664] (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 [665] und Japan [666] 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 präferentiell 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 [665].

Die eingesetzten Chemotherapieprotokolle umfassen die typische Chemotherapiekombination aus Cisplatin und Etoposid. Mitomycinhaltige Protokolle sind aufgrund berichteter perioperativer Toxizitätsdaten nicht präferentiell einzusetzen [667]. 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. Präferentiell sollte aber Cisplatin der Kombinationspartner durch die günstigeren simultanen Daten mit der Strahlentherapie sein.

Carboplatin-basierte 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 [664]. 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 [665]. In einigen Studien wurden auch sequentielle Ansätze (Chemotherapie gefolgt von simultaner Radio- / Chemotherapie) verfolgt.

8.4.1.2. **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 [664]. Eine andere Übersichtsarbeit beleuchtet lediglich den früheren Standard, die neoadjuvante Radiatio mit anschließender Resektion [668]. Die erste Übersichtsarbeit fasst 8 retrospektive Studien zusammen (n = 778) [669]. 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. 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) [668]. 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 [664]. 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 beste Überlebensdaten (Evidenzgrad 2b). Der häufigste Metastasierungsort war cerebral, so dass in dieser Arbeit diskutiert wird, zusätzlich nach Resektion eine Ganzhirnbestrahlung vorzunehmen. Fernmetastasen waren mit 52 % die häufigste Ursache für einen Krankheitsrückfall.

8.4.1.3. **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 [664] 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 [664]. Die perioperative Letalität betrug 2,3 % und ist damit mit der Letalität nach Standard-Lungenresektion vergleichbar (siehe Risiko der Operation) (Evidenzgrad 2b).

8.4.1.4. Zusammenfassung und Empfehlungen

Der Vergleich von neoadjuvanter Radiochemotherapie plus Resektion mit der früheren Standardtherapie der neoadjuvanen 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 Studie wurden gehäuft zerebrale Metastasen im Verlauf beobachtet, so dass 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 Evidenz.

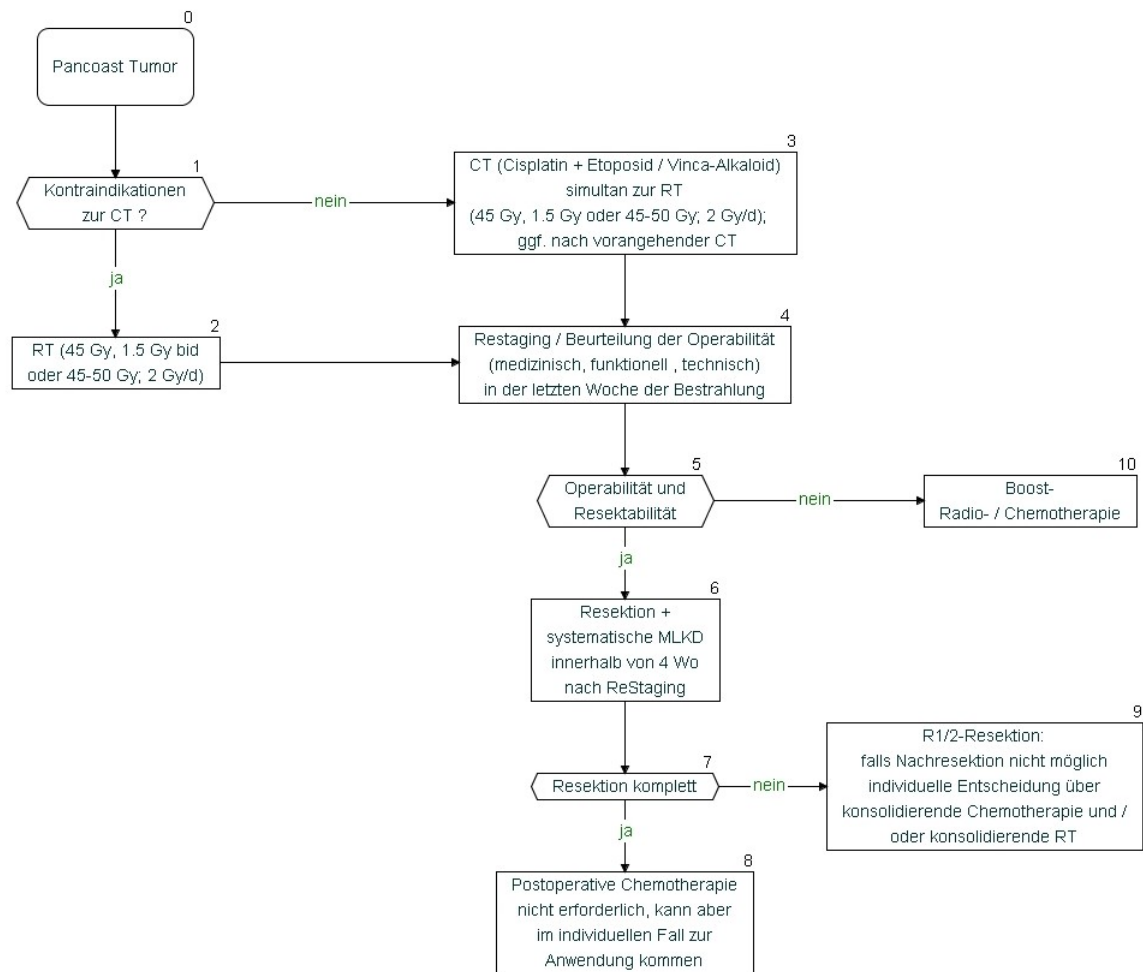
8.31.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad C	Bei Pancoast-Tumoren im Stadium II-IIIB wird eine neoadjuvante Radiochemotherapie mit anschließender Resektion empfohlen. Bei Kontraindikationen zur Chemotherapie sollte eine neoadjuvante Strahlentherapie mit anschließender Resektion erfolgen. Bei 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.	

8.32.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad D	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.	

8.4.1.5. 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.

8.4.2. Algorithmus Pancoast-Tumor



MLKD: Mediastinale Lymphknotendisektion; KRR: Kardiorespiratorische Reserve; CT: Chemotherapie; RT: Radiotherapie.

Indikationsstellung und Therapie nur in Zentren. Grundsätzlich bedürfen solche Behandlungsansätze zur sicheren Indikationsstellung von vornherein der interdisziplinären Diskussion und Festlegung (Konferenz mit Dokumentation und zumindest Beteiligung von Pneumologie, Onkologie, Thoraxchirurgie, Radioonkologie und diagnostischer Radiologie).

Abbildung 9: Algorithmus zur Therapie des Pancoast-Tumors.

8.5. Stadium III (T1-3N2 / T1-3N3 / T4N0-3)

8.5.1. 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 Krankheitsausdehnungen (Stadium IIIB). Die Weiterentwicklungen in Staging, Operationstechnik und multimodalen Ansätzen haben diese Unterscheidung bezüglich der Therapiewahl zunehmend unscharf werden lassen.

Ergänzt 2017: Für die neue TNM-Klassifikation in der 8. Auflage wurden die Subklassen daher neu gruppiert und drei Untergruppen des Stadiums III definiert. Stadium IIIA umfasst die lokal fortgeschrittenen, im Rahmen eines multimodalen Therapieansatzes jedoch in der Regel resektablen Tumorkonstellationen T1-2 N2, T3 N1 und T4 N0-1; Stadium IIIB die in der Regel inoperablen Untergruppen T1-2 N3 und T3-4 N2 und Stadium IIIC die lokal fortgeschrittenen Tumorbefunde (T3,4 N3) ohne Rolle für die Chirurgie.

Andre hat anhand eines großen, multizentrischen, französischen Behandlungskollektives vier prognostische Untergruppen im Stadium IIIA (N2) nach kompletter Operation mit mediastinaler Lymphadenektomie identifiziert [670]: 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-ÜLZ von 34 % (mL1) bis zu nur 3 % (cL2) (Evidenzgrad 2b). Innerhalb von großen chirurgischen 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 manifestem mediastinalen 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 [359], [360]. Hier wird unterschieden zwischen IIIA₁ (mediastinale Lymphknotenmetastasen bei der postoperativen histologischen Aufarbeitung in einem Lymphknotenlevel), IIIA₂ (intraoperative Feststellung des Befalles eines Lymphknotenlevels), IIIA₃ (Befall einer oder mehrerer Positionen, präoperativ festgestellt durch Mediastinoskopie, Feinnadelbiopsie oder PET) und IIIA₄ („bulky“ oder fixierte Lymphknoten). Robinson und Koautoren verstehen unter „bulky disease“ (IIIA₄): mediastinale Lymphknoten > 2-3 cm mit extrakapsulärer Infiltration; Befall mehrerer N2-Lymphknotenpositionen; Gruppen multipler, positiver kleinerer (1 bis 2 cm) Lymphknoten [359], [360] (Evidenzgrad 2a). Während im Stadium IIIA₁ / IIIA₂ - wenn technisch durchführbar - die primäre Resektion und nachgehend adjuvante Behandlung erfolgen kann, ist das Stadium IIIA₃ Gegenstand der klinischen Forschung (adjuvante versus neoadjuvante Systemtherapie unter Einbindung der Operation; Radiotherapie versus Operation zur lokalen Kontrolle; Trimodalitätenbehandlung). Patienten im Stadium IIIA₄ werden in der Regel einem radioonkologischen Therapiekonzept zugeführt. Im Stadium IIIB kommt der Subgruppe T4N0/1 eine gesonderte Bedeutung zu [671], [672], [673]. Für diese Patientengruppe existieren günstige Langzeitdaten bei Einschluss operativer Therapieverfahren.

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 Behandlung (mit oder ohne Einschluss von Operation) darstellen [672], [673]. 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 [674].

8.33.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad D	Die TNM-Stadienzusammenfassung (Anm. d.Red.: vor der 8. Auflage) in IIIA und IIIB unterschied 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).	

8.34.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad B	Die Unterscheidung von Subgruppen speziell im Stadium IIIA(N2) ist für Therapiewahl und Prognose von großer Bedeutung.	

8.5.2. Multimodale Therapie unter Einschluss der Operation im Stadium III mit N2-Befall und selektionierten Patienten im Stadium IIIA (T4N0/1)

Für den Einsatz der Operation im Stadium IIIA(N2) ist die klare Abgrenzung von prognostischen Subgruppen gemäß des initial vorliegenden mediastinalen Lymphknotenbefalles von Bedeutung.

8.5.2.1. Primäre Operation und adjuvante Therapie im Stadium IIIA₁ / IIIA₂ und bei selektionierten Patienten im Stadium IIIA (T4N0 + T4N1)

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 (IIIA₂ oder IIIA₁ nach Robinson) erfolgt eine adjuvante Chemotherapie [630] (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-Jahresüberlebensrate (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. IIIA₁ / IIIA₂ mit Befall eines Lymphknotens) – unter der Voraussetzung einer umfassenden und systematischen mediastinalen Lymphknotendissektion – belegt ist.

In dem Stadium IIIA (T4N0 + T4N1) 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 [675], [676], [677], [678], [679], [680]. 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), so dass postoperative Chemotherapien prinzipiell nicht unproblematisch sind. In Zukunft wird die Testung von Induktionsprotokollen gerade auch bei diesen Patientensubgruppen bedeutsam sein.

8.5.2.1.1. Adjuvante Chemotherapie

Nach den Daten der 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 präferentiell vier Chemotherapiezyklen - und einer kumulativen Gesamtdosis von mindestens 250 mg/m² Cisplatin - empfohlen [630] (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 Carboplatin-basierten 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 Carboplatin-basierte Protokolle in diesen Situationen durchaus erlaubt [630]. Voraussetzung für den Einsatz einer adjuvanten Chemotherapie sind neben der ausreichenden Patientencompliance, ein guter Allgemeinzustand, fehlende internistische Kontraindikationen und fehlende relevante Komorbiditäten [630]. Patienten, bei denen ein Stadium IIIA (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.

8.5.2.1.2. Adjuvante Radiotherapie

8.5.2.1.3. Indikation / Patientenselektion

Eine postoperative Bestrahlung im Stadium III mit N2-Befall führt zu einer signifikanten Reduktion lokoregionärer Rezidive.

8.5.2.1.4. 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 [681]. 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 [682] (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 Radiochemotherapie 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 [594]. Dieses Vorgehen wird nicht empfohlen.

8.5.2.1.5. **Zusammenfassung**

Eine adjuvante Chemotherapie wird im Stadium IIIA mit inzidentellem N2-Status (III_{A1} bzw. III_{A2}) empfohlen. Für Patienten mit mediastinalem Lymphknotenbefall im Stadium III_{A1} bzw. III_{A2} 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.

In dem Stadium IIIA (T4N0/1) ist die primäre Operation bei medizinischer und funktionseller 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.

8.5.2.2. **Multimodale Therapie unter Integration der Operation im Stadium III_{A3}**

Bei Patienten mit prätherapeutisch (histologisch/zytologisch) nachgewiesenem N2-Status wurde in mehreren randomisierten Studien der Stellenwert der Lokalthherapie in Form der Operation gegenüber der Radiotherapie – entweder als alleinige Therapieform, oder nach induktiver Chemotherapie bzw. Radio- / Chemotherapie – verglichen [683], [593]. In 3 der 7 randomisierten Studien wurden Strahlentherapie bzw. Operation nach einer neoadjuvanten Chemotherapie eingesetzt [684], [651], [685], in zwei Studien wurde die alleinige Strahlentherapie mit der Operation nach neoadjuvanter Chemotherapie verglichen [686], [687], in einer Studie wurde eine definitive Radiochemotherapie mit einer neoadjuvanten Radiochemotherapie und Operation [688], und in zwei Studien wurde die Strahlentherapie mit der Operation alleine oder der Operation + Strahlentherapie verglichen [689], [690]. Eine abschließende Bewertung im Hinblick auf die Überlegenheit eines lokaltherapeutischen Verfahrens im Stadium III_{A3} 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 und primär resektabler Tumorausdehnung (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 Analyse der Studie zeigt keinen Unterschied im Gesamtüberleben (Dreijahresrate 38 % versus 33 %), jedoch eine signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (Dreijahresrate 29 % versus 19 %; p = 0,02) 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 [688, 691].

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 [651].

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 ausgedehnter N2-Erkrankung (IIIA₄) eingeschlossen. Dem gegenüber 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 IIIA₄ (N2-multiple Stationen; bulky disease) nicht von einem multimodalen Therapieansatz unter Integration der Operation profitieren. Für Patienten im Stadium IIIA₃ ist der Stellenwert der Operation im multimodalen Therapiekontext offen.

8.5.2.2.1. Präoperative Chemotherapie

Drei prospektiv randomisierte Studien und eine Vielzahl von prospektiven Phase-II-Studien haben die Effektivität einer Platin-haltigen Kombinationschemotherapie (zwischen zwei und vier Therapiezyklen) als Induktionsbehandlung vor einer definitiven Operation geprüft [692], [693], [694]. 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 [693], [692]. 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 Einschluss von Patienten im Stadium I bis IIIA(N2) ergab keinen Vorteil für die Subgruppe im Stadium IIIA(N2) (etwa 50 % aller Patienten) [614](Evidenzgrad 1b). Auch für das Gesamtkollektiv ergab sich keine statistisch signifikante Verbesserung der Überlebenszeit durch eine präoperative – allerdings Mitomycin-basierte – Kombinationschemotherapie.

8.5.2.2.2. **Indikation / Patientenselektion**

Berücksichtigt werden sollten bei einer möglichen Indikation zur präoperativen Chemotherapie die vorgeschlagenen Einteilungen unter 8.5.1. Demgemäß können Patienten im Stadium IIIA₃ – und nur im begründeten Ausnahmefall im Stadium IIIA₄ behandelt werden. Die Patientenselektion sollte die individuell vorliegenden Komorbiditäten der Patienten mit einbeziehen (siehe individuelle Einschlusskriterien der publizierten Phase-II- bzw. Phase-III-Studien).

8.5.2.2.3. **Effektivität**

Eine präoperative Chemotherapie im Stadium III mit N2-Befall 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 % [695], [667], [696].

Sowohl Patienten nach klinischem Ansprechen, speziell aber auch solche nach histopathologischem Ansprechen, haben eine signifikant verbesserte Langzeitprognose mit 5-J.-ÜLR 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 [697]. 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 [651] (Evidenzgrad 1b). Die Limitationen dieser Studie wurden unter 4.2.2. aufgezeigt.

Bisher sind nur wenig Daten mit alleiniger präoperativer Chemotherapie in selektionierten Stadien III (T4 N0/1, TXN3) berichtet worden [698]. Die Datenlage hierzu lässt momentan keine abschließende Beurteilung dieses therapeutischen Vorgehens zu. Ein Vergleich zum Standardvorgehen mit definitiver Chemostrahlentherapie kann deshalb nicht durchgeführt werden.

8.5.2.2.4. **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 %).

8.5.2.2.5. 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 klinischen 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 [664].

Patienten im Stadium IIIA₃ sollten vorzugsweise im Rahmen von Studien zur weiteren Definition des Therapiealgorithmus behandelt werden. Außerhalb von Studien können Patienten im Stadium IIIA₃ 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.

8.5.2.3. 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 sequentielle 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.

8.5.2.3.1. 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 [698], [699], [700], [701], [374], [688], [702].

8.5.2.3.2. 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 [702], [688]. 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-J.-ÜLR 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 Induktionstherapie postoperativ konsequent eine Radiotherapie durchgeführt wurde [698]. 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 [688]. 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 (6. Auflage TNM-Klassifikation) getestet [672], [703], [671], [704]. 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 [705], [706], [688]. Hier sind vermehrt pulmonale bzw. postoperative Komplikationen und zum Teil inakzeptable Mortalität berichtet worden.

8.5.2.3.3. **Morbidität**

In den meisten publizierten Phase-II-Studien zeigte die präoperative Chemoradiotherapie im nicht randomisierten Vergleich zur alleinigen Operation bzw. zu einer Induktionstherapie 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 Stumpfdeckung mit intrathorakalem Muskel oder mediastinalem Fettgewebe erscheint besonders in Risikosituationen für Fistelbildungen und Empyeme angezeigt [707].

8.5.2.3.4. **Therapiewahl Chemotherapie**

Die weitaus meisten Daten sind bisher für Cisplatin-basierte Chemotherapieschemata publiziert worden. Routinemäßiger Einsatz Carboplatin-basierter Protokolle ist hinsichtlich Effektivität insbesondere in der simultanen Therapiephase mit der Strahlentherapie in diesem Zusammenhang noch nicht ausreichend abgesichert. Präliminäre Daten sind für neuere Chemotherapiekombinationen (Cisplatin/Paclitaxel, Cisplatin/Vinorelbin) mitgeteilt worden. Abschließend dürfte die größte Datenbasis für eine Kombination aus Cisplatin und Etoposid vorhanden sein [673], [708].

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 x 1,5 Gy, bid) [708], [709]. Ein Standard-Behandlungsprotokoll kann derzeit nicht abgeleitet werden.

Chemoradiotherapie

Die weitaus meisten klinischen Daten liegen bisher für die Kombination aus zwei Zyklen Cisplatin und Etoposid mit Strahlentherapie bis 45 Gy vor [699], [700], [702].

8.5.2.4. Zusammenfassung und Empfehlungen

Eine präoperative Chemoradiotherapie ist im Stadium IIIA₃ 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 Gesamtüberleben 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 [688] (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.

8.35.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad A	Eine adjuvante Chemotherapie wird im Stadium III (T1-3) mit inzidentellem N2-Status (IIIA ₁ bzw. IIIA ₂) nach kompletter Resektion (R0) und systematischer Lymphknotendissektion empfohlen.	

8.36.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad D	Ein Beginn der Chemotherapie nach Abschluss der Wundheilung innerhalb von 60 Tagen nach Resektion wird empfohlen.	

8.37.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad A	In der adjuvanten Chemotherapie wird die Gabe einer cisplatinhaltigen Kombination über 4 Zyklen empfohlen. In der Mehrzahl der positiven Studien wurde eine Kombination mit Vinorelbin verwendet.	

8.38.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad D	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.	
8.39.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad B	Für Patienten mit mediastinalem Lymphknotenbefall im Stadium IIIA ₁ bzw. IIIA ₂ sollte zusätzlich zur adjuvanten Chemotherapie die Indikation zur postoperativen Mediastinalbestrahlung geprüft werden.	
8.40.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
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.	
8.41.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad D	Patienten im Stadium IIIA ₃ sollten präferentiell im Rahmen von Studien zur weiteren Definition des Therapiealgorithmus behandelt werden.	
8.42.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad B	<p>Außerhalb von Studien können Patienten im Stadium IIIA₃ und technisch resektabler Tumorausdehnung individuell mit einem Induktionsprotokoll (Induktionschemotherapie oder Induktionschemostrahlentherapie) behandelt und anschließend operiert werden.</p> <p>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.</p>	

8.43.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad B	In den Subgruppen T4N0 und T4N1 (jeweils Stadium IIIA) 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.	

8.44.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad B	Nach Operation und R0-Resektion sollte im Stadium IIIA ₃ bei alleiniger Induktionschemotherapie eine mediastinale Radiotherapie erfolgen. Bei Induktionschemoradiotherapieprotokollen sollten nach R0-Resektion keine weitere postoperative Radiotherapie durchgeführt werden.	

8.45.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad A	Patienten im Stadium IIIA ₃ – insbesondere bei multiplem N2-Befall – können gleichermaßen mit einer Kombination aus Strahlentherapie und Chemotherapie (definitive Chemo-/Radiotherapie) behandelt werden.	

8.5.3. Definitive Radiotherapie Stadium III mit T1-3 N2 und Stadien IIIB (T4 N2) und IIIC (T3/4 N3)

Nach den randomisierten Studien mit prospektiv festgelegten Patientencharakteristika werden mit der konventionell fraktionierten Strahlentherapie im Stadium IIIA (6. Auflage TNM-Klassifikation) äquivalente Überlebensraten wie mit der Chirurgie erreicht [593], [683] (Evidenzgrad 1a). In 3 der 7 randomisierten Studien wurde die Strahlentherapie und Operation nach einer neoadjuvanten Chemotherapie appliziert [684], [651], [685], in zwei Studien wurde die alleinige Strahlentherapie mit der Operation nach neoadjuvanter Chemotherapie verglichen [686], [687], in einer Studie wurde eine definitive Radiochemotherapie mit einer neoadjuvanten Radiochemotherapie und Operation [688] und in zwei Studien wurde die Strahlentherapie mit der Operation alleine oder der Operation + Strahlentherapie verglichen [689], [690].

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 % [710], [711]. Als Prognosefaktor wurde hierbei insbesondere der Karnofsky Performance Status identifiziert [712]. Die Ergebnisse der alleinigen definitiven Strahlentherapie sind denen einer gleichen Strahlentherapie kombiniert mit einer simultanen oder sequentiellen Cisplatin-basierten Chemotherapie unterlegen [713], [714], [715], [716] (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 Cisplatin-basierte Chemotherapie aufweisen, sollten eine sequentielle 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 Dosiseskalationsstudien der RTOG [717], [718]. Aus der CHART-Studie ergibt sich, dass eine Steigerung der biologisch effektiven Dosis über 60 Gy hinaus eine Verbesserung der Langzeitergebnisse erbringen kann [719] (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 [719] (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) [720], [721], [722], [723], [724], [725], [726]. Partielle Tumorrückbildungen auf die palliativen Fraktionierungsschemata zeigen sich in der bildgebenden Diagnostik in 29-66 % [727], [726], [720, 722], [728]. Die Dauer der Tumorrückbildung beträgt auf die unterschiedlichen verwendeten palliativen Fraktionierungsschemata durchschnittlich 1,5-8 Monate [726], [729], [723], so dass bei Vorhandensein konkurrierender Risiken etwa 33-52 % einen Progress des loko-regionalen Tumors nach palliativer Strahlentherapie als Erstrezidiv erleben [727], [724]. Im randomisierten Vergleich wurden hypofraktionierte bis hin zu konventionell fraktionierten Schemata geprüft (1x10 Gy; oder 2x8,5 Gy; 10-15x3 Gy; 30x2 Gy) [730]. Ein klarer, allgemeiner Konsensus über die beste Fraktionierung der perkutanen Strahlentherapie für alle Patienten mit Indikation für eine palliative Strahlentherapie besteht nicht [731], [732], [730]. 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 (5x4 Gy, 10x3 Gy, 12-13x3 Gy, 18x2,5 Gy) im Vergleich zu den hypofraktionierten Schemata mit einer oder zwei Fraktionen [733], [725], [734], [729]. 4 der 13 Studien zeigten einen Überlebensvorteil unter den höher fraktionierten Behandlungsschemata mit höherer Gesamtdosis [724], [728], [734], [729]. Insbesondere profitierten Patienten mit lokalisierter Erkrankung und besserem Allgemeinzustand von der höher dosierten Strahlentherapie [724]. Heute können mit modernerer Strahlentherapietechnik, insbesondere der 3D-Bestrahlungsplanung und der Verwendung von Linearbeschleunigern, die Tumoren konformaler behandelt werden, so dass die Rückenmarkbelastung gesenkt werden kann und die Rückenmarktoleranz besser eingehalten wird [730].

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 Strahlentherapie-schemata mit 2x8,5 Gy oder 1x10 Gy sofort oder verzögert eingesetzt werden soll. In einer MRC Studie wurde kein klarer Vorteil des sofortigen Einsatzes gefunden [735]. 42 % der Patienten im Beobachtungsarm benötigten jedoch im weiteren Verlauf eine thorakale Strahlentherapie. Engmaschige klinische Kontrollen sind dann notwendig.

8.5.3.1. **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 Strahlentherapie-schemata mit höherer Gesamtdosis.

8.5.3.2. **Standardverfahren**

Die Bestrahlung erfolgt als 3D-konformale Strahlentherapie. Zielvolumen ist der makroskopische Tumor und Säume zur Berücksichtigung der internen Bewegung, der Lage-rungungenauigkeit 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 [736], 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 Therapie-schemata mit hoher lokaler Tumorkontrolle zu erwarten [737].

8.5.3.3. **Dosis und Fraktionierung**

Kurative Strahlentherapie im Stadium III: konventionelle Fraktionierung mit 1,8-2,0 Gy/Tag (5x / Woche) bis zu einer Gesamtdosis von > 60-70 Gy unter Einhaltung der Toleranzen der umgebenden Risikoorgane. Als Alternative, insbesondere bei Plattenepithelkarzinomen, CHART: 3x1,5 Gy/Tag mit ≥ 6 h Intervall an 12 konsekutiven Tagen [719].

Palliative Strahlentherapie: in Abhängigkeit von Allgemeinzustand und Symptomenausmaß (vgl. 4.3. und 4.3.1.) werden hypofraktionierte Schemata bis hin zu konventionell fraktionierten Behandlungsschemata mit höherer Gesamtdosis eingesetzt. Hypofraktionierung mit 1-2 Fraktionen in einem Intervall von einer Woche: 1x10 Gy, 2x8 Gy, 2x8,5 Gy. Hypofraktionierung mit einer Behandlungsdauer von 1 - 3 Wochen: 10x3 Gy/Tag (5x / Woche), 10x3,5 Gy, 12-15x3 Gy, 5x4 Gy. Konventionelle Fraktionierung mit 30x2Gy/Tag.

8.5.3.4. Effektivität

Siehe unter 8.5.3

8.5.3.5. Morbidität

Die akuten Nebenwirkungen während oder bis zu 6 Wochen nach der Strahlentherapie sind bei den palliativen Strahlentherapieschemata in der Regel mild (WHO Grad I-II). Bei den palliativen, hypofraktionierten Strahlentherapieschemata nimmt die akute Ösophagitis mit der Gesamtdosis und mit stärkerer Fraktionierung zu. Müdigkeit, Abgeschlagenheit und Übelkeit können als akute Nebenwirkungen vorkommen [722], [723], [724]. Myelopathien sind bei hypofraktionierten Strahlentherapieschemata, insbesondere 2x 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 [738], [739], [740]. Pneumonitiden vom Grad ≥ 3 wurden in den palliativen Schemata bei weniger als 3 % der Patienten berichtet, bei hochdosierter Strahlentherapie werden Pneumonitiden vom Grad ≥ 3 in einer Häufigkeit von 4-19 % berichtet [651], [711], [719].

8.5.3.6. Zusammenfassung und Empfehlungen

In kurativen Therapiekonzepten ist die simultane bzw. sequentielle 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 Einzelfraktionen 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 Therapiekonzepte nicht geeignet sind. Mit der palliativen thorakalen Strahlentherapie werden hohe Symptomkontrollraten erreicht.

8.46.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad B	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 A	Patienten mit gutem Allgemeinzustand profitieren dann von Fraktionierungsschemata mit mehr als 2 Fraktionen.	

8.47.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad A	Die Strahlentherapie sollte typischerweise eine Dosis zwischen 60 und 66 Gy bei einmal täglicher Fraktionierung haben.	

8.47.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad B	Die Zeitdauer hängt von der Einzelfraktionierung ab und liegt typischerweise bei 6-7 Wochen.	
Empfehlungsgrad C	Eine Unterbrechung der Strahlentherapie sollte vermieden werden.	

8.48.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad A	Die palliative thorakale Strahlentherapie ist bei Patienten, für die kurative Therapie-konzepte nicht geeignet sind, bei bestehender thorakaler Symptomatik indiziert.	

8.49.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad A	Verkürzte Fraktionierungsschemata können in Abhängigkeit vom Zustand und Wunsch des Patienten eingesetzt werden.	

8.5.4. 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 J.-Rate < 5 %). Deshalb wurden bei Patienten mit günstigem Komorbiditätsprofil Konzepte der sequentiellen und simultanen Chemo- / Radiotherapie geprüft.

Sowohl die sequentielle (2 - 4 platin-basierte Chemotherapiezyklen gefolgt von 60 bis 66 Gy konventionell fraktionierter Radiotherapie) als auch die simultane Chemo- / Radiotherapie (Cisplatin-basierte Chemotherapie und simultane Radiotherapie zwischen 60 und 66 Gy) verbessern medianes und Langzeitüberleben von Patienten im Stadium III signifikant [741], [742], [743], [744], [745], [746], [747], [748].

Im direkten Vergleich zwischen sequentieller und simultaner Chemoradiotherapie ist ein signifikanter Vorteil für das simultane Vorgehen in drei randomisierten Studien nachgewiesen [745], [746], [749] (Evidenzgrad 1b). In einer vierten Studie [750] zeigte sich ein Trend zugunsten des simultanen Vorgehens. In diesen Studien war in simultanen Therapiearmen insgesamt die Behandlungcompliance deutlich höher als bei sequentieller Durchführung. Die günstigsten Ergebnisse sind nachweisbar unter konventionell dosierter Cisplatin-basierter Kombinationschemotherapie im 3-4 wöchigen Zyklusintervall und einer Zielvolumendosis der Radiotherapie zwischen 60 und 66 Gy [749].

Bisherige Daten zu einer Induktionschemotherapie zusätzlich zur definitiven simultanen Chemoradiotherapie zeigen bis auf die Daten einer kleinen randomisierten französischen Studie keinen Benefit [750], [751], [752]. Allerdings sind in den meisten dieser

Studien keine Cisplatin-haltigen Induktionsprotokolle verwendet worden; darüber hinaus waren die simultanen Chemotherapieprotokolle niedrig dosierte wöchentliche Schemata, die zum Teil auf Carboplatin basierten [750], [751], [752], [753], [754], [755] (Evidenzgrad 1 b)).

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 Carboplatin-basierten Protokollen zusätzlich zur simultanen Chemo-/Radiotherapie die Ergebnisse bisher nicht verbessern konnte, wurde in einer multizentrischen Phase-II-Studie mit einer Konsolidierungschemotherapie (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 [756].

Ein randomisierter Phase-III-Vergleich der Hoosier Oncology Group [757] 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.

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 [672], [688]. Die Langzeitüberlebensraten aus diesen Studien gehören auch in den Stadien IIIB und IIIA(N2) zu den besten, die bisher mitgeteilt wurden.

8.5.4.1. **Indikation / Patientenselektion**

Es handelt sich durchweg um Patientenkollektive mit lokal fortgeschrittenen, in der Regel nicht operablen Tumoren. Durchweg wurden Patienten in guten Allgemeinzustand (ECOG 0,1) im Alter unter 70 Jahren in den sequentiellen 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-Perfusionsszintigraphie, 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.

8.5.4.2. **Chemotherapie**

Die meisten Daten liegen für Cisplatin-basierte 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 Vincaalkaloid vor [748]. Carboplatin-basierte Behandlungsprotokolle erscheinen in der Gesamtschau etwas weniger effektiv. Allerdings müssen Allgemeinzustand sowie Komorbidität der Patienten bei der individuellen Therapieauswahl Berücksichtigung finden.

8.5.4.3. **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 [758], [759]. 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 [751], [760]. 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 [761]. 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 [762].

8.5.4.4. **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.

8.5.4.5. **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 [763]. 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.

8.5.4.6. **Zusammenfassung und Empfehlungen**

Patienten im Stadium IIIA₄/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-Jahresüberlebensraten

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-Jahresüberlebensraten signifikant verbessern. Im direkten Vergleich ist bei geeigneten Patienten die simultane Radio-/ Chemotherapie der sequentiellen Therapie überlegen.

Präferentiell sollten cisplatinbasierte Chemotherapieprotokolle für die simultane wie auch sequentielle Chemostrahlentherapie gewählt werden (z.B. Cisplatin/Etoposid oder Cisplatin/Vincaalkaloid). 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 sequentieller 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.

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

8.50.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad A	Patienten im Stadium IIIA ₃ – insbesondere bei multiplem N2-Befall – können mit einer Kombination aus Strahlentherapie und Chemotherapie (definitive Chemo-/Radiotherapie) behandelt werden.	
8.51.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad A	Patienten im Stadium IIIA ₄ / IIIB sollten – wenn Allgemeinzustand und Tumorausdehnung dies zulassen – eine Kombination aus Strahlentherapie und Chemotherapie erhalten.	
8.52.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad D	Für selektionierte Patienten im Stadium IIIA ₄ / IIIB kann im begründeten Ausnahmefall ein multimodaler Behandlungsansatz unter Integration der Operation (möglichst nur in Studien) erfolgen.	

8.53.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad A	Im direkten Vergleich ist bei geeigneten Patienten die simultane Radio-/Chemotherapie der sequentiellen überlegen. Bei der Patientenselektion ist auf Komorbiditätsspektrum und Allgemeinzustand zu achten.	
8.54.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad B	Die Sequenz von Chemotherapie gefolgt von definitiver Strahlentherapie kann im Vergleich zur alleinigen Strahlentherapie sowohl medianes Überleben als auch 5-Jahresüberlebensraten signifikant verbessern.	
8.55.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad B	Für die sequentielle und simultane Chemostrahlentherapie sollten cisplatinbasierte Chemotherapieprotokolle gewählt werden (Kombinationspartner bei simultaner Therapie in der Regel Etoposid oder Vincaalkaloid).	
8.56.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad B	Sowohl bei der sequentiellen als auch simultanten Behandlung werden typischerweise zwei Zyklen einer voll-dosierten cisplatinhaltigen Kombinationschemotherapie (Zyklusintervall 3-4 Wochen) appliziert.	
8.57.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad D	Angesichts des hohen systemischen Rezidivrisikos nach definitiver Chemostrahlentherapie kann im Einzelfall eine konsolidierende platinbasierte Kombinationschemotherapie aufgrund der im historischen Vergleich vielversprechenden Daten des Kontrollarms in einer multizentrischen randomisierten Phase-III-Studie (INT 0139) durchgeführt werden.	
8.58.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad A	Im Vergleich zur alleinigen simultanen Chemo- / Radiotherapie ist der Stellenwert einer zusätzlichen konsolidierenden Chemotherapie in randomisierten Studien bisher nicht belegt. Die zusätzliche Konsolidierung in Form der Monotherapie mit einem Taxan nach stattgehabter Radio-/Chemotherapie führt zu deutlicher und inakzeptabler Toxizität und wird nicht empfohlen.	

8.59.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad A	Die Strahlentherapie sollte typischerweise eine Dosis zwischen 60 und 66 Gy bei einmal-täglicher Fraktionierung haben.	
Empfehlungsgrad B	Die Zeitdauer hängt von der Einzelfraktionierung ab und liegt typischerweise bei 6-7 Wochen.	
Empfehlungsgrad C	Eine Unterbrechung der Strahlentherapie sollte vermieden werden.	

8.5.5. Sonderfälle

8.5.5.1. 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 [764]. Auch im Hinblick auf die Operation wird offensichtlich das postoperative Morbiditäts- und Letalitätsmuster weniger durch das Alter als durch das Komorbiditätsprofil determiniert (siehe Kapitel 8.1). Neuerdings gehen deshalb viele klinische Studien dazu über, die Rekrutierung nicht mehr altersabhängig festzulegen, sondern andere Faktoren wie geriatrische Komorbiditätsindizes mit zu berücksichtigen.

8.5.5.2. Komorbiditäten

Es sind mehrere Indizes bekannt, nach denen Komorbiditäten gemessen werden können [674]. 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.

8.5.5.3. 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 cerebralen 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 [765], [766]. Dies gilt sowohl für Patientenkollektive nach alleiniger Chemoradiotherapie als auch für solche, bei denen operative Therapiemaßnahmen integriert worden sind.

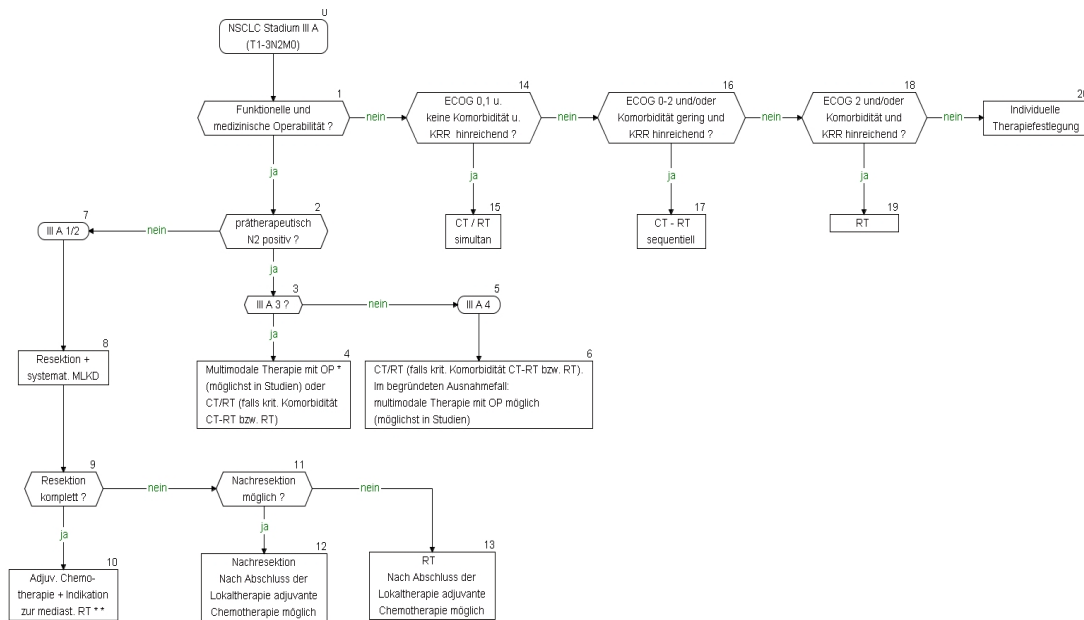
8.5.5.3.1. Prophylaktische Ganzschädelbestrahlung

Systematisch ist die prophylaktische Ganzschädelbestrahlung mit modernen Therapieprotokollen bisher nur im Rahmen von Einzelfallbeobachtungen, sequentiellen Kohorten im Rahmen von klinische Studien, und erst in einer randomisierten Studie im Stadium III untersucht worden [767]. 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 [768]. Der Stellenwert für die Integration solcher Maßnahmen ist weiterhin nicht klar definiert.

8.5.6. Algorithmus Stadium IIIA

Cave: Stadieneinteilung nach der 7. Auflage der TNM-Klassifikation



Indikationsstellung und Therapie nur in Zentren. Grundsätzlich bedürfen die o.g. Behandlungsansätze zur sicheren Indikationsstellung vor Behandlungsbeginn wie auch im Staging vor der Operation der interdisziplinären Diskussion und Festlegung (Konferenz mit Dokumentation; Beteiligung von zumindest Pneumologie, Onkologie, Thoraxchirurgie, Radioonkologie und diagnostischer Radiologie). Insbesondere im Stadium IIIA3/IIIA4 sollte die Durchführung an Zentren mit entsprechender Erfahrung und hinreichendem Behandlungsvolumen erfolgen.

Subklassifikation nach Robinson:

III A1/2: inzidenteller N2-Status; III A3: prätherapeutischer gesicherter N2-Status, jedoch nicht III A4 ; III A4: positive Lymphknoten (LK) > 2cm mit Kapseldurchbruch ; N2 in multiplen Positionen; Gruppen multipler positiver LK (1-2 cm) in einer Position;

MLKD: Mediastinale Lymphknotendissektion; KRR: Kardiorespiratorische Reserve; CT: Chemotherapie; RT: Radiotherapie

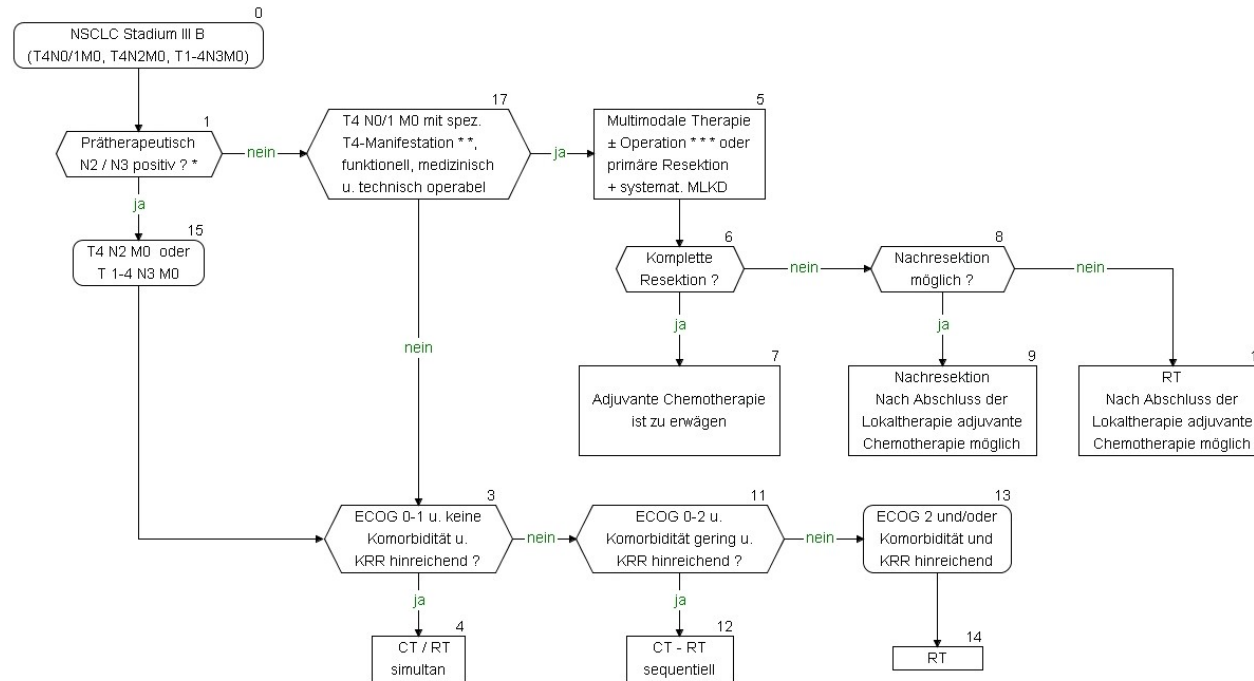
* Multimodale Therapie mit Operation (OP): CT-OP-RT; CT-RT/CT-OP; CT/RT-OP; OP-CT-RT; vgl. Kap. 8.5.2.2.1.

** Vgl. Kap. 8.5.2.1.2.

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

8.5.7. Algorithmus Stadium IIIB

Cave: Stadieneinteilung nach der 7. Auflage der TNM-Klassifikation



MLKD: Mediastinale Lymphknotendissektion; KRR: Kardiorespiratorische Reserve; CT / RT: Chemotherapie / Radiotherapie.

* Staging gemäß Diagnostikkapitel.; ** Spezielle (technisch primär operable) T4-Manifestation: Karinabefall, resektabler Trachealbefall, resektabler Befall des Atriums, Infiltration der V. cava oder der Pulmonalarterie, ipsilobäre Metastase im tumortragenden Lungenlappen.; *** Multimodale Therapie mit Operation (OP): CT-OP; CT-RT/CT-OP; CT/RT-OP. Grundsätzlich bedürfen solche Behandlungsansätze zur sicheren Indikationsstellung von vornherein der interdisziplinären Diskussion und Festlegung (Konferenz mit Dokumentation; Beteiligung von zumindest Pneumologie, Onkologie, Thoraxchirurgie, Radioonkologie und diagnostischer Radiologie). Die Durchführung sollte an Zentren mit entsprechender Erfahrung und hinreichendem Behandlungsvolumen erfolgen.

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

MLKD: Mediastinale Lymphknotendissektion; KRR: Kardiorespiratorische Reserve; CT / RT: Chemotherapie / Radiotherapie.

8.6. Stadium IV (ohne Indikation zur definitiven Lokaltherapie)

8.6.1. Allgemeine Prinzipien (inkl. molekulare Testung und Erhebung des Performance Status)

8. 60.	Konsensbasierte Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad EK	<p>Die mediane Überlebenszeit von Patienten im Stadium IIIB/IV beträgt bei unselektierter Behandlung 8-18 Monate und ist deutlich günstiger bei der zielgerichteten Therapie von ausgewählten, therapeutisch angehbaren molekularen Veränderungen (Median bis > 4 Jahre).</p> <p>In dieser Situation sollte von Beginn der Behandlung an ein stabiler und zuverlässiger Betreuungskontext hergestellt werden. Dafür sollte auch der unmittelbare Zugang zu einem interdisziplinären Betreuungskonzept (z. B. in zertifizierten Krebszentren) ermöglicht werden.</p>	
	Konsensstärke: 93 %	

8.61.	Konsensbasierte Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad EK	Neben der medizinischen Behandlung sollten die Möglichkeiten zur Rehabilitation, psychoonkologischen Unterstützung, Sozialberatung bzw. Unterstützung durch Selbsthilfegruppen und der frühen palliativen Therapie angesprochen werden.	
	Konsensstärke: 100 %	

8.62.	Konsensbasierte Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad EK	Im gesamten Krankheitsverlauf sollen bei Bedarf lokale Maßnahmen rasch eingeleitet werden, z.B. bei Hirnmetastasen, Pleuraerguss, drohender Querschnittslähmung, Bronchialobstruktion.	
	Konsensstärke: 100 %	

8.63.	Konsensbasierte Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad EK	Bei prätherapeutischer Vorstellung in einem interdisziplinären Zentrum sollte eine zeitnahe Entscheidungsfindung (möglichst innerhalb 10 Arbeitstagen nach Diagnostikstellung) und -Umsetzung (interdisziplinäre Tumorkonferenz; Dokumentation der empfohlenen Therapie) gewährleistet sein.	
	Konsensstärke: 100 %	

8.64.	Konsensbasierte Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad EK	Vor Einleitung der Therapie soll der ECOG Performance Status erhoben werden.	
	Konsensstärke: 100 %	

8.65.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
EK	Vor Einleitung einer Therapie soll geprüft werden, ob eine OMD (oligometastatic disease) Situation mit einem potentiell kurativen Ansatz vorliegt.	
	Konsensstärke: 100 %	

Empfehlungen zur molekularen Testung (siehe Kapitel 6.6.10)		
EK	Anhand des zur Verfügung stehenden Tumorgewebes / der Tumorzellen von allen nicht kurativ behandelbaren nichtplatteneithelialen NSCLC sollen molekularpathologische Untersuchungen hinsichtlich aller therapeutisch relevanten molekularer Veränderungen (nach gegenwärtigem Stand vor Erstlinientherapie als Mindestanforderung EGFR-Mutationen in den Exonen 18-21, ALK-Fusionen und ROS1-Fusionen, BRAF V600 Mutationen) eingeleitet werden. Dies gilt ebenfalls für Plattenepithelkarzinome von Nie-Rauchern/Leichtrauchern.	
EK	In den Gewebeproben von Therapie-naiven Patienten im Stadium IV soll parallel zu den molekularpathologischen Untersuchungen eine immunhistochemische Untersuchung auf PD-L1-Expression durchgeführt werden*. Das Ergebnis ist als Prozentsatz membranös positiver Tumorzellen (sog. Proportion Score) anzugeben. Eine externe Qualitätssicherung im Rahmen von Ringversuchen soll nachgewiesen werden. * Die Empfehlung zur Untersuchung der PD-L1-Expression gilt für alle histologischen NSCLC-Typen (siehe auch Therapiealgorithmus NSCLC IV).	

Empfehlungen zur molekularen Testung (siehe Kapitel 6.6.10)

EK	<p>Bei den molekularpathologischen Untersuchungen soll eine Methodik eingesetzt werden, die innerhalb von 10 Arbeitstagen zu einer definitiven Diagnose kommt, und die sensitiv genug ist, um Mutationen auch in Geweben mit nur 10 % Tumoran- teil nachweisen zu können.</p> <p>Für den Nachweis von Fusionen sollen Fluoreszenz-in-situ Hybridisierungen und immunhistochemische Nachweise oder Sequenzierverfahren nach den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Pathologie verwendet werden⁶. Es soll eine qualitäts- gesicherte, gewebesparende und umfassende (therapierelevante Targets) Methodik zum Einsatz kommen. Eine externe Qualitätssicherung im Rahmen von Ringversu- chen soll nachgewiesen werden.</p>
EK	<p>Bei nicht ausreichendem Gewebe für eine molekulare Diagnostik, und wenn eine er- neue Biopsie nicht mit vertretbarem Risiko durchgeführt werden kann, soll eine Li- quid Biopsy in Betracht gezogen werden.</p>

Hintergrund

Im Gesamtkollektiv der Patienten im Stadium IV sowie Stadium IIIB ohne Indikation zur definitiven Lokalthherapie (altes Stadium IIIB, welches aufgrund der Größe bzw. Lage des Tumors oder Vorliegen eines Pleuraergusses nicht einer kurativen Radiotherapie zuge- führt werden kann) liegt die mediane Überlebenszeit bei 8-18 Monaten [769-771]. 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 Zeitfen- ster treten neben sonstigen Manifestationen häufig schmerzhafte oder frakturgefähr- dete Skelettmetastasen sowie Hirnmetastasen (meist mit zunächst diskreter Sympto- matik) auf. Zum Erhalt der Lebensqualität ist eine rasche Diagnostik und Therapieein- leitung notwendig; gleichermaßen auch bei einer lokoregionären Progression mit inter- ventioneller Behandlungsnotwendigkeit (Pleuraerguss; endobronchial okkludierendes, intramural stenosierendes oder extrabronchial komprimierendes Tumorwachstum in Lappen- oder Hauptbronchus bzw. Trachea) oder der Notwendigkeit zur palliativen lo- koregionären Kontrolle (Einschmelzung mit drohender Infektion oder Blutung; Brust- wandinfiltration). Hierzu bedarf es des Zugangs zu einem Betreuungskontext, in dem schnell, kompetent und sicher entschieden und therapiert wird. Voraussetzung dafür ist ein rascher Zugang zu interdisziplinär mit adäquater Expertise getroffenen Ent- scheidungen (Tumorkonferenz). Grundsätzlich sollten hier onkologisch erfahrene Pneumologen, Thoraxchirurgen, Radioonkologen, internistische Onkologen und im Bedarfsfall Palliativmediziner einbezogen sein.

Für eine gute Lebensqualität ist neben der kompetenten Durchführung der symptom- orientierten, spezifischen Therapiemaßnahmen auch die adäquate Information des Pa- tient und seiner Angehörigen notwendig, um Sicherheit im Behandlungsablauf zu ver- mitteln und zugleich die Möglichkeit einer aktiven und betreuten Auseinandersetzung mit der begrenzten Lebensperspektive zu eröffnen. Voraussetzung hierfür ist die Infor- mation über Art, Charakter, Prognose und Behandlungsmöglichkeiten der Erkrankung für Patient und Angehörige, sowie die fortlaufende Reflexion hierzu im

⁶ Siehe: von Laffert, M., et al., Stellungnahme der DGP und der AG Thorakale Onkologie der AG Onkologie/Deutsche Krebsgesell- schaft e. V. zur ALK-Testung beim NSCLC. Der Pathologe, 2016. 37(2): p. 187-192.

Behandlungsverlauf. Die Herausforderungen in physischer, psychischer, sozialer und spiritueller Dimension sind komplex. Präferenzsensitive Betreuung bedeutet, die für den einzelnen Patienten notwendigen Maßnahmen, die individuellen Ziele und die individuellen Präferenzen während des Krankheitsverlaufes auf den genannten Ebenen jeweils adäquat zu erfassen und darauf einzugehen. Grundlage ist eine realitätsbezogene, stützende Kommunikationslinie (Prognose der Erkrankung; potentieller Nutzen krankheitsspezifischer Maßnahmen; potentielle Bedeutung palliativmedizinischer Maßnahmen mit oder ohne Verbindung zu alternativen Behandlungskonzepten) [508, 554, 772].

Die so strukturierte Kommunikation sollte frühzeitig beginnen – spätestens innerhalb von zwei Monaten nach Diagnosestellung einer metastasierten Erkrankung mit einem Erwartungswert für die mediane Überlebenszeit unter 12 Monaten (siehe Kapitel 8.2). Durch die so strukturierten Kontakte werden positive Effekte (Lebensqualität; Management von Symptomen; psychische Belastung bei Patient und Angehörigen) dann erzielt, wenn diese wenigstens in monatlichen Abständen über zumindest drei Folgekontakte geführt werden (siehe Kapitel 8.2).

Eine Besonderheit beim metastasierten Lungenkarzinom, im Vergleich zu anderen metastasierten Karzinomen, ist, dass das verfügbare Zeitfenster oft vergleichsweise kurz ist. Für den betreuenden Haus- oder Facharzt sollte die Möglichkeit bestehen, Patienten und Angehörige an eine hierfür kompetente Beratungsstelle zu vermitteln. 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. Angesichts der kurzen Lebenszeit ist es wichtig, diesen Betreuungskontext vom Diagnosezeitpunkt 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 [632].

In der metastasierten Situation existieren potentiell kurative Situationen, die als OMD (oligometastasierte Erkrankung) bezeichnet werden und von dem rein palliativen Ansatz im Stadium IV klar abgegrenzt werden sollten, Diese Patienten sind wie Patienten in den limitierten Stadien unter kurativem Konzept zu führen (siehe Kapitel 8.6.12).

8.6.2. Systemtherapie (Erstlinie) bei Patienten ohne Mutationsnachweis

8.6.2.1. Patienten mit PD-L1-Expression von $\geq 50\%$

8.66.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad B	Bei Therapie-naiven Patienten im Stadium IV, welche keine therapierbaren Mutationen (z.B. EGFR, EML4-ALK, ROS1) aufweisen, und welche in Gewebeproben eine PD-L1-Expression von $\geq 50\%$ der Tumorzellen aufweisen, sollte Pembrolizumab (200 mg i.v. alle 3 Wochen) als Erstlinientherapie angeboten werden.	
Level of Evidence 1b	Literatur : [773]	
	Konsensstärke:	

Hintergrund

In einer Phase-III-Studie (KEYNOTE-024 [773]) mit 305 unbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC wurde platinbasierte Standardchemotherapie (investigator's choice) mit Pembrolizumab Monotherapie (200mg i.v. alle 3 Wochen) verglichen. Eingeschlossen wurden Patienten, die auf mindestens 50 % ihrer Tumorzellen PD-L1 exprimierten. Ausgeschlossen wurden Patienten mit aktivierender EGFR-Mutation oder ALK-Fusion. Crossover vom Chemotherapiearm zu Pembrolizumab-Therapie bei Krankheitsprogression war erlaubt. Primärer Endpunkt war das mediane PFS im zentralen Review. Das mediane PFS mit Pembrolizumab betrug 10,3 Monate (95 % KI 6,7 bis nicht erreicht) und war damit signifikant dem Chemotherapiearm überlegen (6,0 Mon., KI 4,2-6,2). Die Hazard Ratio für Progression betrug 0,5 (95% KI 0,37-0,68, $p < 0.001$). Das Überleben nach 6 Monaten betrug 80,2 % in der Pembrolizumab-Gruppe vs. 72,4 % in der Chemotherapie-Gruppe (HR 0,6, 95 % KI 0,41-0,89, $p = 0.005$). Finale Überlebensdaten liegen noch nicht vor, Lebensqualitätsanalysen wurden ebenfalls noch nicht berichtet. Die Ansprechrate betrug in der Pembrolizumab-Gruppe 44,8 % vs. 27,8 % in der Chemotherapie-Gruppe. Die Therapie mit Pembrolizumab war weniger toxisch, sowohl bezüglich aller gelisteten Nebenwirkungen (adverse events grade 1-5; Pembrolizumab 73,4 %, Chemotherapie 90,0 %) als auch bezüglich der schweren Nebenwirkungen (adverse events grade 3,4,5; Pembrolizumab 26,6 % vs. Chemotherapie 53,3 %). Neue Signale bezüglich der Art der Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet. Die Überlegenheit des Pembrolizumab war in allen Subgruppen gegeben (Histologie, Alter, Ethnizität u.a.).

Nach Versagen der Erstlinientherapie mit Pembrolizumab wird den Patienten als Zweitlinientherapie vorzugsweise eine Kombination aus Zytostatika angeboten – entsprechend einer „Erstlinien-Kombinationstherapie“

In einer Phase-III-Studie (CheckMate 026; Registernummer: [NCT02041533](#)) wurden 541 Patienten mit unbehandeltem fortgeschrittenem NSCLC randomisiert zwischen platinbasierter Standardchemotherapie (Histologie-abhängig) und Nivolumab (3mg/kg i.v. alle 2 Wochen) verglichen. Eingeschlossen in die Studie wurden Patienten mit einer PD-L1-Expression auf mindestens 1 % der Tumorzellen. Ausgeschlossen wurden Patienten mit aktivierender EGFR-Mutation oder ALK-Fusion. Primärer Endpunkt ist das PFS im

zentralen Review in der Patientengruppe mit ≥ 5 % PD-L1 positiven Tumorzellen. Bisher liegen zu dieser Studie keine vollpublizierten Daten vor.

8.6.2.2. Patienten mit PD-L1-Expression von <50 % und ECOG 0-1

8.67.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad A	Bei Patienten im Stadium IV (neu: IV B) in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) soll eine platinbasierte Kombinationschemotherapie angeboten werden, vorzugsweise mit Cisplatin.	
Level of Evidence 1a	Literatur: [774-783]	
	Konsensstärke: 100 %	

8.68.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad A	In der Erstlinienchemotherapie sollen 4-6 Zyklen gegeben werden.	
Level of Evidence 1a	Literatur : [784][660][659]	
	Konsensstärke: 80%	

Hintergrund

Ziele der Behandlung im Stadium IIIB/IV (neu: IVB) sind:

- die Reduktion tumorbedingter Symptome und
- die Verlängerung der Überlebenszeit.

Der Stellenwert einer platinbasierten Kombinationschemotherapie gegenüber alleiniger BSC („Best Supportive Care“) im Hinblick auf diese Punkte wurde sowohl in einer Metaanalyse als auch in weiteren Studien belegt [777-783]. Hinsichtlich der Lebensqualität gab es in einer Studie keine Unterschiede zwischen den Therapiearmen [783], während sich in der Studie von Thongprasert et al. eine Verbesserung der Lebensqualität im Interventionsarm zeigte, nicht jedoch im BSC-Arm.

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.

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.

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, wenn auch absolut geringe, Verbesserung der medianen Überlebenszeit im Vergleich zu BSC (HR 0,73; $p < 0,0001$; mediane Überlebensverlängerung 6 Wochen, bzw. 10%ige Verbesserung des Überlebens nach einem Jahr 5% vs. 15%) [633]. Dies zeigt auch eine randomisierte Phase-III-Studie (725 Patienten) im Vergleich von 4 verschiedenen cisplatinbasierten Chemotherapieregimen gegenüber BSC (HR 0,77; $p = 0,0006$, mediaes Überleben 8 vs. 5,7 Mon.) [634]. Zudem belegen zwei weitere kleinere Phase-III-Studien einen signifikanten Überlebensvorteil zugunsten einer cisplatinbasierten Kombinationschemotherapie [635][636]. In einer dieser Studien wurde die Lebensqualität bewertet; es zeigte sich eine Verbesserung unter cisplatinbasierter Kombinationschemotherapie, nicht aber unter BSC [635]. Für Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0,1) kann somit die Evidenz für einen Überlebensvorteil einer cisplatinbasierten Kombinationschemotherapie gegenüber BSC als sicher angesehen werden.

Somit kann bei Patienten im Stadium IIIB/IV (neu: IVB) eine Chemotherapie zur Verbesserung der Überlebenszeit, der Krankheitskontrolle und der Lebensqualität als Therapieoption angeboten werden. In Anbetracht der absolut gesehen nur geringen medianen Überlebensverlängerung ist die Evaluation des Allgemeinzustands und der Patientenpräferenz sowie die sorgfältige Aufklärung über Nutzen und Schaden der Therapie von besonderer Bedeutung.

Platinfreie versus platinhaltige Kombinationschemotherapie

Die Frage des Stellenwerts einer platinfreien Kombinationstherapie gegenüber einer platinhaltigen Kombinationstherapie wurde in einer Metaanalyse, die 37 Studien mit 7633 Patienten einschloss (keine individuellen Patientendaten), untersucht [638]. 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 Dritt-Generations-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 to 1.36; $p = 0.042$, Überleben: OR, 1.11; 95% CI, 0.96 to 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 to 3.09; $P < 0,0001$, Überleben: OR, 1.38; 95% CI, 1.17 to 1.63; $P < 0.0001$). Die Toxizität von platinhaltigen Kombinationstherapien war signifikant höher als für platin-freie Kombinationen. Lebensqualitätsanalysen wurden nicht berichtet. Die Studien, die in die Metaanalyse eingeschlossen wurden, waren nicht auf den Nachweis von Nicht-

Unterlegenheit ausgerichtet. Demgemäß ist die Behandlung der Wahl eine platinbasierte Kombinationstherapie. Bei Kontraindikationen gegen eine Platinhaltige Chemotherapie kann eine Platin-freie Drittgenerations-Zytostatika-Kombinationstherapie empfohlen werden.

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/m²) + Kombinationspartner mit Carboplatin (in 3 Studien 300-500 mg/m²; 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 (HRa 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 (HR 1,38; p = 0,001) und eine signifikante Verbesserung der Überlebenszeit (HR 1,1; p = 0,04) [639].

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%; OR 1,37; p < 0,001) ohne signifikante Verbesserung der Überlebenszeit (OR 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 (OR 1,11; p < 0,05) [640].

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. Daher wird in der Erstlinientherapie bei Patienten ohne ausschließende Komorbidität bevorzugt die Behandlung mit Cisplatin empfohlen. Bei relevanter Komorbidität (Herzinsuffizienz; Niereninsuffizienz) sollte Carboplatin bevorzugt werden).

Allerdings sind in den Metaanalysen weder die Studien mit Bevacizumab, bei denen als Kombinationspartner häufig Carboplatin eingesetzt wurde, noch die Daten der Pemetrexed Kombinationstherapie enthalten (siehe Empfehlung 8.69.). Auch die Daten zur Kombination von nab-Paclitaxel und Carboplatin sind in der Metaanalyse nicht berücksichtigt. Daher sind bei erwarteten Komplikationen durch Cisplatin oder auch Patientenwunsch wegen der höheren Nebenwirkungen Kombinationen mit Carboplatin empfehlenswert.

Evidenz zu Nab-Paclitaxel

Der Nutzen von Nab-Paclitaxel (=nab = nanoparticle albumin bound) wurde in einer Phase-III-Studie bei 1052 Patienten mit Stadium IIIB und IV untersucht [785, 786]. Geprüft wurde eine Therapie mit Nab-Paclitaxel 100 mg /m² wöchentlich und Carboplatin AUC 6,0 alle 3 Wochen im Vergleich zu Paclitaxel 200 mg/m² und Carboplatin AUC 6,0 alle 3 Wochen. Der primäre Endpunkt war die objektive Ansprechrates. Die Studienpatienten waren stratifiziert nach Stadium IIIB vs. IV, Alter (unter oder über 70 Jahre), Geschlecht, Histologie (Plattenepithel- vs. Adenokarzinom vs. andere) und geographische Region (Nordamerika vs. Russland/Ukraine vs. Japan vs. Australien). Nab-Paclitaxel zeigte eine signifikant höhere Ansprechrates (ORR 33 vs. 25%, ORR Ratio 1,313,

95% CI der Response Ratio 1,082 – 1,592, $p < 0,005$). Bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom betrug die Ansprechrate 41 vs. 24 % (Response rate ratio 1,680, 95% CI 1,271 – 2,221, $p=0,001$). Bezüglich des progressionsfreie- und des Gesamtüberlebens zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Gesamtkollektiv. Bei Patienten über 70 Jahre ergaben sich im Rahmen einer Subgruppenanalyse Hinweise auf einen deutlichen Überlebensvorteil (19,9 vs. 10,4 Monate, $p<0,009$). Grad-3-Neuropathien, Neutropenien, Athralgien und Myalgien traten signifikant weniger häufig unter Nab-Paclitaxel als unter Paclitaxel auf. Im Paclitaxel-Arm traten weniger Thrombozytopenien und Anämien auf.

Ein Vorteil von Nab-Paclitaxel scheint die kürzere Infusionsdauer sowie wegen der veränderten Darreichungsform und damit besserer Akutverträglichkeit die fehlende Notwendigkeit der Komedikation mit hochdosierten Steroiden zu sein.

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, nab-Paclitaxel, Docetaxel, Vinorelbin und Pemetrexed zur Verfügung. Im Vergleich zu best-supportive-care haben die Drittgenerationszytostatika in der Monotherapie ihren Vorteil für das Gesamtüberleben gezeigt [637], [641] und sind mittlerweile in der Kombination mit Cisplatin als untereinander äqui-effektiv etabliert [642], [643], [644]. 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 [645] 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 [646][647][618][648][649][650].

Drei prospektiv randomisierte Studien zeigen einen signifikanten Überlebensvorteil von Drittgenerations-Kombinationen gegenüber Zweitgenerations-Kombinationen (Cisplatin / Vinorelbin versus Cisplatin / Vindesin [647]; Carboplatin / Gemcitabin versus Mitomycin, Cisplatin, Ifosfamid) [650]; Cisplatin / Docetaxel versus Cisplatin / Vindesin [651].

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 [652]. 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 [653]. Diese Metaanalyse wurde auf Basis individueller Patientendaten aktualisiert und kommt zum identischen Ergebnis hinsichtlich der klinischen Effektivität [654].

Mono- versus Kombinationschemotherapie

Zweitgenerationszytostatika

Zwei Metaanalysen, überwiegend mit Zweitgenerationszytostatika durchgeführt, belegen einen signifikanten Vorteil einer Kombinationstherapie im Vergleich zur Monotherapie [577][655]. Die Kombinationstherapie ergibt ein besseres Ansprechen (20-35%) und ein minimal verbessertes 1-Jahres-Überleben (24,4% bzw. 21,7%), allerdings bei gesteigerter Toxizität und therapieassoziiertes Mortalität (< 1% vs. 2-3%).

Drittgenerationszytostatika

Auch für die Drittgenerationszytostatika wurde ein Vorteil der Kombination gegenüber einer Cisplatin-Monotherapie mit verbessertem Ansprechen und Überleben gezeigt [605], [656], [657], [658].

In einer Metaanalyse wurde die Frage einer Monotherapie vs. Kombinationstherapie untersucht. Die platinhaltige Kombinationstherapie war gegenüber III. Generations-Monotherapien hinsichtlich Ansprechen (OR= 2,62; 95% CI, 2,22 bis 3,09; $P < 0.0001$) und Überleben (OR= 1,38; 95% CI, 1,17 bis 1,63; $P = 0,0001$, OS nach einem Jahr 35% vs 25%) signifikant überlegen [638].

Therapiedauer (siehe Empfehlung 8.68.)

In zwei randomisierten Studien wurde die Zeitdauer der Chemotherapie geprüft. 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 [659]. 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 [660]. Aus beiden Studien wird kein Vorteil im Hinblick auf Überlebenszeit oder Lebensqualität für eine über vier Therapiezyklen hinausgehende Behandlung offensichtlich. In einer auf IPD-Basis (individual patient data) geführten Metaanalyse unter Einschluss aller randomisierten Studien, die in der Erstlinie sechs Zyklen versus eine niedrigere Zyklenanzahl einer platinbasierten Kombinationschemotherapie prüften, wird dies bestätigt [784]. Auf Basis von vier eingeschlossenen Studien (1139 Patienten) zeigt die Analyse (3-4 Zyklen versus 6 Zyklen) lediglich einen Unterschied für das progressionsfreie Überleben (Median) von 23 Tagen (5,33 vs. 6,09 Monate; HR = 0,79, $p = 0,007$); nicht jedoch für die Remissionsrate (36,5% vs. 41,3%; $p = 0,16$) bzw. das Gesamtüberleben (8,68 vs. 9,54 Monate; HR = 0,94, $p = 0,33$). Die Ansprechrate ist mit 41,3% vs. 36,5% geringfügig höher, wobei dieser Unterschied statistisch nicht signifikant ist ($p = 0,16$). Hinsichtlich der Nebenwirkungen zeigt die Metaanalyse eine höhere Rate von schweren Anämien (>Grad 3) bei Therapieregimen mit 6 Zyklen 7,8% vs. 2,9% [784].

Stellenwert der Monochemotherapie

Bei älteren Patienten (> 70 Jahre) wurde in einer randomisierten Studie (ECOG 2, 24%; ≥ 2 Komorbiditäten, 21%) der Stellenwert einer Monochemotherapie (Vinorelbine) im Vergleich zu BSC geprüft. Tumorbedingte Symptome (Schmerz, Dyspnoe) und mediane Überlebenszeit waren signifikant gebessert bzw. verlängert, während chemotherapiebedingte Nebenwirkungen (Neuropathie; Obstipation) signifikant zunahmten. In einer weiteren randomisierten Studie bei älteren Patienten (> 70 Jahre; ECOG 2, 19%; ≥ 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 [641]. 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).

Höheres Alter

Höheres Alter (> 70 Jahre) allein sollte kein Ausschlussgrund von einer platinbasierten Kombinationstherapie sein. Die retrospektiven 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 [661]. 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 PS2-Patienten zu [662].

Aus der Subgruppenanalyse einer Phase-III-Studie ergaben sich zudem Hinweise auf Vorteile bzgl. der Überlebens bei Patienten über 70 Jahren unter Nab-Paclitaxel plus Carboplatin vs. Paclitaxel plus Carboplatin (siehe Evidenz zu Nab-Paclitaxel).

8.69.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad 0	Als Alternative zu einer cisplatinhaltigen 2xKombination kann eine additive Gabe von Bevacizumab zu Carboplatin/Paclitaxel mit anschließender Erhaltungstherapie mit Bevacizumab bei geeigneten Patienten mit einem nicht-plattenepithelialen NSCLC unter Ausschluss von relevanten Komorbiditäten, die mit einer erhöhten Toxizität von Bevacizumab assoziiert sind, erwogen werden.	
Level of Evidence 1b	Literatur : [770, 787-791]	
	Konsensstärke: 96 %	

Hintergrund

Die Wirksamkeit des anti-VEGF Antikörpers Bevacizumab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie wurde in einer Reihe von randomisierten Phase III Studien bei selektionierten nicht vorbehandelten Patienten mit einem fortgeschrittenen (Stadium IIIb/IV) nicht plattenepithelialen Lungenkarzinom untersucht. In zwei Studien, in denen Bevacizumab in einer Dosierung von 15 mg/kg KG alle 3 Wochen in Kombination mit der Carboplatin/Paclitaxel geprüft wurde, zeigte sich neben einer signifikanten Verbesserung der medianen progressionsfreien Überlebenszeit (PFS) von 1,7 bzw. 3.7 Monate auch eine signifikante Verlängerung der Überlebenszeit (med. Überlebenszeit: 2 Monate (4 Monate bei Adenokarzinom-Histologie) bzw. 6.6 Monate) und eine signifikante Verbesserung der Ansprechraten [787, 792]. In einer weiteren Studie, die

Bevacizumab in den Dosierungen 7.5 mg/kg KG und 15mg/kg KG in Kombination mit Cisplatin/Gemcitabin prüfte, fand sich eine signifikante Verbesserung des PFS (HR 0,75, medianes PFS: 6.7 v 6.1 Monate, $p=0.003$ für die 7,5 mg / kg KG Gruppe, HR 0.82, medianes PFS, 6.5 v 6.1 Monate, $p=0.03$ in der 15 mg/kg KG Gruppe. die sich allerdings nicht in eine signifikante Verbesserung der Überlebenszeit übersetzen ließ [789, 793]. Die Toxizitäten waren in den Bevacizumab-Armen mäßig höher als in den nicht-Bevacizumab-Armen. So hatten 44 % der Patienten im Hoch-Dosis-Arm vs. 35 % der Patienten im Kontrollarm und im Niedrigdosis-Arm schwerwiegende Nebenwirkungen der Grade >3. Die Nebenwirkungen als Klasseneffekte arterieller Hypertonus, Proteinurie, Blutungen waren höher in den Bevacizumab-Armen (Hypertonus Grad >3: Kontrolle, Hoch-, Niedrigdosis-Arm: 2/6/9%, Blutungen: 2/4/4%, Proteinurie: -/1/1%, Gastrointestinale Perforation: <1/1/1%, Ischaemien (ZNS, Herz): 5/2/3%, Venöse thromboembolische Ereignisse: 6/7/7%. Pulmonale Blutungen der Grade >3 betrugten 5,2/7/9,7%, tödliche pulmonale Blutungen 0,3/1,2/0,9%. Die hämatologischen NW waren identisch bis auf die febrilen Granulozytopenien, die mit 1/2/2% etwas höher in den Bevacizumab-Armen waren.

Zwei randomisierte Phase III Studien, die eine kombinierte Erhaltungstherapie mit Bevacizumab und Pemetrexed gegenüber einer alleinigen Erhaltungstherapie mit Bevacizumab untersuchten, zeigten zwar eine signifikante Verlängerung des PFS zugunsten des Kombinationsarmes (medianes PFS 0.4 Monate / HR 0.83 bzw. medianes PFS 3.7 Monate / HR 0.48), aber keine signifikante Verbesserung der Überlebenszeit. Zusätzlich war die Verträglichkeit der kombinierten Erhaltungstherapien schlechter als die Verträglichkeit der Monotherapie [794, 795].

Eine Studie, die direkt die Kombination Carboplatin/Pemetrexed mit der Kombination Carboplatin/Paclitaxel/Bevacizumab verglichen hat, zeigte keinen Unterschied im Ansprechen, PFS und Überleben zwischen den Armen, wobei die Studie als primären Endpunkt einen toxizitätsbezogenen Endpunkt hatte und keine ausreichende Patientenzahl für eine valide Prüfung der übrigen Endpunkte eingeschlossen wurde [796].

Die Wirksamkeit von Bevacizumab wurde zudem in zwei großen Metaanalysen untersucht. In der einen Analyse zeigte sich eine signifikante Verbesserung des PFS (HR 0.72) und eine Verlängerung der Überlebenszeit mit einer Verbesserung der 1-Jahres Überlebensrate von 51% auf 55% (HR 0.88) zugunsten der Kombination mit Bevacizumab. Allerdings zeigten sich auch gehäuft schwere (\geq CTC Grad 3) Nebenwirkungen wie Proteinurie (OR 4.8), hypertone Blutdruckentgleisungen (OR 3.69), Blutungsergebnisse (OR 2,67) und Neutropenien (OR 1,53) unter der Therapie mit Bevacizumab [791]. In einer zweiten Metaanalyse wurde der Effekt des Bevacizumabs auf das PFS (HR 0,64) und die Überlebenszeit bestätigt (HR 0,79) [797].

Daher kann eine Therapie mit Bevacizumab und anschließender Erhaltungstherapie mit Bevacizumab empfohlen werden. Für die Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin liegt die beste Evidenz vor, da nur hier ein signifikanter Überlebensvorteil gezeigt werden konnte. Andere Kombinationspartner sind per Zulassung ebenfalls möglich.

8.70.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad 0	Bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom und einer EGFR-Expression größer 1% in der immunhistochemischen Untersuchung (IHC) kann als Erstlinientherapie Cisplatin/Gemcitabin in Kombination mit Necitumumab angeboten werden. Nach der Erstlinientherapie kann bei fehlendem Krankheitsprogress und bei guter Verträglichkeit der Therapie eine Erhaltungstherapie mit Necitumumab angeboten werden.	
Level of Evidence 1b	Literatur : [798-800]	
Konsensstärke: 96 %		

Die Wirksamkeit eines Anti-EGFR Antikörpers wurde erstmalig in der FLEX Studie [801] überprüft. In der Studie wurde zwar der primäre Endpunkt erreicht (OS), allerdings konnte kein prädiktiver Biomarker erhoben werden. Retrospektive exploratorische Analysen zeigten eine Korrelation mit der EGFR-Expression, die Zulassung wurde aber weder durch die EMA noch durch die FDA ausgesprochen.

Necitumumab ist ein humanisierter anti-EGFR Antikörper, der beim Plattenepithelkarzinom in einer großen randomisierten Studie einen Überlebensvorteil (primärer Endpunkt) gezeigt hat: 1093 Patienten wurden zwischen Gemcitabine und Cisplatin und Gemcitabine/Cisplatin und Necitumumab randomisiert. Das mediane Überleben im experimentellen Arm vs. Kontrollarm betrug 11,5 vs. 9,9 Monate (HR 0,84, $p=0.01$). Die Toxizität gemessen an den Nebenwirkungen war im experimentellen Arm höher als im Kontrollarm: \geq Grad 3: 72% vs. 62%, schwerwiegende Nebenwirkungen (SAE): 48% vs. 38%. Wesentliche Nebenwirkungen, die mit Necitumumab assoziiert waren, waren Hautausschlag (\geq Grad 3 4% vs. $<$ 1% im Kontrollarm) und Hypomagnesiämie (\geq Grad 3 9% vs. 1% im Kontrollarm). Die Medikamenten-assoziierte Todesrate betrug 3% vs. 2% in den beiden Armen. Das PFS war statistisch signifikant besser mit 5,7 vs. 5,5 Monate (HR 0,85, $p=0,02$). Keine Unterschiede wurden für das Ansprechen beobachtet (31% vs. 29%) [798]. Lebensqualitätsanalysen zeigten keinen Unterschied zwischen den beiden Armen [800]. In einer präspezifizierten exploratorischen Analyse, in der Patienten ohne EGFR Expression (IHC 0) gegen Patienten mit einer Expression von >0 ($>95\%$ der Patienten) analysiert wurden, konnte gezeigt werden, dass das OS mit einer HR von 0,79 klinisch relevant verbessert wurde (stratifizierte HR 0,79, $p=0.002$, medianes Überleben 11,7 vs. 10,0 Monate). Bei PS2 Patienten wurde für das Überleben eine HR von 0,74 erreicht. Das PFS der Gesamtgruppe von EGFR IHC+ Patienten war ebenfalls signifikant verbessert mit einer HR von 0,84 ($p=0,018$). 52 % der Patienten erhielten nach der Induktionstherapie eine Necitumumab-Erhaltungstherapie [799].

Daher kann bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom PS 0-2 eine EGFR IHC durchgeführt werden und bei Positivität und fehlenden Kontraindikationen eine Therapie mit Gemcitabine, Cisplatin und Necitumumab angeboten werden. Bei Ansprechen und fehlenden Kontraindikationen gegen die Fortführung von Necitumumab kann eine Erhaltungstherapie mit Necitumumab angeboten werden.

Bzgl. der Therapieoption Nab-Paclitaxel plus Carboplatin bei Patienten mit Plattenepithel-Histologie siehe Abschnitt Evidenz zu Nab-Paclitaxel206.

8.6.2.3. Patienten mit PD-L1-Expression von <50 % und ECOG 2

Die Definition von NSCLC-Patienten in reduziertem Allgemeinzustand (PS 2 oder ECOG 2) zur Indikation einer palliativen Chemotherapie ist schwierig. ECOG 2 beschreibt gehfähige und selbstversorgende Patienten, die nicht arbeitsfähig sind, aber mehr als 50% der Wachzeit auf den Beinen, außerhalb von Bett oder Sessel, sind [802]. In den ECOG Performance Score gehen tumorbedingte Symptome, aber auch vorbestehende Komorbiditäten ein, sodass zwischen ev. reversiblen Tumorsymptomen und generellen Einschränkungen des Gesundheitszustandes unterschieden werden muss.

Vermutlich 30-48% der tatsächlich behandelten NSCLC-Patienten befinden sich im ECOG Performance Score (PS) 2 [803], wobei die Einschätzungen der Patienten (48% ECOG 2) und Behandler (34% im ECOG 2) nur mäßig übereinstimmten. Im Vergleich zu anderen Malignomen war unter Lungenkarzinompatienten die Rate an PS 2-Patienten deutlich erhöht [803].

8.71.	Evidenzbasiertes Statement	2018
Level of Evidence 1a	Auch beim NSCLC ECOG 2 sind die Therapieziele der palliativen (nicht kurativen) Therapie (ohne therapierbare Mutationen/Translokationen) Symptomlinderung, Verbesserung oder Erhalt der Lebensqualität, Tumoransprechen und Überlebensverlängerung). Diese Therapieziele können mit einer palliativen Chemotherapie, zusätzlich zu best supportive care erreicht werden.	
	Quellen :[804, 805]	
	Konsensstärke: 100 %	

8.72.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad A	Bei Patienten mit ECOG 2 ohne wesentliche Komorbiditäten sollen platinbasierte Kombinationen, z.B. Carbo/Pacli oder Carbo/Pem angeboten werden.	
Level of Evidence 1a	Quellen : [804]	
	Konsensstärke: 100 %	

8.73.	Konsensbasierte Empfehlung	2018
EK	Bei Patienten mit ECOG 2 mit Komorbiditäten, bei denen die Komorbiditäten eine platinhaltige Kombinationstherapie nicht erlauben, kann eine Monotherapie angeboten werden.	
	Konsensstärke: 100 %	

Hintergrund

Üblicherweise werden ECOG-2-Patienten von Therapiestudien ausgeschlossen, sodass die Datenlage zu diesem Patientenkollektiv knapp ist. Für ECOG 3-4-Patienten

existieren keine Daten zur Therapie. Für einige große Phase-III-Studien existieren Subgruppenanalysen von eingeschlossenen ECOG-2-Patienten, es gibt einige Phase II- und III - Studien und eine Metaanalyse.

In einigen Studien werden ECOG-2-Patienten und Ältere (über 65 oder über 70 Jahre) gemeinsam betrachtet, wobei es Überschneidungen, aber auch Unterschiede zwischen diesen Patientengruppen gibt. Bei Älteren werden im Vergleich zu Jüngeren mehr Komorbiditäten und zum Teil höhere Toxizitäten beobachtet, sodass bei Älteren, ähnlich wie beim ECOG 2 lange die Monotherapie als Therapie der Wahl galt.

Nicht zuletzt aufgrund der eingeschränkten Datenlage bleibt die aktuelle US-ASCO-Guideline 2015 bezüglich der ECOG-2-Patienten unbestimmt und erlaubt für diese Patienten die Kombinations-Chemotherapie, die Mono-Chemo oder eine alleinige palliative Therapie [806].

A) Subgruppenanalysen größerer Phase III Studien

- Quiox 2011[807] : Ältere, davon 27% ECOG 2: Eine französische Studie verglich an 451 NSCLC Patienten (Quiox 2011) zwischen 70 und 89 Jahren die Monotherapie (VRB oder GEM) mit der Kombination Carboplatin AUC6 / wöchentlich Paclitaxel (Pacli) (90 mg/m²). Unter der Zweifach-Kombination war die Toxizität mit mehr Neutropenien und Asthenie höher, das mediane Überleben (10,3 vs. 6,2 Monate), und das Einjahresüberleben (45% vs. 25%) waren unter der Kombination signifikant verlängert. Dieser Überlebensvorteil zeigte sich auch bei den über 80-Jährigen und bei den ECOG2-Patienten (27% der Gesamtgruppe, 121 Pat.).
- Le Chevalier T [808]: Eine große Phase III-Studie mit 612 Patienten, hiervon 20% der Pat. im PS 2, verglich Cisplatin (Cis) 120 mg/m² alle 4 Wochen/Vinorelbine (VRB) mit Cis/Vindesin (VDS) und VRB-30 mg/m² wöchentlich Mono. Subgruppenanalysen zeigten, dass nur die Patienten im PS 0-1 von der platinhaltigen Kombination profitierten, beim PS 2 war die Monotherapie aufgrund geringer Toxizitäten bei gleichem Überleben (1-Jahresüberleben 15%/17%/13%); vorteilhafter. Evidenzlevel 2b.
- Bilingham (2001) MIC im PS2 oder 0-1[809]: Eine Subgruppenanalyse von PS 2-Patienten aus 2 randomisierten Studien mit Cis/Ifosfamid (IFO) /Mitomycin (MM) (MIC) zeigte einen Überlebensvorteil nur im PS 0-1. Bei den Patienten im PS2 unter der Kombinationstherapie fand sich eine deutlichere Verbesserung der Lebensqualität als bei den PS 0-1-Patienten unter MIC in den ersten 6 Wochen. Von 797 Patienten waren 159 im PS 2, die Subgruppenanalyse war nicht vorgeplant
- Sweeney 2001, ECOG-2-Subgruppe [810]: In die ECOG-Studie 1594, die verschiedene platinhaltige Kombinationen verglich (Cis/Pacli vs. Cis/Gem vs. Cis/Doce vs. Carbo/Pacli), wurden anfangs auch Pat. im ECOG 0-2 eingeschlossen (Sweeny 2001). Weil bei den ersten 64 ECOG-2-Patienten die Rate an unerwünschten Ereignissen mit Grad III/IV-hämatologischen Toxizitäten mit über 50% der Patienten sehr hoch war, wurden diese im Folgenden aus der Studie ausgeschlossen. Man beobachtet 5 Todesfälle unter der Therapie (7,5%), von denen 2 als therapie-assoziiert eingeschätzt wurden. Die Ansprechrate der PS2-Patienten betrug 14%, das mediane Überleben betrug 4,1 Monate.
- Lilienbaum ECOG 2-Subgruppe [811]: 2005: Beim Phase-III-Vergleich Carboplatin/Paclitaxel gegen Paclitaxel-Mono (Lilienbaum 2005) wurden auch PS2-Patienten eingeschlossen. Die Subgruppenanalyse der PS- 2-Patienten (18% der Gesamtgruppe) zeigte im Vergleich zu dem PS 0-1-Patienten ein schlechteres Überleben. Beim Vergleich der Mono- mit der Kombinationstherapie ergab die Kombination ein signifikant besseres 1- und 2-Jahresüberleben (1-J-ÜL: 10% vs.18%; HR = 0.60). 9% der Pat. im PS2 unter der Zweifach-Therapie überlebten 2 Jahre, aber keiner der Pat. im PS 2 unter der Mono-Therapie. (Evidenzlevel: 2b)

B) Phase II Studien im ECOG 2:

- Langer 2007 [812]: Die ECOG-Phase-II-Studie 1595 verglich an 100 ECOG- 2-Patienten Carbo AUC6 /Pacli 200 (CP) mit Cis 60/Gem 1000 (CG). Unterschiedlich waren zwar die Toxizitäten (CP verursachte mehr Neutropenien (Grad III/IV): 53% vs., 39% und mehr Grad III Neuropathien (10% vs. 0%), CG verursachte mehr Thrombopenien, Fatigue und Niereninsuffizienzen), aber die Ansprechraten, progressionsfreie Zeit, das mediane Gesamtüberleben (6,2 vs. 6,9 Monate) und die 1-Jahresüberlebensrate unterschieden sich in beiden Armen nicht. Fazit der Studie ist, dass eine platinbasierte Therapie auch im ECOG II praktikabel ist mit aber schlechteren Ergebnissen als in besserem Allgemeinzustand.
- Kosmidis 2007 [813]: In einer Phase II Studie wurde an 90 eingeschlossenen und 83 ausgewerteten PS2-Patienten mit einem mittleren Alter von 73 bzw. 70 Jahren Gemcitabine (1250 mg/m² an Tag 1+4) als Monotherapie oder Gem 1250 in der Kombination mit Carbo (AUC3 d1+14, Wh. d28) verglichen. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Effektivität, wobei in der Kombinationsgruppe Ansprechrate (RR: 4% vs. 14%) und Gesamtüberleben OS (4,8 vs. 6,7 Mon. p=0,49), 1- Jahresüberleben 17.8% vs. 20%; einen günstigeren Trend zeigten, bei allerdings auch höherer Toxizität. Die Autoren sahen keinen Vorteil der Kombinationstherapie bei Pat. im PS 2 und wiesen auf die höhere Toxizität mit mehr Neutropenie und Thrombopenie unter der Kombination hin. (Evidenzlevel: 2b)
- Lilienbaum 2008 PS 2 [803]: Eine Phase II Studie an 103 unselektionierten Patienten im ECOG 2 verglich Erlotinib mit 4 Zyklen Carbo AUC6 / Paclitaxel 200 mg/m²: Hier war die Kombinationschemotherapie signifikant überlegen: Das PFS betrug 1,9 vs. 3,5 Monate, das OS 6,5 vs. 9,7 Monate , HR = 0.58 [803]. Ergebnis dieser PS2-Studie war, dass unselektionierte PS2-Patienten von der Chemotherapie mit Carbo/Pacli mehr als von einer EGFR-TKI-Therapie profitieren.[814]
- Goss 2009 [814]: verglich in einer rand. Phase II Studie 201 unselektionierte Patienten im ECOG 2 und 3, (hiervon 50% über 75 Jahre alt, 45% Adeno-CA) mit Gefitinib versus Placebo und sah bei den Chemotherapie-naiven Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand keinen signifikanten Vorteil im progressionsfreien Überleben, Gesamtüberleben oder Ansprechen. Bei 38% der Patienten konnte die EGFR-FISH-Testung erfolgen. In dieser Subgruppe der EGFR_FISH-positiven Tumore (n=32) war das PFS signifikant verlängert.
- ABOUND-PS2-Studie: In die ABOUND-PS2-Studie wurden ausschließlich chemotherapienaive Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC eingeschlossen, die einen ECOG 2 aufwiesen (n=40). Ziel dieser Phase-II-Studie ist es, Verträglichkeit und Wirksamkeit eines für dieses Patientenkollektiv modifizierten Regimen bestehend aus 4 Zyklen Nab-Paclitaxel (Tag 1 und 8, alle 3 Wochen) und Carboplatin (AUC 5, Tag 1 alle 3 Wochen) gefolgt von einer Nab-Paclitaxel Monotherapie (Tag 1 und 8, alle 3 Wochen) zu untersuchen. Vollpublizierte Daten zur Studie liegen bislang nicht vor (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02289456>)

C 1) Phase III-Studien im EGOG 2 Unselektioniert:

- Reynolds PS2 [815]: Eine Phase III-Studie an 170 PS-2-Patienten mit dem Vergleich Gem mit oder ohne Carbo ergab lediglich einen Trend zugunsten der Kombination, aber keinen signifikanten Überlebensvorteil für die Kombination (OS: 5.1 Mon. unter Gem vs. 6.7 Mon. unter Gem/Carbo (P = .24), 1-Jahresüberleben 31.3% vs. 21.2%;. Die Prognosemarker ERCC1 und RRM1 korrelierten zwar mit den Ansprechraten, aber nicht mit dem Überleben.
- Langer (2008) [816] verglich an 400 ECOG 2-Patienten mit NSCLC Carboplatin AUC6 mit Paclitaxel alle 3 Wochen, entweder als Standard-Paclitaxel (200 mg/m²) oder mit einem Paclitaxel-Konjugat (Paclitaxel Poliglumex) und fand keinen Unterschied in Ansprechen oder Überleben. Bemerkenswert war das

relativ günstige Überleben von 8 Monaten mit einem 1-Jahresüberleben von 31% in beiden Armen im ECOG 2.

- Zukin 2013 ECOG-2-Studie [817]: In der überwiegend in Brasilien durchgeführten randomisierten Phase III Studie bei Pat. im ECOG 2 zum Vergleich zwischen Pem und Carbo/Pem waren Ansprechen (10,3% vs. 23,8%) und PFS (2,8 vs. 5,8 Monate) unter Kombination signifikant besser. Auch das Gesamtüberleben war unter der Kombination signifikant besser mit 9,3 gegenüber 5,3 Monaten und einem besseren 1-Jahresüberleben von 40,1% vs. 21,9%. Die therapie-assoziierte Letalität im Kombinationsarm betrug 3,9%, im Mono-Arm trat keine Grad 5 Toxizität auf. Fazit: Beim ECOG 2 ohne behandelbare Mutation sollten Patienten mit Therapiewunsch die Kombinations-Chemotherapie angeboten werden. Die Kombination Carbo/Pem ist der Pem-Monotherapie überlegen. (Evidenzlevel 1b)
- Lee, TOPICAL 2012 [818]: EGFR-TKI bei unselektionierten Patienten: In der TOPICAL-Phase III Studie aus UK an molekular unselek. Patienten (38% Adeno-CA, 39% PLECA) in schlechtem Allgemeinzustand EGOG (≥ 2) und/oder multiplen Komorbiditäten, die als nicht-Chemo-geeignet eingestuft wurden, waren 15% im ECOG 0-1, 55% im ECOG 2 und 29% im ECOG 3. Eine EGFR-Testung erfolgte bei 58% der Patienten, 7% waren EGFR-mutiert. Der Vergleich von Erlotinib (ER) mit Placebo bei diesen überwiegend älteren Patienten (63% > 75 Jahre alt), ergab zwar einen signifikanten Vorteil im progressionsfreien Überleben (2,8 vs. 2,6 Monate), aber keinen Unterschied im Gesamtüberleben (OS): OS: 3.7 versus 3.6 Monate, (HR=0.94; p value=0.46). In der vordefinierten Subgruppe von Patienten mit Exanthem (Rash) nach 28 Tagen wurde ein signifikanter OS- und PFS-Vorteil beobachtet: (OS HR=0.76; p=0.0058, PFS: HR=0.66; p <0.001); medianes OS: 6,2 vs. 4,1 Monate; einen Hautausschlag entwickelten 178 von 302 Patienten (60%). (Topical Lee). Der Vorteil für Patienten mit Rash zeigte sich in allen prognostischen Subgruppen, wie z.B. beim ECOG 3 oder Älteren (über 75 Jahre). Die Pat. mit nachgewiesener EGFR-Mutation hatten unter Erlotinib den größten OS-Vorteil gegenüber BSC (OS 10,4 Mon. vs. 3,7 Mon. siehe Kapitel 8.6.5)). Alle Pat. EGFR-Mutation entwickelten den Hautausschlag.
- Morabito 2013 [819]: Die italienische Phase III CAPPA-2-Studie beim PS2 verglich Gem 1200 mg/m² mit Cis 60 mg/m² /Gem 1000mg/m². Die Studie wurde vorzeitig nach Einschluss von nur 57 Patienten beendet und zeigt einen klaren Überlebensvorteil für die Kombination mit einem sign. besseren OS von 3.0 Monaten (Mono) vs. 5.9 Mon. Unter der Kombination waren auch das PFS und das Ansprechen besser ohne wesentlich stärkere Toxizität. Die Autoren schlussfolgern, dass Cisplatin zusätzlich zu Gemcitabine das Überleben im PS 2 verbessert.

D) Metaanalyse

- Eine Metaanalyse von Mörth et al. 2014 [804], die die Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Mono- oder Kombinations-Erstlinientherapie beim fortgeschrittenen NSCLC im PS 2 untersuchte, kam unter Berücksichtigung von 11 Studien zu dem Ergebnis, dass die platinhaltige Kombinationstherapie einen signifikante Überlebensvorteil (HR 0,79) im Vergleich zur Monotherapie verspricht. (11 Studien, 1114 Patienten, Hazard ratio (HR), 0.79, 95% confidence interval (CI): 0.71-0.88). Der Überlebensvorteil zeigte sich nur unter platinhaltiger Therapie (HR: 0.71, 95% CI: 0.61-0.81), platinfreie Kombinationen zeigten keinen Überlebensvorteil (HR: 0.96, 95% CI: 0.80-1.15). Grade ≥ 3 Anämie OR: 3.12, 95% CI: 1.55-6.27), Thrombopenie und Neutropenie (OR: 7.91, 95% CI: 3.97-15.78) waren häufiger unter der Kombinationstherapie. Die Metaanalyse spricht für die platinhaltige Kombinationstherapie bei NSCLC-Patienten im PS2. Es wird unter Hinweis auf die Toxizität auf die Wichtigkeit der Aufklärung über ev. Toxizitäten und die Diskussion der Therapieziele mit dem Patienten hingewiesen.

Fazit

Die Studienergebnisse zum ECOG 2 zum Vergleich der Mono- mit der Kombinationstherapie sind widersprüchlich.

Zwei Phase-III Studien und die Metaanalyse zeigen einen Vorteil für platinbasierte Kombinationen (Carbo/Pem, Cis/Gem) gegenüber Monotherapien hinsichtlich des Überlebens bei allerdings gesteigerter Toxizität [804, 817, 819], sodass die höchste Evidenz für die Kombinationstherapie im ECOG 2 spricht.

Zwei Phase-II Studien (Langer, Lilienbaum) empfehlen die Kombinationstherapie mit Carbo/Pacli oder Cis/Gem, hingegen empfiehlt eine weitere Phase-II-Studie (Kosmidis) die Monotherapie Gem im Vergleich zu Carbo/Gem.

Auch die PS-2-Subgruppenanalysen sind widersprüchlich: So empfehlen Quioix (Carbo/weekly Pacli) und Lilienbaum (Carbo/Pacli) die Kombination, während Le Chevalier für PS 2-Patienten die Monotherapie mit VRB empfiehlt.

Platinbasierte Kombinationen sind bei adäquater Organfunktion auch für PS-2 Patienten anwendbar und tolerabel, erzielen aber im Vergleich zu PS 0-1 Patienten schlechtere Resultate [810, 812]. Bevorzugt eingesetzt werden Carbo / Pacli oder Carbo/Pem. Kandidaten für eine Monotherapie sind Gemcitabin, Vinorelbin, Carboplatin, Paclitaxel und Pemetrexed.

Vermutlich bedingen unterschiedliche Patientenselektionskriterien im ECOG 2 die zum Teil widersprüchlichen Studienergebnisse.

Zukünftig zu entwickeln wäre eine genauere Kategorisierung anhand von Kriterien, wie z.B. Alter, Nieren- und Herzfunktion, und anderen Komorbiditäten zur besseren Einschätzung des ECOG und zur Frage, ob sich ein Patient vermutlich für eine cis- oder carboplatinhaltige Chemo, eine Monotherapie oder lediglich best supportive care eignen wird. Zum Teil bereits eingesetzt wird z.B. der Charlson-Komorbiditäts-Index (CCI) [674])

8.6.2.4. Stellenwert von Erhaltungstherapien

8.74.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad 0	Patienten mit nicht-plattenepithelialeem Lungenkarzinom im Stadium IV in gutem Allgemeinzustand kann bei Ansprechen auf die und guter Verträglichkeit der Chemotherapie nach Abschluss von 4 Zyklen einer Erstlinientherapie eine Erhaltungstherapie (switch maintenance) mit Pemetrexed angeboten werden.	
Level of Evidence 1b	Literatur: [820]	
	Konsensstärke: 93%	

8.75.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad B	Bei Patienten mit nicht-plattenepithelialeem Lungenkarzinom im Stadium IV in gutem Allgemeinzustand sollte bei Ansprechen auf die Cis/Pem-Chemotherapie und guter Verträglichkeit der Chemotherapie nach Abschluss von 4 Zyklen einer Erstlinientherapie eine Erhaltungstherapie (continuation maintenance) mit Pemetrexed angeboten werden.	
Level of Evidence 1b	Literatur: [805, 821-824]	
	Konsensstärke: 88%	

8.76.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad B	Patienten mit Plattenepithelkarzinom, sollte nach Erstlinienchemotherapie keine Erhaltungstherapie angeboten werden. Ausgenommen von dieser Empfehlung sind Patienten, die Necitumumab in der Erstlinientherapie erhalten haben.	
Level of Evidence 4	Literatur: [771]	
	Konsensstärke: 100%	

Hintergrund

Das Konzept einer Erhaltungstherapie wurde in mehreren randomisierten Studien bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand (PS 0 und I) getestet. Hier wurden zur Verlängerung des Effektes einer Erstlinientherapie entweder eine Fortführung der Therapie mit einer Substanz der Erstlinientherapie (continuation maintenance) oder ein Wechsel der Substanz nach 4 Zyklen einer platinhaltigen Erstlinientherapie (switch maintenance)

untersucht. Hintergrund dieser Therapiestrategie ist das Ziel Chemotherapie-Resistenz zu vermindern, den Tumor mittels einer verlängerten Exposition gegenüber einer wirksamen Substanz zu kontrollieren sowie antiangiogene Effekte und eine Veränderung der Antitumorimmunität möglicherweise zu nutzen.

Die Studie von Fidias et al. setzte einen Meilenstein in der Entwicklung der Erhaltungstherapie. 566 Patienten wurden in dieser Phase-III-Studie untersucht [771]. Nach 4 Zyklen Carboplatin und Gemcitabin erfolgte eine Switch Maintenance (d.h. die sofortige Gabe von von Docetaxel) vs. einer Standard-Zweitlinientherapie mit Docetaxel bei Progress. Es zeigte sich eine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens von 2,7 auf 5,7 Monate ($p=0,001$) jedoch konnte kein Überlebensvorteil nachgewiesen werden (12,3 vs. 9,7 Monate ($p=0,0853$)). Die Studie war jedoch auch nicht gepowert, um einen Überlebensvorteil nachzuweisen. Nur 31% der Patienten konnten eine Zweitlinientherapie mit Docetaxel erhalten, was für einen Vorteil der Substanz bei frühem Einsatz spricht

Eine Therapie mit Paclitaxel, Gemcitabin oder Vinorelbin konnte keinen Überlebensvorteil in der Erhaltungstherapie nachweisen wobei ein signifikanter Vorteil für Gemcitabin im PFS in der IFCT-GFPC 0502-Studie nachgewiesen wurde [825-831]. Hier wurde eine Continuation-Maintenance mit Gemcitabin mit einer Switch Maintenance mit Erlotinib und Best Supportive Care verglichen wurden. Das Mediane PFS für Gemcitabine vs. Erlotinib vs. Best supportive Care war 3,8 Monate ($p < 0.001$, HR = 0.56, 95%CI: 0.44-0.72) vs. 2,9 Monate ($p = 0.003$, HR = 0.69, 95% CI: 0.54-0.88) vs 1,9 Monate. Das medianes OS betrug für Gemcitabine vs Erlotinib vs Best Supportive Care 12.1 Monate vs. 11.4 Monate vs. 10.8 Monate. Patienten mit Plattenepithelkarzinom zeigten ebenfalls ein Ansprechen auf die Therapie ohne signifikanten Überlebensvorteil.

Pemetrexed zeigte in zwei randomisierten Phase-III-Studien eine Verbesserung des Überlebens (OS) und des progressionsfreien Überlebens (PFS) in der Erhaltungstherapie. In der ersten Studie (JMEN) wurde nach 4 Zyklen einer Kombinationschemotherapie und bei ausbleibendem Progress in einen Pemetrexed oder Placebo Arm randomisiert (switch maintenance). Pemetrexed verbesserte das PFS (4,3 gegen 2,6 Monate, HR 0.50 (95% CI 0,42-0,61); $p<0,0001$) und das Gesamtüberleben (13,4 gegen 10,6 Monate, HR 0,79 (95% CI 0,65-0,95); $p=0,012$). In einer geplanten Subgruppenanalyse zeigte sich kein Vorteil für Patienten mit Plattenepithelkarzinom ($n= 128$) jedoch bei Nicht-Plattenepithelkarzinomen ein 5-monatiger Überlebensvorteil mit Pemetrexed (15,5 Monate vs 10,3 Monate; HR, 0,70; 95% CI 0,56-0,88; $P= 0,002$). Im Kontrollarm lag der Anteil der Patienten, die bei Progress mit Pemetrexed behandelt wurden, unter 20%. Somit lässt die Studie formal keine vergleichende Aussage über einen Maintenance-Einsatz von Pemetrexed vs. einem frühen Einsatz im Rezidiv zu.

In der zweiten Studie (PARAMOUNT) wurde Pemetrexed nach 4 Zyklen mit Cisplatin und Pemetrexed als Monotherapie (continuation maintenance) fortgeführt im Vergleich zu einem Placebo-Arm [805, 821, 823, 824]. Hier zeigte sich eine Verbesserung des PFS (4,1 vs. 2,8 Monate, HR 0,62 (95% CI 0,49-0,79); $p<0,0001$) und des Gesamtüberleben (13,9 versus 11,0 Monate, HR 0,78 (95% CI 0,64-0,96); $p=0,0195$). Allerdings erhielten weniger Patienten eine Zweitlinientherapie mit Pemetrexed-Arm bzw. eine Zweitlinienchemotherapie als im Therapiearm. Die Chemotherapie-assoziierten Grad 3,4 Nebenwirkungen betrugen im Pemetrexed /Placebo Arm: 9%/<1%, $p<0,0001$. Nicht-hämatologische NW der Grade 3-5 waren im Pemetrexed-Arm höher als im Placebo-Arm: 9 vs. 4%, $p=0,080$). Die häufigste Therapie-assoziierte NW Grad 3-4 im Pemetrexed-Arm war Anämie (4%), Granulozytopenie (4%) und Fatigue (4%), im Placebo

Arm (<1%), (0%), (<1%). Die Lebensqualität war mit der Pemetrexed-Erhaltungstherapie nicht negativ beeinflusst

Eine weitere Studie prüfte das Prinzip einer Switch Maintenance mit Erlotinib vs. einer Continuous Maintenance mit Gemcitabin nach einer Induktionstherapie mit Gemcitabin und Cisplatin [832]. Primärer Endpunkt war das PFS, sekundärer Endpunkt das OS. Im dritten Arm wurde keine Erhaltungstherapie appliziert. Alle Patienten erhielten bei Progress eine Therapie mit Pemetrexed. Der primäre Endpunkt PFS war signifikant mit Gemcitabine (Median, 3,8 v 1,9 Monate, HR 0,56, $p < 0.001$) und mit Erlotinib (Median, 2,9 vs 1,9 Monaten HR, 0,69, $P = .003$) gegenüber Beobachtung verbessert. Das Überleben war nicht-signifikant verbessert.

Der Tyrosinkinase-Inhibitor Erlotinib wurde in der SATURN-Studie in der Erhaltungstherapie untersucht [833]. Nach 4 Zyklen einer Platindoublette wurde Erlotinib gegen Placebo randomisiert. Das PFS verbesserte sich (12,3 vs. 11,1 Wochen, HR 0,79 (95% CI 0,51–0,82); $p < 0,0001$) und das Gesamtüberleben bei Patienten die kein Progress entsprechend RECIST nach der Erstlinientherapie hatten (11,9 vs. 9,6 Monate, HR 0,72 (95% CI 0,59–0,89); $p = 0,0019$). Nicht jedoch bei Patienten die eine partielle Remission oder besser erreichten (HR 0,94; 95% CI, 0,74–1,20; $p = 0,618$; medianes Gesamtüberleben 12,5 bzw. 12,0 Monate). Dies führte zunächst zur Zulassung von Erlotinib als Switch Maintenance bei Patienten mit stabiler Erkrankung nach Induktionstherapie.

In einer retrospektiven, explorativen Auswertung der Saturn Studie zeigte sich bei Patienten mit einer EGFR Mutation ein deutlich besserer Effekt im PFS (HR 0,1, $p < 0.01$; Erlotinib vs Placebo) als bei den Patienten mit einem EGFR-Wildtyp (HR 0.78; $p = 0.019$). Allerdings stand nicht bei allen Patienten Material für eine molekulare Analyse zur Verfügung [834].

In der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studie IUNO wird das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Erhaltungstherapie mit Erlotinib nach vier Zyklen einer platinbasierten First-Line-Standardchemotherapie bei Patienten mit nicht mutiertem NSCLC im Vergleich zu Erlotinib bei Progress nicht mehr positiv bewertet (HR = 1.02; 95% CI: 0.85, 1.22; $p = 0.8183$)⁷. Die Zulassung der First-Line-Erhaltungstherapie wurde deshalb beschränkt auf Patienten mit unverändertem Krankheitszustand nach Erstlinien-Chemotherapie, deren Tumoren eine aktivierende EGFR-Mutation aufweisen.

Faktoren, die somit für einen Erfolg der Erhaltungstherapie sprechen sind Grad des Ansprechens auf die Erstlinienchemotherapie, Performance Status, Histologie und molekulare Marker. Erheblicher Diskussionsbedarf besteht weiterhin bezüglich der Studienendpunkte, der Anzahl der Patienten, die eine Zweitlinientherapie erhielten, der Lebensqualität, dem Stellenwert einer Therapiepause sowie den Kosten der Therapie.

⁷ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01328951>

8.6.2.5. Verlaufskontrollen

8.77.	Konsensbasierte Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad EK	Bei Patienten unter einer laufenden Therapie sollten auch regelmäßige bildgebende Kontrollen erfolgen (z.B. alle 6-8 Wochen), wenn dies zu einer Änderung des Behandlungskonzeptes führen kann.	
	Konsensstärke: 79 %	

Hintergrund

Die Therapieoptionen beim NSCLC sind derzeit in einem Umbruch, neue zusätzliche Therapieverfahren wie molekular stratifizierte Therapie, Immuntherapie, Therapie mit Antikörpern stehen zur Verfügung. Diese Medikamente haben trotz oft verbesserter Wirksamkeit auch Nebenwirkungen und sind oftmals exorbitant teuer. Aus diesen Gründen ist es sinnvoll, nur zu therapieren, solange der Therapieerfolg anhält und somit diesen regelmäßig zu überprüfen.

In Studien werden in der Regel alle 2 Zyklen, d.h. alle 6 bis 8 Wochen bildgebende Untersuchungen durchgeführt, so dass eine Frequenz von 6 bis 8 Wochen unter einer aktiven Therapie als Standard angesehen werden kann. Prospektiv randomisierte Studien betreffs der Frequenz der bildgebenden Diagnostik unter Therapie liegen nicht vor.

Die Frage, mit welcher Frequenz klinisch und bildgebende Kontrollen nach einer durchgeführten Therapie vor potentieller Aufnahme der nachfolgenden Therapie durchzuführen sind, ist ebenfalls nicht in Studien geprüft worden. In der ersten Erhaltungstherapie-Studie von Fidias et al. [771] konnte gezeigt werden, dass Patienten, die im Kontrollarm (Zweitlinientherapie bei Progress) waren, nur zu 61% diese auch erhielten, d.h. 40 % der Patienten konnten keine Therapie erhalten. In dieser Studie wurden die Patienten nur alle 3 Monate klinisch und bildgebend kontrolliert. Die Rate an Zweitlinientherapien stieg mit einer bildgebenden Frequenz von 6 Wochen in den nachfolgenden Erhaltungstherapie-Studien an (z. B. [833]). Daher wird empfohlen, auch in einer Therapiepause regelmäßige, möglichst alle 6 bis 8 Wochen bildgebende Kontrollen durchzuführen.

Eine adäquate bildgebende Diagnostik zur Überprüfung der Therapie sollte ein höherwertiges Verfahren (CT, MRT) darstellen, das zumindest Thorax und Abdomen, sowie alle Regionen, die bekanntermaßen Tumor-befallen sind oder die symptomatisch sind. In Zulassungsstudien werden in der Regel auch bei der Erstdiagnose das Becken mit erfasst, um hier Metastasen auszuschließen. Formell liegen aber keine Daten über den Nutzen eines Becken-CT's vor.

8.6.3. Zweitlinientherapie bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom und ohne Mutationsnachweis

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 0-1 aufgenommen. Die Therapiemöglichkeiten sind differenzierter geworden, so dass eine Darstellung histologie-bezogen vorgenommen wird.

8.78.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad A	Patienten mit Plattenepithelkarzinom in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0,1) mit einer Erkrankungsprogression nach primärer Kombinations-Chemotherapie soll eine Zweitlinientherapie bis zum Progress oder Auftreten von Toxizitäten angeboten werden.	
Level of Evidence 1b	Literatur: [835-841]	
	Konsensstärke: 96 %	

8.79.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad A	Patienten mit Plattenepithelkarzinom in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0,1) und keinen Kontraindikationen gegen eine Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie soll ein PD1-Antikörper in der Zweitlinientherapie angeboten werden.	
Level of Evidence 1b	Literatur: [840]	
	Konsensstärke: 75 %	

8.80.	Konsensbasierte Empfehlung	2018
EK	Bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom mit ECOG 2 und keinen Kontraindikationen gegen eine Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie kann ein PD1-Antikörper in der Zweitlinientherapie angeboten werden.	
	Konsensstärke: 81 %	

8.81.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad 0	Patienten mit Plattenepithelkarzinom in gutem Allgemeinzustand (PS 0,1) und keinen Kontraindikationen gegen einen Angiogenese-Inhibitor kann eine Zweitlinientherapie mit Docetaxel und Ramucirumab angeboten werden.	
Level of Evidence 1b	Literatur: [841]	
	Konsensstärke: 83 %	

8.82.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad 0	Patienten mit Plattenepithelkarzinom in gutem Allgemeinzustand (PS 0,1) kann eine Zweitlinientherapie mit Afatinib angeboten werden.	
Level of Evidence 1b	Literatur: [839]	
	Konsensstärke: 85 %	

8.83.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad 0	Bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom, die als Zweitlinientherapie eine Immuncheckpoint-Inhibitortherapie erhalten haben und keine Kontraindikationen gegen eine Drittlinientherapie aufweisen, kann Docetaxel oder Docetaxel/Ramucirumab oder Afatinib angeboten werden.	
Level of Evidence 1b	Literatur: [840, 842]	
	Konsensstärke: 81 %	

8.84.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
EK	Bei der Verfügbarkeit von mehreren Therapieoptionen kann Patienten mit Plattenepithelkarzinom und gutem Allgemeinzustand nach Versagen einer Immuntherapie bei Progress die Durchführung einer Chemotherapie angeboten werden.	
	Konsensstärke: 86 %	

Hintergrund

Damit ein Tumor klinisch relevant werden kann, muss er Strategien entwickeln, mit deren Hilfe er dem Immunsystem, das Tumorzellen eigentlich als „fremd“ erkennen müssten, entgeht. Diese Mechanismen werden zunehmend verstanden. Es konnten Rezeptoren identifiziert werden, die auf Tumoren bzw. Effektorzellen exprimiert werden, die zu einem „Silencing“ des Immunsystems führen. Ein wesentlicher Rezeptor ist das CTLA4, das in der Therapie des malignen Melanoms mit Ipilimumab (CTLA4-Inhibitor) eine große Rolle spielt.

Die Rezeptoren, die beim Lungenkarzinom eine klinisch relevante Rolle spielen, sind PD-1 und PDL-1: Der Rezeptor PD1 wird typischerweise auf T-Zellen exprimiert, der dazugehörige Ligand auf dendritischen Zellen und Tumorzellen. Die Rezeptor-Ligand-Interaktion führt zu einer Inhibition der zytotoxischen Effektorfunktion von T-Lymphozyten.

Der erste Immuncheckpoint-Inhibitor, der für die Therapie des Lungenkarzinoms zugelassen worden ist, war der voll humanisierte anti-PD1 Antikörper Nivolumab. Dieser PD-1 Antikörper inhibiert die PD1-PDL1- Interaktion und aktiviert das Immunsystem gegen den Tumor.

In der Studie Checkmate 17 (Brahmer et al. 2015) wurde Nivolumab in der Zweitlinientherapie beim Plattenepithelkarzinom gegenüber der Standard-2nd line-Chemotherapie Docetaxel 75 mg/m² alle 3 Wochen in einer Phase-III-Studie geprüft. 272 Patienten mit Progress nach einer Erstlinien-Kombinationschemotherapie und PS 0, 1 wurden in die Studie eingeschlossen, der primäre Endpunkt war das Überleben. Das mediane Überleben betrug 9,2 Monate im Nivolumab-Arm versus 6,0 Monate im Docetaxel-Arm (HR 0.59, p<0.001). Das 1-Jahres Überleben betrug 42 % mit Nivolumab versus 24 % mit Docetaxel. Das Ansprechen stieg von 9 % (Docetaxel) auf 20 % (Nivolumab) (P= 0.008). Das mediane PFS war statistisch signifikant mit 3,5 vs. 2,8 Monate (Nivolumab vs. Docetaxel) (HR 0.62; p<0.001) verbessert. Die Expression von PDL-1, die in einer explorativen Analyse retrospektiv untersucht wurde, war weder prognostisch noch prädiktiv für den klinischen Verlauf. Die Verträglichkeit war mit Nivolumab deutlich besser als mit Chemotherapie, therapiebezogene Grad 3 Nebenwirkungen wurden bei 7 % vs. 55 % der Patienten beobachtet (Nivolumab vs. Docetaxel). Auch die Lebensqualitätsanalysen waren signifikant günstiger für Nivolumab als für Docetaxel. Nivolumab wurde im Juli 2015 in Deutschland für die Zweitlinientherapie des Plattenepithelkarzinoms unabhängig vom PDL1 Status zugelassen.

Formell liegen Daten zur Wirksamkeit von Nivolumab bei Plattenepithelkarzinomen PS 2-4 nicht vor, da diese in die Zulassungsstudien mit Kontrollarm Chemotherapie nicht eingeschlossen wurde. In Anbetracht des Toxizitätsprofils sollte jedoch auch bei Patienten in einem schlechteren Allgemeinzustand als PS 0 und 1 ohne Kontraindikationen gegen eine Immuntherapie eine Behandlung mit Nivolumab erwogen werden.

In der Revel-Studie wurde der anti-VEGFR 2 Antikörper Ramucirumab in einer Dosis von 10 mg/kg KG alle 3 Wochen in Kombination mit Docetaxel bei 1253 Patienten mit einem vorbehandelten NSCLC mit der Kombination Placebo/Docetaxel verglichen. Sowohl für die Überlebenszeit (Gewinn mediane Überlebenszeit 1.4 Monate, HR 0.86) wie auch für das PFS (Gewinn medianes PFS 1.5 Monate, HR 0.76) zeigte sich eine signifikante Verbesserung bei verstärkter Knochenmarkstoxizität und Fatigue [841]. In der Subgruppe der Patienten mit Plattenepithelkarzinom wurde das Überleben signifikant von 8,2 Monaten (Docetaxel) auf 9,5 Monate (Docetaxel und Ramucirumab) erhöht, die HR betrug 0,88 [841].

In einer weiteren Studie wurde bei Plattenepithelkarzinom eine Therapie mit Afatinib gegen Erlotinib, eine für die Zweitlinientherapie zugelassene Substanz bei Plattenepithelkarzinom geprüft [839]. In die Studie wurden 795 Patienten mit Plattenepithelkarzinom im ECOG PS 0,1 nach mindestens 4 Zyklen einer Kombinationschemotherapie eingeschlossen. Der primäre Endpunkt PFS war statistisch signifikant besser unter Afatinib im Vergleich zu Erlotinib (2,4 vs. 1,9 Monate, HR 0,82, $p = 0,0427$). Das Gesamtüberleben betrug 7,9 vs. 6,8 Monate (HR 0,81, $p = 0,0077$). Die Ansprechrate war in beiden Armen identisch (6 % vs. 3 %, $p = 0,0551$). Das Nebenwirkungsprofil war in beiden Armen ähnlich mit unterschiedlichen Schwerpunkten (Afatinib Grad 3 Diarrhoe 10 % vs. 2 % bei Erlotinib, Grad 3 Stomatitis 4 % vs. 0 %). Akneiformes Exanthem war bei Erlotinib häufiger mit 10 % vs. 6 % bei Afatinib. Afatinib ist für die Zweitlinientherapie des Plattenepithelkarzinoms seit 2016 zugelassen.

In Anbetracht der Studienlage besteht eine Empfehlung, bei Patienten, die keine Kontraindikationen gegen eine Immuncheckpoint-Therapie haben, bei Progress nach einer Erstlinienkombinationschemotherapie eine Behandlung mit Nivolumab einzuleiten. Diese Therapie hat im direkten Vergleich zu Docetaxel einen Vorteil für alle klinisch relevanten Endpunkte gezeigt. Die anderen in der Zweitlinientherapie zugelassenen Substanzen und Substanzkombinationen (Docetaxel Ramucirumab, Docetaxel, Afatinib) stehen ebenfalls zur Verfügung, und können nach einer Immuntherapie eingesetzt werden. Obwohl hierzu keine formellen Studiendaten vorliegen, wird diese Empfehlung aufgrund unterschiedlicher Toxizitätsprofile von Immuntherapie und Chemotherapie sowie der Tatsache, dass Patienten in den Immuncheckpoint-Inhibitorstudien eine nachfolgende Chemotherapie erhalten haben, ausgesprochen (40% in der Keynote10 Studie [842], 36% in der Checkmate 17 Studie [840]).

8.6.4. Zweitlinientherapie bei Patienten mit nicht-Plattenepithelkarzinom ohne Mutationsnachweis

8.85.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad B	Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom ohne Treibermutation und bei nachgewiesener PDL1-Positivität sollte in der Zweitlinientherapie eine Therapie mit einem PD1-Inhibitor angeboten werden.	
Level of Evidence 1b	Literatur: [842, 843]	
	Konsensstärke: 96 %	

8.86.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad A	Bei Patienten (ECOG 0-1) mit Nicht-Plattenepithelkarzinom und PDL1-Negativität soll eine 2. Linientherapie angeboten werden. Therapieoption sind:	
	<ul style="list-style-type: none"> - Docetaxel-Nintedanib, - Docetaxel-Ramucirumab, - Pemetrexed, - Docetaxel, - Erlotinib - Nivolumab. 	
Level of Evidence 1b	Literatur: [835-838, 841-845]	
	Konsensstärke: 88 %	

8.87.	Konsensbasierte Empfehlung	2018
EK	Bei Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom und PDL-1-Negativität sollten in die Entscheidung der Positionierung der Therapie in die Zweit- oder Drittlinie klinische Faktoren wie Rezidivzeitpunkt, Raucherstatus, Tumordynamik, Mutationsstatus, Komorbiditäten, und die Verträglichkeit der Erstlinientherapie einbezogen werden.	
	Konsensstärke: 100%	

8.88.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad B	Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom, die als Zweitlinientherapie eine Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie erhalten haben und keine Kontraindikationen gegen eine Drittlinientherapie aufweisen, sollte eine weitere Therapielinie angeboten werden. Therapieoptionen sind: <ul style="list-style-type: none"> - Docetaxel - Pemetrexed - Docetaxel mit Ramucirumab/Nintedanib - Erlotinib. 	
Level of Evidence 1b	Literatur: [835-838, 841, 844, 845]	
	Konsensstärke: 96 %	

8.89.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad 0	Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom mit ECOG 2 und keinen Kontraindikationen gegen eine Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie kann ein PD1 Antikörper in der Zweitlinientherapie angeboten werden.	
Level of Evidence 1b	Literatur: [842, 843]	
	Konsensstärke: 93 %	

Hintergrund

Die Checkmate 57 [843] überprüfte die Effektivität einer Zweitlinientherapie mit Nivolumab bei Nicht-Plattenepithelkarzinomen gegenüber der Standard-Chemotherapie Docetaxel. 592 Patienten wurden randomisiert zwischen Nivolumab 3 mg / kg KG alle 2 Wochen und einer Chemotherapie mit Docetaxel 75 mg/m². Der primäre Endpunkt war das Gesamtüberleben. Dieses war mit Nivolumab gegenüber der Chemotherapie signifikant verlängert (12,2 Monaten vs. 9,4 Monate, die HR betrug 0,73, p = 0.002). Das 1-Jahres-Überleben war 51 % vs. 39 % (Nivolumab vs. Docetaxel). Die Ansprechrate war mit Nivolumab gegenüber Docetaxel signifikant erhöht, von 12 % auf 19 % (p=0,02). Obwohl das mediane PFS mit 2,3 vs. 4,2 Monaten zuungunsten von Nivolumab war, war die Rate an Progressions-freiem Überleben nach einem Jahr höher im Nivolumab-Arm als im Docetaxel -Arm (19 % vs. 8 %). Der Effekt von Nivolumab war abhängig von der PDL-1 Expression, die in einer retrospektiven Analyse explorativ ermittelt wurde. Bei Patienten mit einer Expression unter 1 %, oder unter 5 % oder unter 10 % war ein Vorteil für das Überleben nicht nachzuweisen, aber auch kein Nachteil. Hingegen war bei Patienten mit PDL1 Expression über 1 %, 5 % oder 10 % ein signifikanter und mit dem Ausmass der Expression zunehmender Überlebensvorteil gegenüber Docetaxel zu sehen.

Eine Analyse der Subgruppen $<1\%$, $\geq 1\%$, $\geq 1-10\%$, $>10-50\%$ und über 50% PDL1 Expression ergab für ORR (die OR) folgende Werte: 0,59; 3,22*; 1,51; 1,24; 9,92*. Nur die Werte $\geq 1\%$ und über 50% waren statistisch signifikant. Für dieselben Subgruppen wurden folgende Werte (HR) betreffs des OS ermittelt: 0,9; 0,59*; 1,33; 0,61; 0,32*. Nur für die Gruppe $\geq 1\%$ und für die Gruppe über 50% waren die Daten statistisch signifikant.

Offensichtlich sind immuntherapeutische Ansätze mit Checkpoint-Inhibitoren (anti-PD1) vor allem bei Nachweis einer PD-L1 - Expression erfolgversprechend.

Die Rate an behandlungsassoziierten Nebenwirkungen war zugunsten von Nivolumab gegenüber Docetaxel von 54% auf 10% erniedrigt [843]. Explorative Analysen konnten zeigen, dass Patienten mit einer aktivierenden EGFR-Mutation und Patienten, die nie oder nur leicht-geraucht hatten, keinen Vorteil mit Nivolumab gegenüber einer Chemotherapie haben. Nivolumab ist bei nicht-plattenepithelialen NSCLC unabhängig vom PDL1-Status zugelassen.

In der Behandlung von vorbehandelten Patienten mit einem fortgeschrittenen nicht-plattenepithelialen NSCLC konnte in zwei randomisierten Phase-III-Studien eine verbesserte Wirksamkeit einer Kombination eines Angiogenese-Inhibitors mit einer Chemotherapie gegenüber einer alleinigen Chemotherapie nachgewiesen werden [841, 845].

Nintedanib wurde in der LUME-Lung-1-Studie in Kombination mit Docetaxel bei 1314 Patienten mit einem vorbehandelten NSCLC mit der Kombination Placebo/Docetaxel verglichen. Die Nintedanib-Dosis betrug 200 mg zweimal täglich an den Tagen 2 bis 21 eines 3-wöchentlichen Behandlungszyklus mit Docetaxel.

In dieser Studie war das PFS zugunsten der Kombination mit Nintedanib signifikant verbessert (medianes PFS $+0.7$ Monate, HR 0.79, in der Population der Patienten mit einem Adenokarzinom: median $4,2$ vs. $2,8$ Monate, HR 0,84) [845].

Bei vergleichbarer Überlebenszeit in der ITT fand sich eine signifikante Verlängerung der Überlebenszeit bei Patienten mit einem Adenokarzinom (Mediane Überlebenszeit: 12.6 versus $10,3$ Monate, HR 0.83). Zusätzlich zeigte sich in einer präspezifizierten Analyse der Überlebenszeit von Patienten mit einem Adenokarzinom, die innerhalb von 9 Monaten nach Beginn der Erstlinientherapie einen Progress hatten, eine zusätzliche Verlängerung der Überlebenszeit für die Kombination Docetaxel/Nintedanib im Vergleich zu Docetaxel (Mediane Überlebenszeit: 10.9 versus 7.9 Monate, HR 0.75) [845]. In einer weiteren explorativen Analyse für primär progrediente Patienten betrug die HR für das Überleben $0,62$ (Mediane Überlebenszeit: 9.8 versus 6.3 Monate). Unter der Kombination wurden gehäuft gastrointestinale Nebenwirkungen und ein transientser Anstieg der Leberenzyme beobachtet.

In der Revel-Studie wurde der anti-VEGFR 2 Antikörper Ramucirumab in einer Dosis von 10 mg/kg KG alle 3 Wochen in Kombination mit Docetaxel bei 1253 Patienten mit einem vorbehandelten NSCLC mit der Kombination Placebo/Docetaxel verglichen. Sowohl für die Überlebenszeit (Mediane Überlebenszeit: 10.5 versus 9.1 Monate, HR 0.86) wie auch für das PFS (Gewinn medianes PFS 1.5 Monate, HR 0.76) zeigte sich eine signifikante Verbesserung bei verstärkter Knochenmarkstoxizität, Mukositis und Fatigue. In der Subgruppenanalyse der nicht-Plattenepithelkarzinome betrug das Überleben $11,1$ Monate vs. $9,7$ Monate, HR 0,83) [841].

Aufgrund der Datenlage sollte der Einsatz von Nivolumab in der Zweitlinientherapie differenziert erfolgen. Hier sollten klinische Faktoren wie der Mutationsstatus

(insbesondere EGFR-Mutations-Status), Raucherstatus und der PDL1-Status einfließen. Zusätzliche Entscheidungskriterien sollten die Verträglichkeit der Erstlinientherapie, Komorbiditäten und der Rezidivzeitpunkt sein. Dies vor dem Hintergrund, dass in der Checkmate-57-Studie der Kontrollarm nicht die Standardtherapie mit Docetaxel und Nintedanib oder Ramucirumab, sondern Docetaxel Monotherapie war.

Der zweite in der Zweitlinientherapie des NSCLC geprüfte Immun-Checkpoint-Inhibitor ist der nicht voll humanisierte anti-PD1 Antikörper Pembrolizumab. In einer Phase-I/II-Studie wurde eine Ansprechrate von 45,2 % bei einer >50 % igen Expression von PDL1 gezeigt [846]. Diese Daten wurden in einer Phase-III-Studie gegen den Kontrollarm Docetaxel überprüft [842]. In diese Studie wurden nur PDL1 positive Patienten eingeschlossen, das Ergebnis der zentralen Testung musste abgewartet werden, dies führte zu einer Rekrutierung von etwa 60 % der gescreenten Patienten. 1034 Patienten wurden eingeschlossen, 345 erhielten Pembrolizumab 2 mg/kg, 346 Pembrolizumab 10 mg/kg, und 343 Docetaxel 75 mg/m². Das mediane OS betrug 10,4 Monate mit Pembrolizumab 2 mg/kg, 12,7 Monate mit Pembrolizumab 10 mg/kg, und 8,5 Monate mit Docetaxel. Die Unterschiede zwischen Pembrolizumab und Docetaxel waren jeweils signifikant (HR 0,71, 2 mg /kg KG, p=0,0008, HR 0,61, p<0,0001). Das mediane PFS betrug 3,9 Monate mit Pembrolizumab 2 mg/kg, 4,0 Monate mit Pembrolizumab 10 mg/kg, und 4,0 Monate mit Docetaxel, diese Unterschiede erreichten nicht das in der Studie präspezifizierte Signifikanzniveau von p<0,001. Bei Patienten mit einer PDL1 Expression von mehr als 50 % war das mediane OS signifikant durch Pembrolizumab verlängert, 14,9 (2 mg) (HR 0,54, p= 0,0002) bzw. 17,3 (HR 0,5, p<0,0001) vs. 8,2 Monate (Docetaxel). Grad 3–5 behandlungsassoziierte Nebenwirkungen waren insgesamt seltener mit Pembrolizumab als mit Docetaxel (13 % bei 2 mg/kg, 16 % bei 10 mg/kg, und 35 % bei Docetaxel. Lediglich immunvermittelte Nebenwirkungen traten unter Pembrolizumab deutlich häufiger auf als unter Docetaxel (21,5 vs. 9,1 %)⁸.

Auswertungen der randomisierten Keynote-024-Studie zur Lebensqualität zeigten ebenfalls Vorteile von Pembrolizumab gegenüber Docetaxel [847].

Der dritte Immuncheckpoint-Inhibitor, für den Phase-III-Daten vorliegen, ist der anti-PDL-1-Antikörper Atezolizumab. Dieser wurde in der OAK-Studie in der Zweitlinientherapie bei Patienten mit metastasiertem NSCLC aller Histologien und unabhängig von der PDL-1-Expression gegen den Zweitlinienstandard Docetaxel überprüft. Im Gegensatz zu den Studien mit Nivolumab und Pembrolizumab wurde sowohl die Expression von PDL-1 auf Tumorzellen, aber auch auf Immunzellen untersucht und die Patienten in drei Strata eingeteilt, solche mit hoher Expression (TC3/IC3), mittlere Expression (TC1-2/IC1-2) und fehlende Expression (TC0/IC0). Von 2050 gescreenten Patienten wurden 1225 Patienten in die Studie eingeschlossen und zwischen Docetaxel 75 mg/m² alle 3 Wochen i.v. oder Atezolizumab 1200 mg flat dose i.v. alle 3 Wochen randomisiert. Das statistische Design wurde im Laufe der Studie geändert, die Anzahl der rekrutierten Patienten von 850 auf 1225 erhöht. Der primäre Endpunkt war die Überlebenszeit in der ITT Population (850 Patienten) und in der TC1/2/3 oder IC 1/2/3 Population. Das mediane Überleben wurde in der ITT Population mit 13,8 Monate (95% CI 11,8-15,7) für Atezolizumab gegenüber 9,6 Monate (CI 8,6-11,2) für Docetaxel mit einer HR von 0,73 (95% CI 0,62-0,87), p= 0,0003 und mit einem medianen OS von 15,7 (95% CI 12,6-18,0) für Atezolizumab gegenüber 10,3 (95% CI 8,8-12,0) für Docetaxel (HR 0,74 [95% CI 0,53-0,93, p=0,0102) in der TC1/2/3 oder IC 1/2/3 verbessert. Damit waren die koprimary Endpunkte erreicht. In der Chemotherapiegruppe erhielten 17 % der Patienten nachfolgend eine Immuntherapie, in der Regel Nivolumab, in der

⁸ Siehe Dossierbewertung des IQWiG: <http://iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/anzneimittelbewertung/2016/a16-55-pembrolizumab-nicht-kleinzelliges-lungenkarzinom-nutzenbewertung-gemaess-35a-sgb-v.7624.html>

Atezolizumabgruppe nur 4 %. In der Atezolizumabgruppe erhielten 41 % nachfolgend eine Chemotherapie, im Chemotherapiearm waren es 31 %. Das PFS war mit einer HR von 0,95 (95 % CI 0,82–1,10) mit 2,8 (95 % CI 2,6–3,0) mit Atezolizumab und 4,0 Monate mit Docetaxel (95 % CI 3,3–4,2). Das mediane Überleben war in allen bezogen auf die PD-L1-Expression definierten Subgruppen verbessert, inklusive der Patienten ohne PD-L1 Expression (HR 0,75). Die deutlichste Verbesserung des medianen Überlebens bezog sich auf die 16% der Patienten mit einer TC3 oder IC3 mit einer HR von 0,41. Die einzige Gruppe, die nicht profitierte mit einer HR von 1,24 waren Patienten mit einer EGFR Mutation. Grad 3 und 4 Nebenwirkungen traten bei 37 % der Patienten im Atezolizumab Arm und in 54 % der Patienten im Docetaxel Arm auf. Schwere immunvermittelte Nebenwirkungen (CTCAE-Grad \geq 3) traten allerdings deutlich häufiger unter Atezolizumab auf (6,2% vs. 1 %)°

Analysen zur Lebensqualität sind bisher nicht publiziert.

8.6.5. Systemtherapie bei Patienten mit aktivierender Mutation des EGF-Rezeptors (ECOG 0-4)

Im Deutschland werden etwa bei 10% der Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom aktivierende EGFR Mutationen festgestellt. Die größten untersuchten Gruppen für den europäischen Bereich sind die französischen Daten von Barlesi et al. [795], die REASON Studie [848]. sowie die Daten des Netzwerks Genomische Medizin [849].

Die genetischen Alterationen sind mit dem Raucherstatus assoziiert, allerdings würde die alleinige Testung von Patienten, die nie oder nur leicht (unter 10 Packyears und mehr als 15 Jahre Raucherstopp) geraucht haben, dazu führen, dass 1/3 der Mutationen nicht detektiert würden [848]. Daher wird empfohlen, Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom unabhängig vom Raucherstatus auf EGFR Rezeptor-Mutationen zu testen. Patienten mit Plattenepithelkarzinom, die nie- oder nur leicht geraucht haben, sollen ebenfalls auf diese genetischen Alterationen getestet werden. Die Testung auf EGFR Mutationen muss vor Beginn der Erstlinientherapie erfolgen.

Für Empfehlungen zur molekularpathologischen Testung siehe Kapitel 6.6.10.

8.6.5.1. Erstlinientherapie

8.90.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad A	Bei Vorliegen einer aktivierenden EGFR Mutation soll bei Patienten mit ECOG 0-2 in der Erstlinientherapie ein EGFR-TKI angeboten werden.	
Level of Evidence 1a	Literatur: [850-862]	
	Konsensstärke: 100 %	

° Siehe Dossierbewertung des IQWiG: <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/anzwettbewerb/2017/a17-50-atezolizumab-nicht-kleinzelliges-lungenkarzinom-nutzenbewertung-gemaess-35a-sgb-v.7956.html>

8.91.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad B	Aufgrund der Überlebensdaten sollte bei Exon 19 deletierten Tumoren Afatinib angeboten werden.	
Level of Evidence 1b	Literatur: [859]	
	Konsensstärke: 88 %	

8.92.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
EK	Bei Vorliegen einer aktivierenden EGFR Mutation sollte bei Patienten mit ECOG 3-4 in der Erstlinientherapie ein EGFR-TKI angeboten werden.	
	Konsensstärke: 96 %	

8.93.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad B	Bei Patienten mit seltenen EGF-R Tumormutationen der Gruppe 1 sollten TKI angeboten werden. Die Datenlage spricht für den bevorzugten Einsatz von Afatinib.	
Level of Evidence 1b	Literatur: [861]	
	Konsensstärke: 89 %	

8.94.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad A	Bei Patienten mit seltenen EGF-R Tumormutationen der Gruppen 2 sollen T790M spezifische Substanzen angeboten werden.	
Level of Evidence 1b	Literatur: [863]	
	Konsensstärke: 89 %	

8.95.	Konsensbasierte Empfehlung	2018
EK	Patienten mit seltenen EGF-R Tumormutationen der Gruppe 3 sollten - bis zur Verfügbarkeit von spezifischen Substanzen - wie EGFR-Wildtyp-Patienten behandelt werden.	
Konsensstärke: 92 %		

Hintergrund

Phase III Studie: IPASS [852, 864]:

Patientenselektion: In einer prospektiv randomisierten Phase III Studie von Mok et al. [852, 864]) wurde eine klinische und histologische Präselektion der Patienten durchgeführt. In die Studie wurden 1217 südostasiatische Patienten mit fortgeschrittenem Adenokarzinom, die nie geraucht hatten (Nie-Raucher = <100 Zigaretten lebenslang) oder die nur leicht geraucht hatten (Ex-Light-Smoker = unter 10 Packyears und Nikotinabstinenz ≥ 15 Jahre) eingeschlossen. Der Anteil von Frauen bzw. Nie-Rauchern betrug 79% bzw. 94%. Methodik zum Nachweis der EGFR-Mutation: Bei 36% der eingeschlossenen Patienten wurde der EGFR Mutationsstatus erfolgreich mittels einer PCR-clamp/ARMS Technologie untersucht. Die Untersuchung erfasste ausschließlich aktivierenden Mutationen in Exon 19 und Exon 21. Therapiearme: Die Patienten wurden randomisiert zwischen einer Kombinationstherapie mit Paclitaxel 200 mg/m² und Carboplatin AUC 6 (bis zu 6 Zyklen) und einer Monotherapie mit Gefitinib 250 mg/die p.o. bis zur Progression der Erkrankung.

Primärer Endpunkt: Der primäre Endpunkt war PFS, das durch die Prüfarzte und nicht unabhängig erhoben wurde. In der EGFR Mutations-positiven Gruppe war der PFS unter Gefitinib signifikant verlängert im Vergleich zu Paclitaxel und Carboplatin, die Hazard-Ratio betrug 0,48 mit einem Signifikanzniveau von $p < 0,0001$.

Sekundäre Endpunkte: Ansprechen: In der Gruppe mit aktivierenden EGF-R-Mutationen betrug die objektive Ansprechrates (ORR) unter Gefitinib 71%, unter Paclitaxel und Carboplatin 47% ($p < 0,0001$), wohingegen die ORR unter Gefitinib bei den EGFR-Wildtyp (WT) Patienten 1% betrug.

Gesamtüberleben: Das Gesamtüberleben war in beiden Armen vergleichbar (HR 0,90, $p = 0,109$). In der EGFR-mutierten Gruppe war das Gesamtüberleben identisch zwischen den beiden Armen mit einer HR von 1,0 ($p = 0,99$). In der EGFR-WT Gruppe war das Gesamtüberleben numerisch mit Chemotherapie günstiger (HR 1,18), dieser Unterschied war aber nicht statistisch signifikant ($p = 0,309$).

Die Lebensqualität wurde mit dem FACT-L Fragebogen und dem TOI gemessen. Mit beiden Messinstrumenten war die Lebensqualität signifikant besser für Gefitinib als für die Chemotherapie (OR 1,34 bzw. 1,78).

Symptomkontrolle: Ebenso wurde die Symptomlinderung mittels des LCS Scores ermittelt, hier zeigte sich für die Gruppe der mutierten Patienten eine deutliche Verbesserung der Symptome gemessen durch den LCS-Fragebogen (OR 2.7, $p = 0,0003$)

FIRST Signal: Phase III [853]

Patientenselektion: 309 Patienten mit Adenokarzinom, die nie geraucht hatten, wurden in die Studie eingeschlossen. Methodik zum Nachweis der EGFR-Mutation: EGFR Exon 19-21 Mutationen wurden per Sanger-Sequenzierreaktion aus Tumor-DNA bestimmt. Die geringe Rate an detektierten Mutationen wird von den Autoren auf die hohe Rate zytologischer Tumorproben zurückgeführt. Therapiearme: Die Patienten wurden zwischen einer Kombinationstherapie mit Gemcitabine 1250 mg/m² d1 und 8 und Cisplatin 80 mg/m² d1, Wh d 22 für bis zu 9 Zyklen und einer Monotherapie mit Gefitinib 250 mg/die p.o. bis zur Progression der Erkrankung randomisiert.

Primärer Endpunkt: Das Gesamtüberleben war der primäre Endpunkt, dieses war identisch in den beiden Therapiearmen mit einer HR von 0.932, p=0,604.

Sekundäre Endpunkte: Das mediane PFS betrug 5,8 Monate im Gefitinib-Arm und 6.4 Monate im Chemotherapie-Arm, der Unterschied war nicht statistisch signifikant (HR 1,198, p=0,138).

Die objektive Ansprechrage betrug für Gefitinib 55,4% und 46% für Chemotherapie (p=0,101). 45,3%.

Die Lebensqualität gemessen durch QLQ-C30 Fragebogen mit einer hohen Rücklaufquote war statistisch signifikant günstiger für Gefitinib bei den Parametern „körperliches Befinden“, und „Rollenfunktion“ sowie „soziale Funktion“. Die Symptomkontrolle war ebenfalls günstiger für Gefitinib.

In einer Subgruppenanalyse wurden die Ergebnisse mit dem EGFR-Mutationsstatus korreliert. EGFR-Mutationsergebnisse lagen nur bei 52 Patienten im Gefitinib-Arm und 43 Patienten im Chemotherapie-Arm vor (31% aller Patienten). Für die EGFR-mutierten Patienten (26 im Gefitinib-Arm, 16 im Chemotherapie-Arm) ergaben sich numerische Unterschiede im PFS (8,0 vs. 6,3 Monate, HR 0,544, p=0,086). In der EGFR-WT Gruppe war das PFS günstiger für die Chemotherapie im Vergleich mit Gefitinib (HR 1,419, p=0,226).

Die ORR betrug in der EGFR-MT 84,6% für Gefitinib vs. 37,5% für Chemotherapie (p=0,002). Für die EGFR WT Patienten betrug die ORR 51,9% für Chemotherapie und 25,9% für Gefitinib (p=0,51). Hinsichtlich des primären Endpunktes Überleben ergaben sich keine Unterschiede zwischen den Subgruppen.

In zwei japanischen Studien wurden Patienten aufgrund nachgewiesener aktivierender EGFR Exon 19 und 21 Mutationen (PNA-LNA PCR clamp Methode) eingeschlossen:

NEJ002 Studie von Maemondo et al. [855]

Therapiearme: In dieser Studie wurden Patienten zwischen einer Therapie mit Gefitinib oder Paclitaxel/Carboplatin randomisiert. Von den 198 Patienten waren 126 (64%) Frauen, 122 (62%) Nicht-Raucher, 184 (93%) Adenokarzinome, 3 (1,5%) Adenosquämöse Karzinome, 5 (2,5%) Plattenepithelkarzinome, 5 (2,5%) andere, 1 (0,5%) Großzellige Karzinome.

Primärer Endpunkt: Die Ansprechrage und das PFS waren signifikant verbessert im Gefitinib-Arm vs. dem Chemotherapiearm (73,7% vs. 30,7%, p<0,001 und 10,8 vs. 5,4 Monate, HR 0,3, p<0,001).

Sekundäre Endpunkte: Die Überlebensrate war numerisch im Gefitinib-Arm günstiger als im Chemotherapie-Arm mit 30,5 vs. 23,6 Monaten ($p=0,31$). Die Post-Study Behandlung war Gefitinib bei 94,6% der Patienten, die als Erstlinientherapie Paclitaxel und Carboplatin erhielten. Im Gefitinib-Arm erhielten 88,5% der progredienten Patienten Paclitaxel und Carboplatin oder Carboplatin und Gemcitabine.

Die Nebenwirkungsrate Grade >3 waren signifikant höher im Chemotherapie-Arm als im Gefitinib-Arm (71,7% vs. 41,2%, $p<0,001$).

Lebensqualität/Symptomkontrolle: Daten zur Symptomkontrolle oder Lebensqualität in der Studie wurden nicht berichtet.

WJTOG3405 Mitsudomi [856] et al., Lancet Oncology 2010

Patientenselektion: In einer zweiten Japanischen Studie wurden 172 Pat, 86 Pat. pro Arm, mit aktivierender EGFR Mutationen eingeschlossen.

Methodik zum Nachweis von EGFR-Mutationen: aktivierende Exon 19 und 21 Mutationen wurden mit unterschiedlichen Methoden wie RFLP-Analyse, Cycleave Methode, Sanger Sequencing und peptide nucleic acid-locked nucleic acid PCR clamp20 bzw. PCR invader21 nachgewiesen.

Therapiearme: Patienten erhielten Gefitinib 250 mg/die p.o. oder Docetaxel 60 mg/m² d1 und Cisplatin 80 mg/m² d1 Wh d 22.

Primärer Endpunkt: In der Gefitinib Gruppe wurde ein PFS von 9,2 Monaten, in der Chemotherapiegruppe von 6,3 Monaten erreicht, die HR betrug 0,49., $p<0,0001$).

Sekundäre Endpunkte: Die Ansprechrate war signifikant höher im Gefitinib-Arm im Vergleich zum Chemotherapie-Arm (62,1% vs. 32,2%, $p<0,0001$). Das Überleben war noch unreif und nicht unterschiedlich in beiden Armen. Die Nebenwirkungsrate war im Chemotherapie-Arm höher als im Gefitinib-Arm.

Lebensqualität/Symptomkontrolle: Daten zur Symptomkontrolle oder zur Lebensqualität liegen nicht vor.

EURTAC, Rosell et al., Lancet Oncology 2012 [865]

Patientenselektion : Die EURTAC Studie ist die einzige prospektiv randomisierte Studie, die ausschließlich kaukasische Patienten untersuchte. In der Studie wurden 174 Patienten mit einer nachgewiesenen aktivierenden EGFR Mutation der Exons 19 oder 21 eingeschlossen, diese mussten mit 2 molekularbiologischen Methoden (Sanger-Sequenzierung und Fragment-Längen-Polymorphismus für Exon 19 Deletionen/Insertionen und TaqMan Ansatz für Exon 21 Mutationen) nachgewiesen sein.

Therapiearme: Die Patienten wurden 1:1 randomisiert in den experimentellen Arm Erlotinib 150 mg/die p.o. oder einen Chemotherapie-Arm, der Gemcitabine 1250 mg/m² d1+8 + Cisplatin 75 mg/m² oder Gemcitabine 1000 mg/m² d1+8 + Carboplatin AUC 6,0 oder Docetaxel 75 mg/m² d1 + Cisplatin 75 mg/m² oder Docetaxel 75 mg/m² d1+ Carboplatin AUC 6,0 vorsah.

Primärer Endpunkt: Primärer Endpunkt der Studie war PFS. Im Rahmen einer geplanten Interims-Analyse wurde die Rekrutierung gestoppt, da der Endpunkt PFS statistisch signifikant unterschiedlich war: Erlotinib-Arm 9,7 Monate vs. Chemotherapie-Arm 5,2 Monate (HR 0,37, $p<0,0001$).

Sekundäre Endpunkte: Die Ansprechrate der Intention to treat Population betrug 58% vs 15% im Erlotinib vs. Chemotherapie-Arm. 66 der 87 Patienten (76%) im Chemotherapie-Arm erhielten Erlotinib beim Progress. Keine Unterschiede wurden im Gesamtüberleben gesehen, dieses betrug im Erlotinib-Arm 19,3 Monate, im Chemotherapie-Arm 19,5 Monate. Das Toxizitätsprofil war zugunsten von Erlotinib deutlich geringer ausgeprägt, 13% der Patienten im Erlotinib-Arm und 23% im Chemotherapie-Arm beendeten die Therapie wegen Nebenwirkungen.

Lebensqualität/Symptomkontrolle: Belastbare Untersuchungen zur Lebensqualität liegen wegen einer geringen Rücklaufquote nicht vor.

OPTIMAL [860]

Patientenselektion: In der Optimal-Studie wurden 165 chinesische Patienten (Adenokarzinome 88%) und einer aktivierenden EGFR Mutation der Exone 19 und 21 und einem ECOG PS 0-2 aufgenommen.

Methodik zum Nachweis von EGFR-Mutationen: Unterschiedliche Methoden kamen zum Einsatz, sowohl klassische Sanger Sequenzierung, wie auch ein TayMan Ansatz zur Detektion von Exon 21 Mutationen und RFLP Analyse zur Detektion von Exon 19 Längenunterschieden.

Therapiearme: Die Patienten erhielten im experimentellen Arm Erlotinib 150 mg/die p.o. (83 Patienten), im Standardarm (82 Patienten) Gemcitabine 1000 mg/m² d1 + 8 und Carboplatin AUC 5,0 d1.

Primärer Endpunkt: Das PFS war mit 4,6 vs. 13,1 Monate und einer Hazard Ratio von 0,16 statistisch signifikant verbessert, allerdings war keine zentrale Überprüfung des PFS in der Studie vorgesehen.

Sekundäre Endpunkte: Die Ansprechrate betrug 36% vs. 83%, die disease control rate 82 vs. 96% (Standard-Arm vs. experimenteller Arm).

Die hämatologische und nicht-hämatologische Toxizität waren signifikant günstiger für die experimentelle Therapie. Bei einer cross-over-rate von 78 % im Chemotherapie-Arm und 61% im Erlotinib-Arm war das Überleben nicht statistisch signifikant unterschiedlich, das mediane Überleben im experimentellen Arm betrug 22,6%, im Standardarm 28,8%.

Lebensqualität/Symptomkontrolle: Lebensqualitätsanalysen wurden bisher nicht berichtet.

LUX LUNG 3 [857, 859]

Patientenselektion: In der LUX-Lung 3 wurden 1269 Patienten (ECOG 0,1) mit einem metastasierten (wet IIIB oder IV nach UICC 6) Adenokarzinom auf den Nachweis von aktivierenden Mutationen der Exone 18-21 gecheckt und 345 Patienten eingeschlossen und randomisiert.

Methodik zum Nachweis der EGFR-Mutation: Tumormaterial wurde auf das Vorliegen einer aktivierenden EGFR Mutation der Exone 18 bis 21 mit einer ARMS-Technologie (Therascreen) getestet. Bei 452 Patienten wurde eine Mutation nachgewiesen, 107 Patienten waren Screen Failures. Eine separate Auswertung der „common mutations“ (Exon 19 Deletionen und Exon 21 L858R) war vorgesehen.

Therapiearme: 230 Patienten wurden für die Therapie mit Afatinib randomisiert, 115 Patienten erhielten eine Chemotherapie mit Pemetrexed 500 mg/m² und Cisplatin 75 mg/m² d1, Wh d 22. 26% der Patienten waren Kaukasier, 72 % Ostasiaten, 2% anderer genetischer Herkunft.

Primärer Endpunkt: Das Progressionsfreie Überleben im experimentellen Arm betrug 11,1 Monate, im Standardarm 6,9 Monate. Bezogen auf die Patienten mit einer typischen aktivierenden Mutation (sog. common mutations) in den Exons 19 und 21 betrug das PFS 13,6 Monate im experimentellen und 6,9 Monate im Standardarm. Diese Unterschiede waren hoch statistisch signifikant unterschiedlich.

Sekundäre Endpunkte: Die Symptomkontrolle (Husten, Luftnot, Schmerzen) sowie die Lebensqualitätsanalysen waren bis auf emotional und social functioning statistisch signifikant besser im experimentellen Arm. Die Ansprechrate betrug 56 vs. 23%.

Überlebensdaten: Die Überlebensdaten wurden separat für die common mutations, d.h. Exon 19 und Exon 21 ausgewertet. Für die Exon 19 Deletionen konnte gegenüber der Chemotherapie mit Cisplatin und Pemetrexed ein Vorteil im medianen Überleben von 12,2 Monaten (33,3 vs. 21,1 Monate, HR 0,54, p=0,0015) gezeigt werden. Für die Exon 21 L858R konnte kein Überlebensvorteil gezeigt werden (Afatinib 27,6 vs. Pemetrexed 40,3 Monate, HR 1,3, p=0,29. Signifikante Unterschiede im „post study treatment“ zwischen den beiden Therapieramen lagen nicht vor (76 vs. 86% für Exon 19 Afatinib vs. Chemotherapiearm, 81 vs 83% für Exon 21 Afatinib vs. Chemotherapiearm) [857, 859].

In der Lux Lung 3 Studie konnten erstmalig auch Kaukasier und Asiaten betreffs der Endpunkte in einer Studie verglichen werden. Hier konnte hinsichtlich des Überlebens keine Unterschiede zwischen Ethnizitäten erhoben werden.

Lux Lung 6 [866]:

Patientenselektion: In der LUX-Lung 6 wurden 910 Patienten (ECOG 0,1) mit einem metastasierten (wet IIIB oder IV nach UICC 6) Adenokarzinom auf den Nachweis von aktivierenden Mutationen der Exone 18-21 gescreent und 364 wurden eingeschlossen und randomisiert. Die Studie wurden ausschließlich in Südostasien (China, Thailand, Südkorea) durchgeführt.

Methodik zum Nachweis der EGFR-Mutation: Tumormaterial wurde auf das Vorliegen einer aktivierenden EGFR Mutation der Exone 18 bis 21 mit einer ARMS-Technologie (Therascreen EGFR 29) getestet. Die Patienten wurden gemäß common mutations oder uncommon mutations stratifiziert.

Therapiearme: 242 Patienten wurden für die Therapie mit Afatinib randomisiert, 122 Patienten erhielten eine Chemotherapie mit Gemcitabine 1000 mg/m² d1, 8 und Cisplatin 75 mg/m² d1 Whd. d 22.

Primärer Endpunkt: Das Progressionsfreie Überleben im experimentellen Arm betrug 11,1 Monate, im Standardarm 5,6 Monate (HR 0,28, p < 0,0001). Bezogen auf die Patienten mit einer typischen aktivierenden Mutation (sog. common mutations) in den Exons 19 und 21 betrug die HR 0,25. Diese Unterschiede waren hoch statistisch signifikant unterschiedlich.

Sekundäre Endpunkte: Die Symptomkontrolle (Husten, Luftnot, Schmerzen) sowie die Lebensqualitätsanalysen waren besser im experimentellen Arm.

Die Ansprechrate betrug 74,4 vs. 31,1%.

Überlebensdaten: Die Überlebensdaten wurden separat für die common mutations, d.h. Exon 19 und Exon 21 ausgewertet. Für die Exon 19 Deletionen konnte gegenüber der Chemotherapie mit Cisplatin und Gemcitabine ein Vorteil im medianen Überleben von 13,0 Monaten (31,4 vs. 18,4 Monate, HR 0,64, $p=0,0023$) gezeigt werden. Für die Exon 21 L858R konnte kein Überlebensvorteil gezeigt werden (Afatinib 19,6 vs. Pemetrexed 24,3 Monate, HR 1,22, $p=0,34$). Signifikante Unterschiede im „post study treatment“ zwischen den beiden Therapieramen lagen nicht vor (72 vs. 63% für Exon 19 Afatinib vs. Chemotherapiearm, 52 vs 67% für Exon 21 Afatinib vs. Chemotherapiearm) [859, 866].

Metaanalysen:

Zwei Metaanalysen für die Phase III Studien EGFR TKI vs. Chemotherapie liegen vor. In der ersten Metaanalyse von Lee et al. JCO 2015 wurden 1649 Patienten hinsichtlich des Endpunktes PFS bezogen auf Afatinib, Erlotinib und Gefitinib gegenüber Chemotherapie überprüft. Hier konnte für den Endpunkt PFS ein statistisch signifikanter Vorteil für die Gesamtpopulation (HR 0,37, CI 0,32 bis 0,42) erhoben werden. Die HR war 0,24 (CI 0,2 bis 0,29) für Patienten mit Exon 19 Deletionen und nur 0,48, CI 0,39 bis 0,58) für Patienten mit Exon 21 Deletionen. Frauen hatten eine HR von 0,33 (CI 0,28 bis 0,38) vs. Männer HR 0,45, CI 0,36 bis 0,55). PS, Alter, Ethnie, Histologie hatten keinen Einfluss auf das PFS. In einer zweiten Metaanalyse, in der individuelle Patientendaten eingegangen sind, konnten Erlotinib und Gefitinib keinen Überlebensvorteil bei Exon 19 deletierten Patienten zeigen [867].

Phase IIB Studie Head to Head Vergleich TKI: Lux Lung 7 [862, 868].

In einer Phase IIB wurden Daten zum Head-to Head Vergleich von Gefitinib gegen Afatinib bei 319 Patienten mit einer Del 19 oder einer Exon 21 L8585R geprüft. 319 Patienten wurden randomisiert, Afatinib erhielten 160, Gefitinib 159. Der primäre Endpunkt PFS war statistisch signifikant zugunsten von Afatinib verbessert (HR = 0,73; $p = 0.0165$), die Ansprechrate betrug 70% vs 56%, $p = 0.0083$) bei allen Mutationen, 73 vs. 66% bei Exon 19 Deletionen und 66 vs. 42% bei Exon 21 L858R Mutationen. Hinsichtlich des Gesamtüberlebens zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Therapiearmen [868]. Die Rate an Therapieabbrüchen aufgrund von Toxizität lag in beiden Armen bei 6.3%.

Uncommon mutations [861]

Systematische Daten zu den Uncommon mutations liegen nicht vor. Der einzige größere publizierte Datenpool liegt für Afatinib vor. Hier wurden die uncommon mutations in 3 Gruppen eingeteilt. In der ersten Gruppe (Gruppe 1) ($n=38$) waren Deletionen und Mutationen der Exons 18-21 (außer den bekannten common mutations und außer der T790M) inbegriffen [861]. Diese Gruppe wies unter Afatinib ORR (77,1%) -, PFS (10,7 Monate)- und OS (19,4 Monate)-Daten ähnlich wie bei „common mutations“ auf. In der zweiten Gruppe (Gruppe 2) ($n=14$) waren T790M Exon 20 Mutationen. Diese Mutation stellt eine Resistenzmutation für Erst- und Zweit-Generations-TKI dar. Entsprechend sind ORR (14,3%), PFS (2,9 Monate) und OS (14,9 Monate) unter Afatinib schlechter als für „common mutations“. Diese Gruppe sollte deshalb mit T790M spezifischen Substanzen behandelt werden.

Die dritte Gruppe (Gruppe 3) besteht aus Exon 20 Insertionen ($n=23$). Hier sind die Erst- und Zweit-Generations-TKI unwirksam und sollten nicht eingesetzt werden. Die

Daten für ORR (8,7%), PFS (2,7 Monate) und OS 9,2 Monate) sind im Vergleich zu den Daten von „common mutations“ schlechter. Diese Patienten sollten wie EGFR-WT Patienten behandelt werden. Spezifische Substanzen, die auch bei EGFR Exon 20 ins zu einer wirksamen Inaktivierung des mutierten EGFR führen, werden derzeit in Studien überprüft [861].

Für Patienten ECOG 3 und 4 liegen keine Daten vor. Diese Patienten sind keine Kandidaten für eine Chemotherapie. In Anbetracht der guten Verträglichkeit der TKI Therapie sollte daher gerade auch bei diesen Patienten eine Testung auf eine EGFR Mutation durchgeführt werden und bei Nachweis einer aktivierenden EGFR Mutation eine TKI Therapie angeboten werden.

8.96.	Evidenzbasiertes Statement	2018
Level of Evidence 2	Eine Erstlinientherapie mit Erlotinib und Bevacizumab bei EGFR-mutierten Patienten wurde in einer kleinen japanischen Studie untersucht. Aktuell kann nicht beurteilt werden, ob diese Kombinationstherapie für ein größeres Patientenkollektiv z.B. auch bei Kaukasiern in Frage kommt.	
	Literatur: [869]	
	Konsensstärke:89 %	

Hintergrund zu Statement 8.96.

In einer rein japanischen Phase-II-Studie wurde die Effektivität einer Erstlinientherapie mit Bevacizumab und Erlotinib vs. Erlotinib geprüft [869]. In der Studie waren etwa 1/3 der Patienten aktive Raucher, eine Patientengruppe, die bei Kaukasiern die reine Ausnahme darstellen. Der primäre Endpunkt war PFS. Das mediane PFS betrug 16,0 Monate vs. 9,7 Monate im Kombinationsarm vs. Erlotinib-Arm (HR 0,54, log-rank test $p=0,0015$) Die Toxizität war im Kombinationsarm deutlich gegenüber dem Erlotinib-Arm erhöht, wie Bluthochdruck (60 vs. 10 %), Proteinurie (8 vs. 0 %), Blutungen (72 vs. 29 %), Fatigue (13 vs. 4 %)[869].

(Im Kombinationsarm war die Verträglichkeit schlechter mit folgenden schweren Nebenwirkungen (\geq CTC Grad 3): Bluthochdruck (60% vs 8% im Kontrollarm), Hautausschlag (25% vs 19%), Proteinurie (8% vs 0%), Blutungsereignissen (3% vs 0%). Die Häufigkeit der SAEs war in beiden Armen vergleichbar (24% vs 25% im Kontrollarm) [869].

Die Ansprechrate war mit 69 % vs. 63 % nicht verbessert, wobei sich allerdings ein Unterschied in der Tumorkontrollrate fand (99% vs. 88%, $p 0.018$). Für die Überlebenszeit zeigte sich in einer vorläufigen Analyse mit einem hohen Anteil an zensierten Patienten kein Unterschied. Lebensqualitätsanalysen liegen nicht vor. Der Vorteil von Bevacizumab bzgl. PFS war in der Gruppe der Raucher mit einer HR von 0,35 (95 % CI 0,17–0,74) besonders ausgeprägt, bei den Nicht-Rauchern war die HR nicht signifikant (HR 0,64, 95% CI (0,40–1,03). Der Wirkmechanismus der Kombination ist nicht durch eine erhöhte Ansprechrate erklärt, über die nach Versagen auftretenden Resistenzmechanismen (s. u.) ist nichts bekannt. Die Kombination wurde 2016 durch die EMA zugelassen. Ein Einsatz sollte wegen der unsicheren Datenlage, der fraglichen Übertragbarkeit der Daten auf kaukasische Patienten betreffs insbesondere Toxizität, des fehlenden Überlebensvorteils sowie der fehlenden Lebensqualitätsanalysen sehr wohl gegen die Standardtherapie einer TKI Monotherapie abgewogen werden.

8.6.5.2. Resistenzmechanismen und Zweitlinientherapie bei EGFR mutierten Patienten

Patienten mit einer aktivierenden EGFR Mutation entwickeln zu einem hohen Prozentsatz detektierbare Resistenzmechanismen. Der häufigste ist die akquirierte EGFR-TKI-Resistenz durch eine EGFR-T790M-Mutation. Diese führt zu einer alterierten ATP-Bindungstasche, die die Bindung von ATP erlaubt, aber die Erst- und Zweitgenerations-TKI (Afatinib, Erlotinib, Gefitinib) aus der Bindungstasche verdrängt. Weitere, aber seltenere, Resistenzmechanismen sind c-MET Amplifikation c-erbB2 Amplifikation, und BRAF V600E Mutation.

Die Rebiopsie sollte an einer progredienten und ggf. für den Patienten relevanten Manifestation erfolgen. Der Zeitpunkt der Rebiopsie sollte eher klinisch als nach Recist-Kriterien festgelegt werden, da eine Therapie mit dem Erst- oder Zweit-Generations-TKI „beyond progression“ Standard ist. Der Zeitpunkt der Rebiopsie ist aber auch abhängig vom Setting (Zeitintervall der Planung der Rebiopsie) und der Lokalisation der progredienten Metastasierung (Eingriffsart für die Rebiopsie). Die molekulare Fragestellung der Rebiopsie sollte eindeutig bei der Einsendung angegeben werden, um eine gewebeschonende Analyse zu gewährleisten und eine umfassende Analyse potentieller Resistenzmechanismen zu erlauben.

Zusätzlich zu der Gewebebiopsie ist eine Liquid Biopsy (zellfreie, zirkulierende TumordNA) durchzuführen, um eine umfassende Diagnostik zu gewährleisten (siehe Kapitel 6.6.10 Untersuchungen auf molekulare Zielstrukturen).

Empfehlungen zu Biopsie und Rebiopsie bei einer akquirierten EGFR-TKI-Resistenz (siehe Kapitel 6.6.10)

Empfehlungsgrad A	Bei akquirierter EGFR-TKI-Resistenz soll eine Gewebebiopsie zur Bestimmung von Resistenzmechanismen durchgeführt werden.
A	Bei akquirierter EGFR-TKI-Resistenz und negativer Biopsie in Bezug auf T790m soll zusätzlich eine Liquid Biopsy zur Bestimmung von Resistenzmechanismen durchgeführt werden.
A	Bei akquirierter EGFR-TKI-Resistenz und wenn eine Gewebe-Rebiopsie nicht zur Verfügung steht, soll eine Liquid Biopsy zur Bestimmung von Resistenzmechanismen durchgeführt werden.

8.97.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad A	Bei Nachweis einer erworbenen EGFR-TKI-Resistenz durch Akquisition einer EGFR-T790M-Mutation soll eine T790M spezifische Substanz angeboten werden.	
Level of Evidence 1b	Literatur: [863, 870]	
	Konsensstärke: 100 %	

8.98.	Konsensbasierte Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad EK	Bei fehlendem Nachweis einer erworbenen EGFR-T790M-Mutation und fehlendem Nachweis von weiteren therapierbaren genetischen Alterationen sollte analog zur Erstlinientherapie - Wildtyp vorgegangen werden.	
	Konsensstärke: 96 %	

8.99.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
EK	Bei Resistenzmechanismen, die potentiell therapierbar sind, sollten Patienten in Studien eingeschlossen werden. Falls dies nicht möglich ist, sollte der Einsatz von potentiell wirksamen Substanzen unabhängig vom Zulassungstatus erwogen werden.	
	Konsensstärke: 100 %	

Hintergrund

Für Patienten mit einer aktivierenden Mutation und einer T790M Resistenzmutation ist eine Reihe von T790M spezifischen Substanzen in klinischer Erprobung.

Osimertinib (AZD 9291) ist die erste T790M spezifische Substanz, die durch die EMA aufgrund von Phase I/II Daten zugelassen ist.

AZD 9291 wurde in einer expandierten Phase I und II Studie an 253 Patienten geprüft, 31 Patienten wurden in einer Dosis-Eskalationsteil der Studie behandelt, 222 im Expansionsteil der Studie. In der T790M positiven Gruppe erreichten 61% (78/121 Patienten in der Phase I/II Studie) bzw. 64% (68/107 in der Expansionskohorte) eine CR oder PR, in der T790M negativen Gruppe nur 21% (13/61 Patienten). Das präliminäre PFS in der T790M + Gruppe betrug 9.6 Monate, das PFS in der T790M negativen Gruppe 2,8 Monate [863]. Das Nebenwirkungsspektrum war mit Grad 3-5 Diarrhoe, Ausschlag, Übelkeit und Inappetenz \leq 2% ausgesprochen moderat, Therapieabbrüche wurden bei 6% der Patienten in der therapeutischen Dosis von 1x 80 mg beobachtet. Diese Daten führten zu einer Zulassung durch die EMA auch ohne Phase-III-Daten.

Im Februar 2017 wurde die Ergebnisse einer unverblindeten Phase-III-Studie (AURA3, [NCT02151981](#)) veröffentlicht, in der die Phase-II-Daten bestätigt wurden [870]. Es wurden 419 Patienten mit T790M-positivem NSCLC mit Progress nach EGFR-TKI-Therapie entweder mit Osimertinib (80 mg/Tag) oder mit Permetrexed +Caboplatin/Cisplatin behandelt. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 8,3 Monaten zeigte sich in der Osimertinib-Gruppe ein statistisch signifikant längeres PFS (primärer Endpunkt, 10,1 Monate vs. 4,4 Monate, HR: 0,30 [95 %KI 0,23-0,4]). Zum Zeitpunkt der Datenerhebung wurde bei 50% der Patienten unter Osimertinib und bei 79 % in der Kontrollgruppe ein Progress festgestellt. Signifikante Unterschiede zeigten sich auch bzgl. ORR (OR 5.39, 95 KI 3,47 – 8,48) und bzgl. Lebensqualitätsparametern. Die Vorteile von Osimertinib zeigten sich in allen untersuchten Subgruppen (Alter \geq 65 Jahre, Geschlecht, Asiatisch vs. nicht Asiatisch, Raucher/Nichtraucher, ZNS-Metastasierung, Exon 19 deletion vs.L858R). Nebenwirkungen (nach NCI CTCAE 4.0) traten unter Osimertinib bei 98 % und unter platinhaltigen Chemotherapie + Pemetrexed bei 99 % auf, allerdings mit deutlich weniger schweren Nebenwirkungen unter Osimertinib (Grad 1: 33 % vs. 11 % , Grad 2: 42 % vs. 41 %, Grad 3: 23 % vs. 47 %). Zu den häufigsten Nebenwirkungen (alle Schweregrade/ \geq Grad 3) unter Osimertinib-Therapie gehörten auch in dieser Studie Diarrhoe (41 %/1 %), Ausschlag (34 %/1 %), Inappetenz (18 %/1 %), Übelkeit (16 %/ 1 %) und Fatigue (16 %/1 %). In der Osimertinib-Gruppe kam es zu weniger Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen (7 % vs. 10 %) aber auch zu mehr tödlich verlaufenden Nebenwirkungen (n=4 [2 x Lungenversagen, 1x Pneumonitis, 1x ischämischer Schlaganfall vs. 1 [hypovolämischer Schock]). Daten zum Gesamtüberleben (sekundärer Endpunkt) waren zur Zeit Datenauswertung nicht auswertbar.

8.6.6. Systemtherapie bei Patienten mit ALK-Translokation oder weiteren bekannten Treibermutationen (ECOG 0-4)

ALK-Fusionsgene finden sich in ca. 3-4% der NSCLC mit Adenokarzinom-Histologie. Eine Testung vor Beginn der Erstlinientherapie ist obligat (zu Methodik und Qualitätsanforderungen der Diagnostik siehe Kapitel 6.6.10 Untersuchungen auf molekulare Zielstrukturen).

8.6.6.1. Erstlinientherapie bei Chemotherapie-naiven Patienten

8.100.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad A	NSCLC-Patienten mit einer ALK-Translokation soll in der Erstlinientherapie ein ALK-Inhibitor angeboten werden.	
Level of Evidence 1b	Literatur: [849, 871]	
	Konsensstärke: 100 %	

Hintergrund

Crizotinib

Mit Crizotinib wird in der Erstlinienbehandlung ALK positiver NSCLC Patienten im Vergleich zu platinbasierter Standardtherapie ein signifikant besseres PFS, eine höhere ORR,

eine bessere Symptomreduktion und eine höhere Lebensqualität erreicht [871]. Ein Vorteil für das Gesamtüberleben konnte aufgrund des erlaubten Crossovers in der randomisierten Studie nicht gezeigt werden. Ein Überlebensgewinn durch Crizotinib bei ALK + NSCLC Patienten wird jedoch durch Registerdaten nahegelegt. So betrug in einer Kohorte des Netzwerks Genomische Medizin von 22 ALK+ Patienten das mediane Überleben mit Chemotherapie alleine (n=11) 11 Mon., bei Einsatz von Crizotinib (n=11) 23 Monate (HR 0.235 (95% CI 0.074-0.742, p=0.024) [849].

In der Profile-1014-Studie [871], einer Phase III Studie (n=343) in Patienten mit fortgeschrittenem nicht vorbehandeltem Nicht-Plattenepithelkarzinom der Lunge, wurde eine Behandlung mit Crizotinib-Monotherapie (2x250 mg täglich) mit Platinbasierter Chemotherapie (Cisplatin 75mg/m² oder Carboplatin AUC 5,6) in Kombination mit Pemetrexed 500mg/m² alle 3 Wochen, bis zu 6 Zyklen) verglichen. Crossover nach Chemotherapieversagen zu einer Crizotinib-Behandlung war erlaubt. Das mediane PFS (primärer Endpunkt) war für Crizotinib mit 10.9 Mon. vs. 7.0 Mon. signifikant überlegen (HR 0.45), die ORR ebenfalls mit 74% vs. 45% (p<0.001). Eine Verlängerung des Gesamtüberlebens konnte aufgrund der Crossover-Option nicht beobachtet werden (70% der Patienten im Chemotherapiearm wurden bei Progress mit Crizotinib behandelt). Crizotinib-spezifische Nebenwirkungen beinhalteten Sehstörungen, gastrointestinale Nebenwirkungen, Ödeme, Bauchschmerzen und asymptomatische Leberwerterhöhungen. Bis auf die Laborveränderungen waren schwere (CTC grade 3,4) symptomatische Nebenwirkungen alle im niedrigen einstelligen Prozentbereich (Häufigkeit Grad 3,4 NW: Erhöhte Transaminasen 14%, Sehprobleme 1%, Diarrhoe 2%, Ödeme 1%, Erbrechen 2%, Kopfschmerzen 1%). Ein Crizotinib-assoziiertes Todesfall in der gesamten Studie war durch eine Pneumonitis verursacht. Lebensqualitätsuntersuchungen ergaben einen hochsignifikanten Vorteil für Crizotinib. Lebensqualitätsanalysen wurden mit den QLQ-C30-, QLQ-LC13 und EQ-5D Scores gemessen. Die Verbesserung der LQ, ausgehend vom Therapiebeginn, war unter Crizotinib signifikant besser (p<0.001). Auch die Verbesserung physikalischer, sozialer und emotionaler Funktionsbereiche war, ausgehend vom Therapiebeginn, unter Crizotinib signifikant besser (p<0.001). Ein signifikanter Vorteil (p<0.001) wurde auch für die Symptomkontrolle (Dyspnoe, Husten, Atemnot, Schmerzen (QLQ-LC13)) gesehen [871].

Ceritinib

Mit Ceritinib wird in der Erstlinienbehandlung ALK positiver NSCLC Patienten im Vergleich zu einer platinbasierter Standardtherapie ein signifikant besseres PFS, eine höhere ORR, eine bessere Symptomreduktion und eine höhere Lebensqualität erreicht [872]. Ein Vorteil für das Gesamtüberleben konnte (vermutlich aufgrund des erlaubten Crossovers) in der randomisierten Studie nicht gezeigt werden.

In der ASCEND-4 Studie [872], einer Phase-III-Studie (n=376) bei Patienten mit fortgeschrittenem nicht vorbehandeltem Nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom, wurde eine Behandlung mit Ceritinib-Monotherapie (1x750 mg täglich) mit Platinbasierter Chemotherapie (Cisplatin 75mg/m² oder Carboplatin AUC 5,6) in Kombination mit Pemetrexed 500mg/m² alle 3 Wochen, bis zu 6 Zyklen) verglichen. Crossover nach Chemotherapieversagen zu einer Ceritinib-Behandlung war erlaubt. Das mediane PFS (primärer Endpunkt) war für Ceritinib mit 16.6 Mon. vs. 8.1 Mon. signifikant überlegen (HR 0.55). Die ORR war mit 72,5% vs. 26,7% ebenfalls deutlich überlegen. Eine Verlängerung des Gesamtüberlebens konnte nicht beobachtet werden (aufgrund eines erlaubten Crossovers wurden 72% der Patienten im Chemotherapiearm bei Progress mit Ceritinib oder einem anderen ALK-Inhibitor behandelt, daher war die Kontrollgruppe stark konterminiert). Ceritinib -spezifische Nebenwirkungen beinhalteten gastrointestinale Nebenwirkungen

und asymptomatische Leberwerterhöhungen. Bis auf die Laborveränderungen waren schwere (CTC grade 3,4) symptomatische Nebenwirkungen alle im einstelligen Prozentbereich (Häufigkeit Grad 3,4 NW: Erhöhte Transaminasen 17-31%, Diarrhoe 5%, Erbrechen 5%) Lebensqualitätsuntersuchungen ergaben einen signifikanten Vorteil für Ceritinib. Lebensqualitätsanalysen wurden mit den LCSS, QLQ-C30-, QLQ-LC13 und EQ-5D Scores durchgeführt. Die Verbesserung der LQ, ausgehend vom Therapiebeginn, war unter Ceritinib signifikant besser. Auch die Verbesserung physikalischer, sozialer und emotionaler Funktionsbereiche war, ausgehend vom Therapiebeginn, unter Ceritinib signifikant besser. Ein signifikanter Vorteil wurde auch für die Symptomkontrolle (Dyspnoe, Husten, Atemnot, Schmerzen (QLQ-LC13)) gesehen. Nur in den Bereichen die mit gastrointestinalen Beschwerden verknüpft waren, zeigte sich eine Verschlechterung für Ceritinib [872]. Die Ergebnisse der Lebensqualitätsanalysen unterliegen allerdings einem hohen Verzerrungsrisiko, da bereits nach dem 2. Zyklus der Chemotherapie nur noch wenige Responder für die Lebensqualitätsanalysen berücksichtigt werden konnten.

Gastrointestinale Nebenwirkungen einer Ceritinib Therapie lassen sich durch Einnahme einer verringerten Dosis von 450 mg zusammen mit einer leichten Mahlzeit reduzieren [873]. Die Bioverfügbarkeit von Ceritinib steigt durch die gleichzeitige Nahrungsaufnahme an. Die Dosierung „450 mg mit einer leichten Mahlzeit“ ist bioäquivalent zu einer Dosis von „750 mg auf nüchternen Magen“. Ein head-to-head Vergleich zwischen Crizotinib und Ceritinib liegt nicht vor.

Alectinib

Alectinib wurde in einer Dosierung von 2x600 mg p.o. gegen Crizotinib 2x250 mg p.o. in der ALEX Studie hinsichtlich des Untersucherbestimmten PFS als primären Endpunkt geprüft [874]. Weitere Endpunkte waren durch ein unabhängiges Komitee bestimmtes PFS, Zeit bis zur ZNS-Progression, Ansprechrate und Überleben. Mit einer medianen Follow-up Zeit von 17,6 Monaten (Crizotinib) und 18,6 Monaten (Alectinib) war das Prüferbestimmte PFS unter Alectinib signifikant günstiger als mit Crizotinib (12 Monate ereignisfreies Überleben: 48,7 vs. 68,4 %, HR 0,47 [95 % CI, 0,34 bis 0,65]; $P < 0,001$); das mediane progressionsfreie Überleben war mit Alectinib nicht erreicht (95 % CI, 17,7 Monate bis nicht bestimmbar), das mediane progressionsfreie Überleben mit Crizotinib betrug 11,1 Monate (95 % CI, 9,1 bis 13,1 Monate). Das durch ein unabhängiges Komitee bestimmte PFS betrug 25,7 Monate (95 % CI, 19,9 bis nicht bestimmbar) vs. 10,4 Monate [95 % CI, 7,7 bis 14,6 Monate] mit einer HR für Progression oder Tod von 0,50 (95 % CI, 0,36 bis 0,70; $P < 0,001$.) Das Risiko für eine ZNS Progression betrug 12 % im Alectinib Arm vs. 45 % im Crizotinib Arm mit einer HR von 0,16; 95 % CI, 0,10 bis 0,28; $P < 0,001$). Die Ansprechrate betrug für Alectinib 82,9 % (95 % CI, 76,0 bis 88,5) und für Crizotinib 75,5 % (95 % CI, 67,8 bis 82,1 %, $p = 0,09$). Patienten mit ausmessbaren ZNS-Metastasen hatten eine Ansprechrate im ZNS von 17/21 (81 %, 95 % CI, 58 to 95 %) im Alectinib Arm) und von 11/22 (50 %) im Crizotinib Arm (95 % CI, 28 to 72 %). Eine intrakranielle komplette Remission erreichten 8/21 Patienten unter Alectinib (38 %) und 1/22 Patienten (5 %) mit Crizotinib. Die mediane Dauer des Ansprechens im ZNS betrug 17,3 Monate (95 % CI, 14,8 bis nicht bestimmbar) und 5,5 Monate (95 % CI, 2,1 bis 17,3) für Alectinib bzw. Crizotinib.

In einer Auswertung, die bisher nur als Kongressbeitrag vorgestellt wurde (Stand 02/2018) und daher als preliminär anzusehen ist¹⁰, war das Risiko für Patienten mit ZNS Metastasen nach einem Jahr im ZNS einen Progress zu erleiden 58,3 % für Crizotinib und 16 % für Alectinib (HR 0,18, 95 % CI 0,09-0,36, $p < 0,0001$). Für Patienten, die keine ZNS-Metastasierung hatten bei Einschluss in die Studie war das Risiko, im ZNS

¹⁰ Für aktuelle Publikationen zur ALEX-Studie siehe: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02075840>

einen Progress zu erleiden 31,5% für Crizotinib und 4,6 % für Alectinib (HR 0,14; 95% CI 0,06-0,22; $p < 0,0001$). Beim Datenschluss waren 35 Patienten (23 %) im Alectinib-Arm und 40 Patienten (26 %) im Crizotinib-Arm verstorben. Die 12 Monate Überlebensraten betragen 84,3 % (95% CI, 78,4 bis 90,2) für Alectinib und 82,5 % (95 % CI 76,1 bis 88,9) für Crizotinib. Die HR für das OS betrug 0,76 (95 % CI, 0,48 bis 1,20) und war nicht signifikant unterschiedlich. Die medianen Überlebensraten waren in beiden Armen nicht erreicht. Grad 3 bis 5 unerwünschte Ereignisse waren insgesamt mit Alectinib seltener als mit Crizotinib (41 % vs. 50 %).

Unerwünschte Ereignisse traten unter Alectinib häufiger auf als unter Crizotinib für folgende Parameter: Anämie: 20 % vs. 5 %, Myalgie: 16 % vs. 2 %, erhöhtes Bilirubin: 15 % vs. 1 %, Gewichtszunahme: 10 % vs. 0 %, Muskel und Knochenschmerzen: 7 % vs. 2 %, erhöhte Lichtempfindlichkeit: 5 % vs. 0 %. Unter Crizotinib traten die folgenden unerwünschte Ereignisse häufiger auf: Übelkeit: 48 % vs. 14 %, Durchfall: 45 % vs. 12 %, Erbrechen: 38 % vs. 7 %. Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Dosisreduktion, Unterbrechung oder Abbruch der Therapie führten, traten bei der Alectinib-Therapie bei 16 %, 19 %, und 11 % der Patienten auf und im Crizotinib-Arm bei 21 %, 25 %, und 13 % der Patienten.

8.6.6.2. Zweitlinientherapie nach Versagen einer platinbasierten Standardchemotherapie

8.101.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad A	ALK positiven NSCLC-Patienten mit Progress nach platinbasierter Standardchemotherapie, die in der Erstlinie keinen ALK-Inhibitor erhalten haben, soll Crizotinib angeboten werden.	
Level of Evidence 1b	Literatur: [875]	
	Konsensstärke: 100 %	

Hintergrund

Mit Crizotinib wurde in ALK-Inhibitor naiven Patienten nach platinbasierter Standardchemotherapie in einer randomisierten Studie ein signifikant besseres PFS, eine höhere ORR, eine bessere Symptomreduktion und eine höhere Lebensqualität erreicht [875]. Ein Vorteil für das Gesamtüberleben konnte aufgrund des erlaubten Crossovers in der randomisierten Studie nicht gezeigt werden, es gibt jedoch entsprechende Hinweise aus Registerdaten [849]. Crizotinib ist daher in der Zweitlinienbehandlung ALK positiver NSCLC Patienten die Therapie der Wahl, sofern in der Erstlinie noch kein Crizotinib gegeben wurde.

In der Profile 1007 Studie [875], einer Phase III Studie mit 374 rekrutierten Patienten, wurde bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC (Nicht-Plattenepithel Karzinom Histologie) in der Zweitlinientherapie nach Versagen einer platinbasierten Standardchemotherapie Crizotinib mono (2x250mg täglich) mit Pemetrexed (500 mg/m² oder Docetaxel (75mg/m²), jeweils alle 3 Wochen, verglichen. Das PFS mit Crizotinib war mit 7.7 Mon. vs. 3.0 Mon. signifikant überlegen (HR 0.49), die ORR (65% vs. 20%; p<0.001), ebenfalls. Crossover in den Crizotinib-Arm nach Versagen der Chemotherapie war erlaubt. Deshalb konnte keine Verbesserung des Gesamtüberlebens beobachtet werden (Crossover – Rate initiale Chemotherapie – Crizotinib 64%) Das Nebenwirkungsprofil sowie die QoL- und Patient-reported Outcome-Analysen ergaben keine neuen Aspekte im Vergleich zur Erstlinienstudie [871] (siehe Kapitel 8.6.6.1).

8.6.6.3. Therapie nach Crizotinib-Versagen

8.102.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad A	ALK-Inhibitoren der zweiten Generation sollen ALK positiven NSCLC Patienten bei Crizotinib/ALK-TKI Versagen angeboten werden.	
Level of Evidence 1b	Literatur: [876]	
	Konsensstärke: 85 %	

Hintergrund

Ceritinib zeigte in einer Phase I und einer Phase II Studie in der Behandlung ALK positiver NSCLC Patienten nach Crizotinib Versagen eine hohe klinische Effektivität bei akzeptabler und handhabbarer Toxizität.

ALK positive NSCLC-Patienten, die unter Crizotinib-Therapie ein Rezidiv erleiden, profitieren von einer Behandlung mit dem Nächstgenerationsinhibitor Ceritinib. In der ASCEND-5 Phase-III-Studie wurden 231 ALK-positiv Patienten, die eine Progression nach Vorbehandlung mit Chemotherapie und Crizotinib erlitten hatten, randomisiert einer Behandlung mit Ceritinib (n=115) oder Chemotherapie (n=116, davon n=113 tatsächlich behandelt) mit Pemetrexed oder Docetaxel zugeführt.

Der primäre Zielparameter PFS betrug 5,4 Monate unter Ceritinib gegenüber 1,6 Monaten unter Chemotherapie (HR 0,49, p<0,001). Das OS zeigte zum Zeitpunkt der Analyse keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen (18,1 gegenüber 20,1 Monate). Es muss allerdings berücksichtigt werden, dass 75 der 113 Patienten in der Chemotherapiegruppe nach Progress in den Ceritinib Arm wechselten.

Die häufigsten Nebenwirkungen waren Übelkeit (58 %), Diarrhö (68 %), Erbrechen (44 %), Fatigue (22 %) und erhöhte Transaminasen (22-23 %) sowie Gewichtsabnahme (27 %) allerdings im Wesentlichen nicht schwerer Graduierung. Schwere Nebenwirkungen (Grad 3,4) beinhalteten Transaminasenerhöhung (1-3 %) und Dyspnoe (2 %) [877].

Weitere ALK-Inhibitoren der nächsten Generation, deren Nutzen derzeit geprüft wird, sind:

- Alectinib [878],
- Brigatinib [879].

8.6.6.4. Therapie nach Versagen der zugelassenen ALK-Inhibitoren Crizotinib und Ceritinib

8.103.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
EK	<p>ALK positive NSCLC-Patienten mit Versagen von zugelassenen ALK-Inhibitoren sollten nach Möglichkeit in klinische Studien oder Compassionate-Use-Programme mit weiteren ALK-Inhibitoren eingeschlossen werden. Falls dies nicht möglich ist, werden sie mit Chemotherapie entsprechend Wildtyp-Patienten behandelt.</p> <p>Pemetrexed hat die höchste intrinsische Effektivität bei ALK + Tumoren.</p>	
	Konsensstärke: 100 %	

8.104.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
EK	Bei Zulassung neuer-ALK Inhibitoren sollte eine Rebiopsie in Analogie zur akquirierten EGFR-Resistenz erfolgen.	
	Konsensstärke: 84 %	

Hintergrund

Zahlreiche weitere Next-Generations-ALK-Inhibitoren befinden sich aktuell in der klinischen Entwicklung, von der baldigen Zulassung weiterer ALK-Inhibitoren ist auszugehen. Diese Substanzen zeigen z.T. auch bei Versagen von Crizotinib und Ceritinib Wirksamkeit. Es wird daher empfohlen, bei Patienten mit ALK + NSCLC nach Versagen von Crizotinib und Ceritinib den Einschluss in eine klinische Studie mit einem der Next-Generations-ALK-Inhibitoren zu prüfen. Ist eine Studienteilnahme nicht möglich, werden diese Patienten in Abhängigkeit von ihrem Allgemeinzustand entweder mit einer platinbasierten Chemotherapie oder einer Monochemotherapie behandelt (siehe Kapitel 8.6.3 und 8.6.4). Die platinbasierte Chemotherapie sollte als Kombinationspartner Pemetrexed enthalten, die erste Wahl einer Monochemotherapie sollte ebenfalls Pemetrexed sein, da in der Zweitlinienstudie zum Einsatz von Crizotinib vs. Zweitlinienchemotherapie [875] die Ansprechraten und das PFS in den ALK+ Patienten mit Pemetrexed höher lagen als mit Docetaxel. Die Ansprechraten von Crizotinib war in der intent-to-treat Analyse höher als mit Chemotherapie: 66% (95% CI, 58-73) mit Crizotinib verglichen mit 29% (95% CI, 21-39) mit Pemetrexed und 7% (95% CI, 2-16) mit Docetaxel. Auch das PFS war mit einer HR von 0,59 gegenüber Pemetrexed (95% CI, 0,43 bis 0,80; P<0,001) und mit einer HR von 0,3 gegenüber Docetaxel (95% CI, 0,21 bis 0,43, P<0,001) verbessert.

8.6.7. Systemtherapie bei Patienten mit ROS1-Fusionsgenen (ROS1 + NSCLC)

ROS1-Fusionsgene finden sich in ca. 1-2 % der NSCLC mit Adenokarzinom-Histologie. Eine Testung vor Beginn der Erstlinientherapie ist obligat (zu Methodik und Qualitätsanforderungen der Diagnostik siehe Kapitel 6.6.10 Untersuchungen auf molekulare Zielstrukturen).

8.6.7.1. Erstlinientherapie

8.105.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad A	Bei Patienten mit ROS1-Fusionsgenen (ROS1 + NSCLC) soll in der Erstlinientherapie Crizotinib angeboten werden.	
Level of Evidence 1b	Literatur: [880]	
	Konsensstärke: 100 %	

Hintergrund

Crizotinib zeigte in einer Phase-I-Studie bei ROS1 positiven NSCLC Patienten eine im Vergleich zu Chemotherapie hohe klinische Aktivität (ORR, DCR, PFS) bei guter Verträglichkeit.

Die hohe Wirksamkeit von Crizotinib in ROS1 positiven NSCLC Patienten wurde in einer Expansionskohorte einer Phase I Studie evaluiert. Diese enthielt 50 ROS1 + Patienten, davon 7 Patienten in der Erstlinientherapie [880]. Die Effektivität war wie folgt: 6% CR, 66% PR, 18% SD, somit 90% DCR. Das mediane PFS war 19.2 Monate (95% CI, 14.4 – NR). Das Sicherheitsprofil entsprach dem bei der Behandlung von ALK + NSCLC Patienten mit Crizotinib [871]. In einer retrospektiven europäischen Studie fand sich bei 29 auswertbaren ROS1+ NSCLC Patienten, die mit Crizotinib behandelt worden waren, eine ORR von 80% und eine DCR von 87%, das mediane PFS betrug 9.1 Monate [881].

Auch wenn zum Vergleich von Crizotinib mit Chemotherapie keine randomisierten Studienergebnisse vorliegen, ist die Empfehlung aufgrund der im Vergleich sowohl zu Erstlinien- als auch zur Rezidivchemotherapie (s.o.) überragenden Wirksamkeit eindeutig zugunsten des Crizotinib.

Das Medikament ist in den USA in dieser Indikation zugelassen, in Europa bisher nur für die Behandlung des ALK+ NSCLC (Dosierung 2 x 250 mg / Tg).

8.6.7.2. **Zweitlinientherapie (bei Crizotinib-Versagen)**

8.106.	Konsensbasierte Empfehlung	2018
EK	Bei Progress unter Therapie mit Crizotinib und fehlender Möglichkeit des Einschusses in eine Studie mit einem Nächstgenerations-ROS1-Inhibitor sollte, abhängig vom Allgemeinzustand des Patienten, entweder mit einer platinbasierten Kombinationschemotherapie oder einer Monotherapie angeboten werden (siehe Kapitel Chemotherapie).	
	Konsensstärke: 100 %	

Von den mit Crizotinib in der Expansionskohorte behandelte Patienten hatten 44% bereits mehr als eine Chemotherapie erhalten. Formelle Daten zur Behandlung nach Crizotinib liegen für ROS 1 positive Patienten nicht vor, allerdings ist es plausibel dass die Daten von anderen molekularen Subgruppen übertragbar sind.

8.6.8. **Systemtherapie bei Patienten mit BRAF-V600-Mutation**

8.107.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad B	NSCLC IV- Patienten mit nachgewiesener BRAF-V600-Mutation sollte eine Kombination aus Dabrafenib und Trametinib angeboten werden.	
Level of Evidence 2b	Literatur: [880]	
	Konsensstärke: 100 %	

Hintergrund

Bei ungefähr 2 bis 4 % der NSCLC-Patienten liegt eine Mutation der BRAF-Kinase vor. In wiederum 1 bis 2 % dieser Patienten lässt sich eine BRAF-V600-Mutation nachweisen. Damit geht eine Aktivierung des entsprechenden Signalweges daher, welches wiederum Voraussetzung ist, dass eine antitumoröse Behandlung mit einem BRAF- und einem MEK-Inhibitor erfolgsversprechend ist.

BRAF und MEK sind Bestandteile der RAS-RAF-MEK-ERK-Signalkette, welche zu dem MAP-Kinase-Signalweg gehört. Dabrafenib hemmt selektiv die BRAF-Kinase, während Trametinib die im Signalweg nachgeschalteten Mitogen-aktivierten Kinasen 1 und 2 (MEK1 und MEK2) inhibiert.

Bislang war die Kombination aus Dabrafenib und Trametinib bei Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation zugelassen. Im April 2017 hat die Europäische Kommission die Kombination aus Dabrafenib und Trametinib für Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer BRAF-V600-Mutation zugelassen.

In einer retrospektiven europäischen Kohortenstudie von n=35 Patienten mit fortgeschrittenem BRAF- positivem NSCLC (83 % V600E, 17 % andere Mutationen) zeigte sich

bei Behandlung mit verschiedenen BRAF-Inhibitoren (Vemurafenib 29x, Dabrafenib 9x, Sorafenib 1x), die in der Erstlinie (14 %) oder im Rezidiv (86 %) eingesetzt wurden, eine Ansprechrate (ORR) von 53 % (95% CI: 35-70) und eine Krankheitskontrollrate (DCR) von 85 % (95% CI: 69-95 %). Im Falle von BRAF-V600E betrug das PFS 9.3 Monate, und das mediane Gesamtüberleben (OS) 25,3 Monate [Gautschi et al., JTO 2015].

In einer prospektiven Phase-II-Basket-Studie wurden 20 Patienten (davon 95 % vorbehandelt) mit fortgeschrittenem BRAF-V600 positivem NSCLC (90 % V600E) mit dem BRAF Inhibitor Vemurafenib behandelt. Die Ansprechrate war 42 % (95 % CI: 20-67), das mediane PFS 7.3 Monate (95% CI: 3,5-10,8 Mo) [Hyman et al., NEJM 2015].

Daten der Zulassungsstudie

In der für die Zulassung maßgeblichen Studie wurden die Daten von insgesamt 135 Patienten mit fortgeschrittenem Lungenkarzinom und einer BRAF-V600-Mutation ausgewertet. Die Studie beinhaltete zwei Studienarme: in dem einem Arm erhielten n=78 Patienten Dabrafenib, in dem anderen Arm erhielten n=57 Patienten eine Kombination aus Dabrafenib und Trametinib.

In der Monotherapiestudie mit Dabrafenib betrug die Ansprechrate 33 % (95% CI: 23-45 %) bei n=26 von 78 vorbehandelten mit BRAF V600E positivem rezidiviertem NSCLC [Planchard, 2016a]. Das PFS betrug 5,5 Mo (95 %CI: 3,4 - 7,3 Mo), die mediane Überlebenszeit (OS) betrug 12,7 Mo (95% CI: 7,3 - 16,9 Mo). Schwerwiegend unerwünschte Wirkungen (UAW) traten bei 42 % der Patienten auf. An Grad ≥ 3 UAW sind zu nennen: kutanes Plattenepithelkarzinom (12 %), Asthenie (5 %) und Basalzellkarzinom (5 %).

Für den Vergleich zu einer zytostatischen Zweitlinienchemotherapie bei BRAF-mutiertem NSCLC-Patienten steht eine historische Kohorten zur Verfügung: bei 59 Patienten zeigte sich eine Ansprechrate von 9 % und ein medianes PFS von 3,1 Mo (95% CI 1,4-6,1 Mo) [Barlesi et al., 2016].

In dem anderen Studienarm wurde die Kombination aus dem BRAF-Inhibitor Dabrafenib (150 mg zweimal täglich) und dem MEK-Inhibitor Trametinib (2 mg einmal täglich) bei vorbehandelten BRAF-V600E positiven NSCLC Patienten eingesetzt. Die Ansprechrate (=primärer Endpunkt) betrug 63,2 % (95 % CI: 49,3-75,6 %; 36/57 Patienten). Das PFS betrug 9,7 Monate (95 % CI: 6,9-19,6 Mo). Eine Angabe zum Gesamtüberleben war noch nicht möglich, wobei nach 6 Monaten 82 % der Patienten lebten [Planchard et al., Lancet Oncology 2016b]. Schwerwiegend UAW wurden bei 57 % der Patienten beobachtet. An Grad >3 UAW traten auf: Neutropenie (9 %), Hyponatriämie (7 %), Anämie (5 %). Plattenepithelkarzinome der Haut traten bei 2 Patienten (4 %) auf. Ein Patient starb an einer intrakraniellen Blutung.

Diese Studien verdeutlichen, dass

- die zielgerichtete Systemtherapie bei BRAF-Mutation an Wirksamkeit der zytostatischen Chemotherapie deutlich überlegen sein könnte (direkter Vergleich fehlt)
- die duale MAPK-Pathway Blockade (MAPK=Mitogen-Activated Protein Kinase) mit Dabrafenib und Trametinib bezogen auf Ansprechraten und progressionfreies Überleben wirksamer ist als die Monotherapie mit Dabrafenib
- die Verträglichkeit einer Kombinationstherapie deutlich besser ist als die einer Monotherapie mit Dabrafenib
- die Kombination Dabrafenib und Trametinib aufgrund ihrer Wirksamkeit eine wichtige Therapieoption bei BRAF-V600E-positivem NSCLC darstellt.

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit von Dabrafenib/Trametinib in der Erstlinientherapie des BRAF-V600E-positiven NSCLC bleiben abzuwarten. Da es sich um eine seltene Mutation handelt (für die Studie wurden 6000 Patienten gescreent, um 59 Patienten in die Studie einschließen zu können), ist die Schwierigkeit, Patienten in ausreichender Zahl für eine Studie zu rekrutieren, offensichtlich.

Entsprechend der Zulassung kann die Kombination aus Dabrafenib und Trametinib linitenunabhängig eingesetzt werden, d.h. die Kombination kann sowohl im Rahmen einer Erstlinien- oder z.B. Zweitliniensystemtherapie zur Anwendung kommen.

8.6.9. Therapie bei sonstigen Treibermutationen beim NSCLC

Neben den aktivierenden EGFR-Mutationen, ALK- sowie ROS1-Fusionen und BRAF V600-Mutationen gibt es weitere zielgerichtet behandelbare Treibermutationen beim NSCLC. Die Evidenz ist hier jedoch noch nicht ausreichend, um Empfehlungen für eine Erstlinienbehandlung auszusprechen. Für einen Teil dieser Treibermutationen zeigen Ergebnisse aus frühen klinischen Studien (Phase I und II) im Vergleich zur Rezidivchemotherapie bessere Ergebnisse für die Ansprechraten, das PFS und das Toxizitätsprofil.

8.108.	Konsensbasierte Empfehlung	2018
EK	Bei Patienten mit Wildtypkonfiguration für EGFR, ALK und ROS1 sowie BRAF V600 Mutationen sollte eine umfassende Genotypisierung auf bekannte Treibermutationen stattfinden, um bei dem Nachweis einer solchen eine zielgerichtete Therapie im Rahmen der Zulassung (z.B. für BRAF-V600 Mutationen), einer Studie oder im Off-Label-Use zu ermöglichen. Diese Analyse sollte insbesondere HER2-Mutationen, MET-Amplifikationen, MET-Exon-14-skipping-Mutationen und RET-Fusionen beinhalten. Vor dem Hintergrund der dynamischen Entwicklung in der molekularen Pathologie soll dadurch eine umfassende Analyse von potentiell therapierbaren Treibermutationen und ein auf dem Ergebnis der Mutationsanalyse basierendes Therapieangebot an den Patienten (inkl. Aufnahme in klinische Studien) ermöglicht werden.	
	Konsensstärke: 92 %	

Hintergrund

HER2-Mutationen haben strukturell und funktionell Ähnlichkeiten mit EGFR-Exon 19 Insertionen und sind daher möglicherweise mit Pan-HER-Inhibitoren behandelbar. Sie finden sich in ca. 1-2 % bei Adenokarzinomen der Lunge. Ansprechen beschrieben wurde mit Afatinib [882] und Dacomitinib [883, 884]. In einer europäischen Kohortenstudie wurde in 16 Patienten mit HER2-Mutation eine Ansprechraten von 52 % bei Therapie mit HER2-Inhibitoren (Trastuzumab, Afatinib) beschrieben, die Mehrzahl der Patienten erhielt die anti-HER2-Therapie allerdings in Kombination mit Chemotherapie, so dass die Interpretation dieser Ergebnisse problematisch ist. Allerdings zeigten in dieser Kohorte auch 2 Patienten mit einer alleinigen HER2-Therapie ein Tumoransprechen [885]. Aktuell prüfen Studien prospektiv den Wert einer zielgerichteten Therapie bei diesen Patienten.

RET-Fusionen finden sich in ca. 1% der Patienten mit Adenokarzinom der Lunge. Ansprechen auf RET-Inhibitoren wurde kasuistisch beschrieben (Vandetanib: [886]; Cabozantinib: [887]). Ergebnisse laufender prospektiver Studien in dieser Subgruppe mit RET-Inhibitoren stehen noch aus.

High-level MET-Amplifikationen oder aktivierende Mutationen im Exon 14 des MET-Gens wurden ebenfalls als Treibermutationen beschrieben. Sie kommen in ca. 2-4 % der Adenokarzinome und ca. 1-2 % der Plattenepithelkarzinome der Lunge vor [888]. Verschiedene MET-Inhibitoren werden in klinischen Studien evaluiert. Bei Behandlung von Patienten mit MET-Amplifikation mit dem ALK/ROS/MET Inhibitor Crizotinib wurde in der Zwischenanalyse einer Phase-II-Studie Ansprechen in Abhängigkeit von der Höhe der MET-Amplifikation gezeigt (high-level MET Amplifikation: ORR 50% (3/6) (NCT00585195, [889]). Die Endergebnisse dieser Studie stehen noch aus. Laufende Studien evaluieren zahlreiche MET-Inhibitoren in dieser NSCLC-Subgruppe.

Weitere Treibermutationen werden zur Zeit als therapeutische Targets in zahlreichen klinischen Studien evaluiert (z.B. NTRK 1/2/3-Fusionen, DDR2-Mutationen, FGFR1-Mutationen/-amplifikationen u.a).

An Anbetracht der Dynamik bei der Entwicklung von treibermutationsgerichteten Therapien wird empfohlen, bei Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom-Histologie und Wildtyp-Konfiguration von EGFR, ALK und ROS1 sowie BRAF spätestens im Rezidiv nach Platin-basierter Chemotherapie eine Testung auf die bekannten Therapie-relevanten Treibermutationen anzustreben. Hierzu sollte ggf. mit einem Zentrum, das solche umfassenden Genotypisierungen durchführt, Kontakt aufgenommen werden. Ggf. ist hier auch eine Rebiopsie zu erwägen. Bei Nachweis einer Treibermutation sollte versucht werden, die Patienten in eine entsprechende klinische Studie einzuschließen. Falls dies nicht möglich ist und eine off-label Medikation zur Verfügung steht, sollte ein solches Vorgehen individuell erwogen und mit den Chancen eines Ansprechens auf eine Therapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor abgeglichen werden.

Hinsichtlich der durchgeführten molekularpathologischen Untersuchungen soll eine externe Qualitätssicherung im Rahmen von Ringversuchen nachgewiesen werden, soweit entsprechende Ringversuche verfügbar sind.

8.6.10. Systemtherapie (Drittlinie und ggf. weitere)

8.109.	Konsensbasierte Empfehlung	2018
EK	Bei Patienten in adäquatem Allgemeinzustand (ECOG 0-2), die nach einer Zweitlinientherapie progredient sind, sollte eine Drittlinientherapie angeboten werden.	
	Konsensstärke: 100 %	

Hintergrund

In der Zweitlinientherapie sind mehrere Medikamente formal zugelassen. Die entsprechenden Daten sind im Kapitel zur Zweitlinientherapie ausführlich dargestellt. Signifikante und klinisch relevante Verlängerungen des Gesamtüberlebens bzw. des Progressions-freien Überlebens sind damit für mehrere Substanzen in randomisierten Studien nachgewiesen. Eine Testung von neuen Therapiemodalitäten in der Zweitlinienbehandlung bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-2) gegenüber einer Besten Supportivbehandlung (BSC) wird damit heute als ethisch nicht mehr akzeptabel angesehen. In der Drittlinienbehandlung sind die vorhandenen Daten aus randomisierten Studien deutlich reduzierter. Allerdings ist seit der Zulassung des EGFR-TKI Erlotinib die Gabe auch in der Drittlinientherapie mit dieser Substanz in einer sehr großen Subgruppe (50 %) der prospektiven Gesamtstudie bestätigt. Immerhin war die Hazard-Ratio

gegenüber Placebo kombiniert mit Bester Supportivbehandlung (BSC) für das Gesamtüberleben mit 0,8 deutlich günstiger für die Kombination aus Erlotinib und BSC [844]. Rein formal ist damit nicht nur eine Substanz für die Drittlinietherapie zugelassen worden, es ist auch ein neuer Standard für diese Behandlungssituation definiert worden. Darüber hinaus gibt es auch Daten aus der Versorgungsforschung die ebenfalls darauf hinweisen, dass mit der Einführung neuer, deutlich weniger toxischer Medikamente (Erlotinib, Pemetrexed) die Gabe von Drittlinietherapien signifikant zugenommen hat und dies zu einer deutlichen Verbesserung der Überlebensdaten für solche Patientengruppen geführt hat [890]. Die Diskussion hat sich aktuell durch die Zulassung von neuen PD-1 Antikörpern mit deutlich günstigerem Toxizitätsprofil als die konventionelle Chemotherapie erneut intensiviert. Nivolumab ist bereits für die Zweitlinienbehandlung bei Plattenepithelkarzinomen und Nicht-plattenepithelkarzinomen zugelassen worden (siehe Kapitel 8.6.3 und 8.6.4.) Für die zweite Substanz dieser Gruppe, das Pembrolizumab, konnte in einer großen randomisierten Studie bei PECA sowie auch bei Nicht-Plattenepithelkarzinomen in einer sehr großen Subgruppe für die Drittlinietherapie mit Pembrolizumab versus Docetaxel ein signifikanter Benefit nachgewiesen werden [842]. Allerdings müssen die Patienten mittels des Biomarkers PD-L1-Expression im Tumorgewebe für diese Behandlung selektioniert werden. Die möglichen Permutationen einer sequentiellen Therapie von NSCLC-Patienten mit gutem Allgemeinzustand hat sich damit erneut potentiell erweitert (Erlotinib, Docetaxel, Pemetrexed, PD-1 Antikörper). Neben den Outcomeparametern Gesamtüberleben und Progressions-freies Überleben sind in dieser Behandlungssituation vor allem Patient reported outcomes (PROs) und Toxizitätsanalysen zur Entscheidungsfindung heranzuziehen. Dieses Vorgehen ist mittlerweile auch von den entsprechenden Zulassungsbehörden als relevant akzeptiert worden.

8.110.	Konsensbasierte Empfehlung	2018
EK	Patienten mit adäquatem Allgemeinzustand (ECOG 0-2) und mit längerfristigem Krankheitsverlauf kann bei entsprechender klinischer Situation zur Symptomkontrolle eine weitere Antitumortherapie auch nach der Drittlinietherapie angeboten werden.	
	Konsensstärke: 100 %	

Hintergrund

Wie oben geschildert hat sich mit der Zunahme der Möglichkeiten einer Behandlung in der Zweitlinie sowie auch in der Drittlinie auch erneut die Frage der Behandlung bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand über diese drei Therapielinien hinaus gestellt. Erste randomisierte Studien konnten zumindest bereits Signale für signifikante Effekte auf Progressions-freies Überleben und PRO´s berichten [891]. Dennoch sollten Patienten in dieser Therapielinie sehr individuell aufgrund des Allgemeinzustands, bisherigem Krankheitsverlauf und Komorbiditätsprofil evaluiert werden. Es wäre von hoher Priorität, dass solche Patienten im Rahmen von prospektiven Studien unter kontrollierten Bedingungen behandelt würden. Allerdings muss realistisch abgeschätzt werden, dass die Patienten in dieser Situation aufgrund ihrer prognostiziert kurzen Überlebenszeit und der sehr großen Heterogenität dieser Patientengruppe eher schwierig zu rekrutieren sind. Dennoch sollte die Generierung von mehr evidenz-basierten Daten hier grundsätzlich gefördert werden, alternativ auch über Registerstudien oder Studien zur

Versorgungsforschung oder Studien in Kombination mit früher Palliativmedizinischer Begleittherapie.

8.6.11. Best Supportive Care

Siehe Kapitel zur Supportiven-, Symptomorientierten- und Palliativen Therapie der Lungenkarzinome (Kapitel 12 und 0).

8.6.12. Therapie des Oligo-metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms

8.6.12.1. Definition-Ausgangssituation

Für die „oligometastasierte Erkrankungssituation“ beim Nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) existierte bisher keine allgemein akzeptierte und prospektiv validierte Definition. In der Literatur sind in der Vielzahl – meist retrospektive – Fallserien für Patienten mit in der Regel 1 bis 4 isolierten Fernmetastasen, präferentiell mit einer Metastasierung a) in der kontralateralen Lunge oder Pleura, b) intracerebralen Metastasen und c) in die Nebennierenmetastasen mit günstigen Langzeitüberlebensraten beschrieben worden [892-910]. Die ersten Berichte bezogen sich im Wesentlichen auf das Vorliegen einer isolierten solitären Metastase a) in der kontralateralen Lunge bzw. Pleura b) im Gehirn und c) in einer Nebenniere [892-910]. Das Vorhandensein einzelner ipsilateraler pulmonaler Metastasen ist bereits in der letzten Klassifikation der IASLC/UICC (7th Edition) als T3- (im gleichen Lappen) oder T4 (ipsilateral, in einem anderen Lungenlappen)-Deskriptor abgebildet worden [364, 677, 911]. Innerhalb der Tumorstadien IIIA und IIIB ergab sich dadurch eine heterogene Subsummierung unterschiedlicher Tumorsituationen, die auch lokal-fortgeschrittene Tumorstadien beinhalten und damit Verläufe, die sich auf die Prognose positiv auswirkten [364, 677]. Patienten mit kontralateralen pulmonalen oder pleuralen Tumorlokalisationen (also noch thorakale Befunde) wurden dem M1a-Deskriptor zugeordnet [364, 911]. Die Prognose dieser Patienten war in der letzten 7ten Ausgabe der IASLC/UICC Klassifikation der Tumorstadien günstiger gegenüber den Patienten mit extrathorakaler Fernmetastasierung - M1b - bewertet worden. Dennoch wurde diese Patientengruppe weiterhin dem Stadium IV zugeordnet und damit innerhalb der gesamten Gruppe der „palliativ“ zu therapierenden Patienten zusammengefasst [911], Vor dem Hintergrund aktueller Entwicklungen der letzten Jahre ist nunmehr eine neue Definition dieser Patientengruppen notwendig geworden, so dass Patienten mit einer isolierten Metastase in der kontralateralen Lunge sowie einer isolierten Metastase in extrathorakalen Organen eine kurative Therapieoption angeboten bekommen sollten. Dies ist insbesondere durch folgende Entwicklungen möglich geworden:

- 1) Simultan entstandene Zweittumoren in der Lunge können molekular-genetisch besser identifiziert und damit von Metastasen exakter differenziert werden (LOH, breitere histopathologische Diagnostik, Genetische Profile) [912-914]. Allerdings ist auch bei isolierter pulmonaler Metastase ein potentiell kuratives Konzept möglich..
- 2) Technologische Fortschritte der stereotaktischen Hochpräzisionsstrahlentherapie – insbesondere für Tumorlokalisationen im Gehirn – ermöglichen eine lokal-ablative Therapieoption sogar nicht nur für einen isolierten Herdbefund, sondern mittlerweile für bis zu 10 Lokalisationen (z. B. Stereotaxie, Radiochirurgie, fraktionierte Stereotaxie) [910, 915]. Diese Technologie wurde, im Rahmen einzelner Fallserien,

innerhalb der letzten Jahre auch bei extrazerebralen Lokalisationen (z .B. Lunge, Nebenniere, Leber) angewandt [916-920].

Durch diese Entwicklungen in der Präzisionsstrahlentherapie konnte die Definition der oligometastatischen Erkrankung, die bisher auf das Vorliegen einer solitären Metastase in Nebenniere oder Gehirn beschränkt war, ausgedehnt werden [921].

So sollte unter einer „oligometastatischen Erkrankung“ beim NSCLC (OMD) eine Situation mit Primärtumor, ggf. regionären Lymphknotenmetastasen und ein bis vier extrathorakalen Organmetastasen (in einem Organsystem) verstanden werden [921]. Vier Metastasen in einem Organsystem beziehen sich auf den Metastasierungsort Gehirn, wo eine stereotaktische Bestrahlung aller Metastasen (bei Unterschreiten einer bestimmten Größe) möglich ist. OMD ist somit M1a pul (mit einer pulmonalen Metastase) oder M1b (mit einer solitären Metastase in einem extrathorakalen Organ), bzw. bis zu 4 Metastasen im Gehirn, die einer lokal ablativen Therapie zugänglich sind.

8.6.12.2. Aktuelle Definition – Daten vom neuen IASLC Staging Project 2016/2017

8.111.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad EK	Patienten mit einer isolierten Fernmetastase unabhängig von ihrer Lokalisation (Organe: Gehirn, Leber, Nebenniere, Knochen, Haut, Lunge und nicht-lokoregionäre Lymphknoten) sollen bei dem Vorliegen der Bedingungen des M-Descriptors M1b als „oligometastasierte Erkrankung“ (OMD) nach IASLC 2016/2017 eingruppiert werden. In Einzelfällen kann das Vorliegen von mehreren Metastasen in einem Organ (insbesondere Gehirn) das Kriterium einer OMD erfüllen.	
	Literatur: [922, 923]	
	Konsensstärke: 96 %	

8.112.	Konsenbasierte Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad EK	Patienten mit OMD (nach IASLC 2016/17) sollen, wenn im weiteren Verlauf eine multimodale (interdisziplinäre) Behandlung in Erwägung gezogen wird, im initialen Staging ein Ganzkörper-PET-CT und MRT Schädel erhalten.	
	Konsensstärke: 96 %	

8.113.	Konsenbasierte Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad EK	Patienten mit OMD (nach IASLC 2016/17) sollten, wenn im weiteren Verlauf eine multimodale Behandlung in Erwägung gezogen wird, bei unklarem Befund (eg. PET-Positivität) ein adäquates mediastinales Staging erhalten (eg. EBUS, Mediastinoskopie, VATS).	
	Konsensstärke: 100 %	

Hintergrund

Patienten mit NSCLC und OMD haben prospektiv validiert Langzeitüberlebensraten von bis zu 10 % nach 5 Jahren und damit eine potentiell kurative Heilungschance [922, 923]. Basierend auf diesen Daten sollten Patienten mit OMD den multilokulär-metastasierten Tumorstadium (IVB) gegenübergestellt werden [922, 923].

Bei kurativer Intention greifen die Algorithmen des Stagings in den Stadien I – III, d.h. die solitäre Metastase sollte bewiesen werden und das Vorliegen weiterer Metastasen sollte mit höchster Präzision ausgeschlossen werden. Daher ist es notwendig, dass sowohl eine PET-CT als auch eine MRT des Schädels durchgeführt wird, um weitere Metastasen auszuschließen [924-926].

Neben dem Ausschluss einer weiteren extrathorakalen Fernmetastasierung ist auch die Ausdehnung der Tumorerkrankung im Mediastinum von entscheidender Bedeutung für die Prognose und das weitere interdisziplinäre therapeutische Vorgehen [893]. Daher sollte eine adäquate mediastinale Staging wie in der nicht-metastasierten Situation mittels PET-CT und ggf. Mediastinoskopie, EBUS oder ähnlichen Verfahren durchgeführt werden.

8.6.12.3. Therapie im „neuen vorgeschlagenen Stadium IVA (IASLC 2016/17)“

8.114.	Konsensbasierte Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad EK	Patienten mit OMD sollen in einer interdisziplinären Tumorkonferenz im Konsens eine multimodale Therapieentscheidung erhalten.	
	Konsensstärke: 96 %	

Hintergrund

Das Stadium OMD soll wegen der potentiell kurativen Behandlungssituation interdisziplinär in enger Absprache der verschiedenen therapeutischen (Onkologie, Pneumologie, Strahlentherapie, Chirurgie) sowie diagnostischen Disziplinen (Radiologie, Nuklearmedizin, Pathologie) betreut werden [922, 923]. In der interdisziplinären Tumorkonferenz sollten deshalb Fachvertreter dieser Disziplinen anwesend sein. Je nach Lokalisation der Fernmetastasen kann auch eine konsiliarische Absprache mit Neurochirurgen (Hirnmetastasen !), Abdominalchirurgen (Nebennierenmetastasen!) und Orthopäden/Unfallchirurgen (Knochenmetastasen!) notwendig werden.

8.115.	Konsensbasierte Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad B	Bei Vorliegen einer OMD sollte die Behandlung – unter Berücksichtigung allgemeiner und funktioneller Patientenvoraussetzungen -unter Integration einer definitiven Lokaltherapie und einer cisplatinbasierten Kombinationschemotherapie angeboten werden.	
Level of Evidence 3	Literatur: [921-923]	
	Konsensstärke: 100 %	

Hintergrund

Bei OMD besteht eine potentiell kurative Situation. Daher spielen sowohl lokale als auch systemische Therapien eine entscheidenden Rolle. Bei Patienten, die einem operativen Verfahren des Lungentumors zugeführt werden (T1-3N1-N2 monolevel) sind die Regeln der adjuvanten oder neoadjuvanten Therapie anzuwenden (s. dortige Kapitel). Die Systemtherapie sollte idealerweise zeitlich zwischen die Lokaltherapie der solitären Metastase und der Operation des Lungentumors plaziert werden oder initial als Induktionstherapie in das Gesamtkonzept inkludiert werden. Dies schafft ein therapeutisches Fenster bis zu dem eingreifenden operativen Verfahren, der Resektion des Primärtumors. In der Situation eines nicht operablen Tumors (T4 oder N2m-N3) sollten die Therapiealgorithmen wie im Stadium IIIA oder IIIB eingesetzt werden, d.h. eine Radio-Chemotherapie. Inwieweit mehr als die üblichen 2 Zyklen, die im Rahmen der Radiochemotherapie appliziert werden, einen Vorteil bringen, ist nicht geklärt.

8.116.	Konsensbasierte Empfehlung	2018
EK	Patienten mit OMD (nach IASLC 2016/17) sollten präferentiell prospektiv in dem (lokalen) klinischen Zentrum (Tumorboard) dokumentiert werden und die vorliegende <ul style="list-style-type: none"> a) Zahl der Metastasenorte b) Metastasenlokalisationen c) größten Durchmesser der Organmetastasen festgehalten werden.	
	Konsensstärke: 96 %	

Hintergrund

Für die Therapie der Patienten in dem Stadium OMD IVA (8th Edition) stellt die Systemtherapie (Kombinationschemotherapie) weiterhin die Basis der Behandlung dar. Darüber hinaus gibt es multiple retrospektive Fallserien (meist monoinstitutionell) mit alleiniger Lokaltherapie des Primärtumors und einer solitären Metastase [892-910, 921, 922; Serie 031, 923, 927, 928]. Durch die retrospektive Selektion der Patienten in diesen Serien sind deren Langzeitdaten allerdings nicht uneingeschränkt auf die prospektive Behandlungssituation übertragbar.

Retrospektiv sind multiple Serien zu Patienten mit isolierten oder wenigen Fernmetastasen (1-4; in einem Organsystem) in spezifischen Lokalisationen beschrieben worden (kontralaterale Lunge, Gehirn, Nebenniere, Knochen) [892-910]. Die Behandlungsmodalitäten waren bei vielen Patienten ablative Lokaltherapien (Operation, oder Stereotaxie) sowie in mehreren Serien zusätzlich die Integration von wirksamen Systemtherapien (Platin-basierte Kombinationschemotherapien). Die einzige bisherige prospektive einarmige Phase-II Studie zu dieser Fragestellung beinhaltete für praktisch alle Patienten (n=39) die Integration einer Platin-basierten Chemotherapie sowie die Lokaltherapie Operation (n=9) bzw. Stereotaxie und konventionelle Radiotherapie (n=30) [921]. Die Langzeitergebnisse dieser Phase-II Studie stimmen in Grundzügen mit den Befunden der prospektiven Validierung des „neuen Stagings 2016/2017 überein.“ [921, 922; Serie 031, 923]. Damit liegt eine prospektive Validierung der Befunde für das M1b (mit einer isolierten Organmetastase) vor. Insgesamt waren die Risiken der

intensiveren multimodalen Behandlung vernachlässigbar bei der potentiellen Möglichkeit des längerfristigen Überlebens und damit in dieser Gruppe auch möglichen Langzeitheilung (Risiko-Nutzen-Abwägung).

Phase II Studie: De Ruyscher et al. Lung Cancer 2012 [921]:

Patientenselektion: In einer prospektiv randomisierten Phase II Studie von De Ruyscher et al (Lung Cancer 2012) wurde eine klinische Präselektion der Patienten durchgeführt. In die Studie wurden 40 belgische und niederländische Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC aufgenommen, bei denen zwischen 1 und 4 Fernmetastasen vorliegen sollten. 39 Patienten waren evaluabel, 18 Männer und 21 Frauen. Das mediane Alter der Patienten war 62,1 Jahre (Range 44-81). Der weitaus größte Teil dieser Patienten hatte einen positiven N2 bzw. N3-Nodalstatus (29 Patienten, entsprechend 74% mit lokalem Stadium III). 35 Patienten (87%) wiesen nur eine isolierte Metastase auf.

Methodik des multimodalen Vorgehens: Die Patienten sollten sowohl eine Systemtherapie erhalten als auch eine kurativ intendierte Lokalbehandlung des Primärtumors und der Metastasen, was unter Einschluss operativer Maßnahmen, einer Strahlentherapie oder einer Chemostrahlentherapie erfolgen konnte.

Therapie: Fast alle Patienten erhielten eine Platin-basierte Kombinationschemotherapie im Rahmen der initialen Behandlung (37 Patienten, entsprechend 87%). Nur einzelne Patienten wurden operiert. Da der größere Teil der Patienten eine histologisch verifizierte N2- oder N3-Metastasierung aufwies, erfolgte in der Mehrzahl der Patienten die definitive Chemostrahlentherapie.

Primärer Endpunkt: 2-Jahres-Gesamtüberleben: 23,3% (Median 13,5 Monate, 1-J-OS 56,4%, 3-J-OS 17,5%).

Sekundäre Endpunkte: Progressions-freies Überleben (PFS): Median 12,1 Monate (1-J-PFS 51,3%, 2-J-PFS und 3-J-PFS 13,6%). Lokale Rückfälle: nur 2 Patienten (5%) hatten ein lokales Rezidiv.

Evidenzbewertung: Einzige, prospektive, kontrollierte Phase-II Studie mit geringer Heterogenität und klarem Therapiealgorithmus, mit gut definierter Patientenpopulation. Prospektives Studiendesign. LoE Klassifikation (Oxford : 2 b)

8.6.12.4. **Vorgehen im „neuen vorgeschlagenen Stadium IVB* (IASLC 2016/17)“**8.6.12.5. **Lokaltherapie von Hirnmetastasen**

8.117.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad A	Patienten mit einer isolierten Hirnmetastase soll eine stereotaktische Präzisionsstrahlentherapie oder eine Operation mit anschließender Tumorbett-Nachbestrahlung angeboten werden.	
Level of Evidence 1b-4	Literatur: Randomisierte Studien [928, 929]. Weitere Quellen: multiple Thoraxchirurgische und Strahlentherapeutische retrospektive Fallserien [930-933]	
	Konsensstärke: 100 %	

8.118.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad B	Bei Patienten mit zwei bis vier Hirnmetastasen (stereotaxierbar, < 3 cm) sollten bei gutem Allgemeinzustand nach interdisziplinärer Absprache eine stereotaktische Präzisionsstrahlentherapie der einzelnen Hirnmetastasen angeboten werden.	
Level of Evidence 1b-4	Literatur: [928, 931, 934-937].	
	Konsensstärke: 100 %	

8.119.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad B	Eine alleinige Ganzschädelbestrahlung sollte als Ersttherapie bei Patienten in gutem Allgemeinzustand und 1 bis 4 stereotaxierbaren Hirnmetastasen vermieden werden.	
Level of Evidence 1b-4	Literatur: [928, 931, 934-937]	
	Konsensstärke: 100 %	

Hintergrund

Die wirksamste Therapie einer solitären (einzelne Hirnmetastase ohne Metastasen außerhalb des Zentralnervensystems) oder einer singulären (einzelne Hirnmetastase mit weiteren extrazerebralen Metastasen) Hirnmetastase beinhaltet die Resektion der Metastase oder eine stereotaktische Strahlentherapie. Vorteile der Operation bestehen bei raumfordernden Metastasen > 3 cm oder bei größeren infratentoriellen Metastasen mit Hirnstammkompression oder Liquoraufstau. Hier kann die metastatische Raumforderung durch die Operation sofort entfernt werden. Wenn Zweifel an der Einordnung der

Raumforderung als Metastase besteht, ermöglicht die Operation eine histologische Abklärung. Im Einzelfall kann auch bei 2-3 Hirnmetastasen eine Operation indiziert sein. In zwei von drei kleineren, randomisierten Studien wurde bei Patienten mit einer singulären oder solitären Hirnmetastase ein deutlicher Überlebensvorteil mit einer Operation und postoperativer Ganzhirnstrahlentherapie im Vergleich zur Ganzhirnradiatio alleine gefunden [929, 938, 939]. Eine postoperative Ganzhirnstrahlentherapie kann dabei nach zwei weiteren randomisierten Studien zwar das Lokalrezidivrisiko am Ort der Resektion senken und darüber hinaus die Inzidenz distanter Hirnmetastasen an anderer Stelle im Hirn reduzieren [929, 931], wobei der Effekt auf die Lokalrezidive stärker ausgeprägt war, nicht aber das Gesamtüberleben oder das Überleben in funktioneller Unabhängigkeit. Unter Vermeidung der neurokognitiven Belastungen durch die Ganzhirnradiatio kann der lokale Effekt der Ganzhirnbestrahlung auch durch eine alleinige gezielte Strahlentherapie des Tumorbetts erreicht werden [940].

Mit der stereotaktische Einzeitstrahlentherapie oder Radiochirurgie (SRS) können ebenfalls hohe lokale Tumorkontrollraten von um 70%-75% nach einem Jahr in prospektiven Studien (Aoyama 2008 [931, 941, 942] oder vpn über 80% in größeren retrospektiven Serien erreicht werden [943, 944]. Die SRS kann bis zu Metastasendurchmessern von 3.0 cm oder einem Metastasenvolumen bis 15 ml durchgeführt werden [945]. Sie kann bei multiplen Läsionen, Metastasenlage in eloquenten Arealen oder auch im Hirnstamm durchgeführt werden [944]. Bei größeren Metastasen kann eine fraktionierte stereotaktische Strahlentherapie durchgeführt werden [946, 947].

Ein überlebensverlängernder Effekt wurde bei Patienten mit einer solitären oder singulären Hirnmetastase in einer größeren randomisierten Studie mit der SRS in Kombination mit einer Ganzhirnradiatio im Vergleich zur Ganzhirnradiatio alleine gefunden [928]. Im Arm mit SRS war zudem die funktionelle Autonomie der Patienten, gemessen am Karnofsky-Index 6 Monate nach Therapie, verbessert. In einer zweiten randomisierten Studie von Kondziolka 1999 wurde bei Patienten mit 2-4 Hirnmetastasen ein signifikanter Vorteil nach SRS mit Ganzhirnradiatio auf dem Endpunkt der der lokalen Tumorkontrolle im Hirn im Vergleich zur Ganzhirnradiatio alleine gesehen. Die Operation gefolgt von Ganzhirnradiatio versus SRS alleine wurden nur in einer kleinen randomisierten Studie bei Patienten mit Hirnmetastasen < 3 cm miteinander verglichen, wobei kein Unterschied in den lokalen Tumorkontrollraten oder dem Überleben gefunden wurde [948]. Ob bei Patienten mit NSCLC und wenigen (1-4), asymptomatischen, synchronen Hirnmetastasen bei der Erstdiagnose, die für eine SRS geeignet sind, die SRS zunächst bis zum Abschluss der Chemotherapie oder bis zum Progress zurückgestellt werden kann, wurde von Lim et 2015 untersucht [949]. Diese Studie wurde vor der Einführung der Thyrosinkinase-Inhibitoren als mögliche Erstlinientherapie durchgeführt. Es erfolgte ein engmaschiges Monitoring der Patienten mittels MRT. Das Risiko pro Zeiteinheit zu versterben betrug im Arm mit initialer Chemotherapie das 1.20 (0.77 – 1.89) fache von dem im Arm mit initialer SRS. Eine Gleichwertigkeit des Zurückstellens der SRS bis ans Ende der systemischen Therapie kann aus dieser kleineren Studie nicht abgeleitet werden kann. Signale für Unterschiede in der Neurokognition oder Lebensqualität wurden hier nicht gefunden.

Der frühe Einsatz der Ganzhirnradiatio direkt nach der SRS bei 1-4 Hirnmetastasen wird zunehmend kritisch gesehen, da sie zu Beeinträchtigungen von Lebensqualität und Neurokognition führen kann, ohne dass einen Überlebensvorteil in großen Studien zur SRS versus SRS kombiniert mit einer Ganzhirnradiatio gefunden wurde [931, 935, 941, 942, 950]. Nach SRS und Ganzhirnradiatio wurde eine Verschlechterung des Gedächtnisses und der Lernfähigkeit im Vergleich zur SRS alleine gesehen [935]. In der Studie von Brown et al. 2016 wurde bei vergleichbarem Langzeitüberleben eine

Verschlechterung der Neurokognition und Lebensqualität drei Monaten nach Therapie im Arm mit zusätzlicher Ganzhirnradiatio gefunden. Zwar war die Tumorkontrolle im Gehirn nach zusätzlicher Ganzhirnradiatio besser. Dies konnte jedoch im Arm mit alleiniger SRS durch eine höhere Rate von Rezidivbehandlungen aufgefangen werden. In der hochpalliativen Situation bei Patienten mit Hirnmetastasen zeigte eine pragmatische randomisierte Studie bei Patienten mit einer medianen Überlebenszeit von nur 9,2 Wochen, dass die Ganzhirnradiatio nur zu einer geringen Verbesserung des Lebensqualität-adjustierten Überlebens von 4,7 Tagen (90% CI: -3,3 – 12,7 Tage) im Vergleich zur optimierten supportiven Behandlung (OSC) führt. Dabei überschreitet der Vertrauensbereich für diese Differenz die präspezifizierte Nichtinferioritätsgrenze von 7 Tagen [951]. Somit schließt diese Studie die Überlegenheit von Ganzhirnradiatio nicht aus, aber die Non-inferiorität von OSC ist plausibel. Insgesamt sollte aus den oben genannten Studien gefolgert werden, dass wenn eine Ganzhirnradiatio bei Patienten mit Hirnmetastasen beim Lungenkarzinom appliziert wird, diese nicht zu früh und nicht zu spät im Verlauf der Krankheit angewendet werden sollte.

8.6.12.6. Lokalthherapie von isolierten Nebennierenmetastasen

8.120.	Konsensbasierte Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad 0	Für die lokal ablativ Therapie der isolierten Nebennierenmetastase können drei Verfahren eingesetzt werden (Stereotaxie bei Metastasen unter 3 cm, offene oder minimal invasive Operation).	
Level of Evidence 3	Literatur: [918, 932, 952, 953]	
Konsensstärke: 100 %		

Hintergrund

Auch für die Therapie von Nebennierenmetastasen hat sich die Präzisionsstrahlentherapie als eine alternative Maßnahme zur Operation entwickelt [918, 932, 952, 953]. Bezüglich der operativen Therapie werden sowohl minimal-invasive Operationsverfahren wie auch die klassischen operativen Techniken eingesetzt. Eine klare Empfehlung für eines dieser drei Verfahren kann derzeit nicht ausgesprochen werden. Möglicherweise ist es wichtiger die Technik mit der vor Ort größten Erfahrung hierfür zu nutzen.

8.6.12.7. Lokalthherapie von Knochenmetastasen

8.121.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad B	Bei Patienten mit solitärer Knochenmetastase sollte eine definitive Lokalthherapie angeboten werden (Operation oder stereotaktische Radiotherapie)	
Level of Evidence 3	Quelle: retrospektive Fallserien [954-958], keine prospektive Phase-II Studie	
Konsensstärke: 96 %		

Hintergrund

Bei solitären Knochenmetastasen ohne Rückenmarkskompression bietet sich die lokal ablativ Radiotherapie als durchaus gleichwertige und in vielen Fällen weniger langfristig körperlich einschränkende Therapiemaßnahme im Vergleich zu operativ-resezierenden Maßnahmen an [954]. Eingesetzt werden hierfür einerseits Einzeit- oder fraktionierte stereotaktische Strahlentherapiechemata (z.B. 1x18-24 Gy [955, 956] oder 3 x 8-10 Gy [957, 958]). Dabei sind die Rückenmarktoleranzen, die unterhalb der genannten Gesamtdosen im Tumor für die verschiedenen Fraktionierungsschemata liegen, einzuhalten [959, 960]. Bei Rückenmarkskompression bringt die Dekompressionsoperation die schnellste Entlastung. Daher soll der Neurochirurg oder Orthopäde/Unfallchirurg von Anfang an in das Therapiemanagement bei Rückenmarkskompression einbezogen werden. Die Inzidenz einer lokaler Tumorprogression innerhalb von 12 Monaten beträgt in größeren Serien nach chirurgischer Dekompression des Rückenmarks und postoperativer Stereotaktischer Strahlentherapie < 10% [955].

8.6.12.8. **Lokaltherapie des Lungentumors bei oligometastasierter Erkrankung**

8.122.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad A	Die definitive Therapie des Primärtumors soll mit denselben Algorithmen durchgeführt werden wie in der M0- Situation.	
Level of Evidence 2	Literatur:[921].	
	Konsensstärke:	

Hintergrund

Prinzipiell sollte bei Patienten mit oligometastatischer Erkrankung, wenn ein lokal-ablatives Konzept verfolgt wird, der Primärtumor ebenfalls mit vergleichbaren Therapiekonzepten behandelt werden wie in der nicht-OMD-Situation [921].

Wenn bei Patienten mit OMD die Therapieplanung erfolgt, sollte berücksichtigt werden, dass der Nachweis einer N2 oder N3 Situation für diese Patientengruppen einen ungünstigen prognostischen Faktor darstellt. Die günstigsten Langzeitüberlebensraten finden sich bei nachgewiesener N0-Situation (PET-CT negativ, oder: EBUS negativ, Mediastinoskopie negativ) [892-910, 956, 961-965].

Bei nachgewiesenem N2- oder N-3 Befall im Rahmen des initialen Stagings und Vorliegen von mehreren Fernmetastasen in einem Organsystem (2-4) sind nach Integration einer definitiven Lokaltherapie im Bereich des Primärtumors und Mediastinums bei selektionierten Patienten in einzelnen retrospektiven Serien ausreichend, so dass eine derartige Lokaltherapie bei selektionierten Patienten gerechtfertigt ist [895, 915]. In der grösseren Serie aus dem MD Anderson Cancer Center war die N-Kategorie nach definitiver loko-regionaler Therapie kein signifikanter Prognosefaktor mehr [966], in der Serie aus Zürich betrug das Überleben pN1/pN2 Patienten nach 4 Jahren 30% [895]. Ashworth et al. 2014 stellten ein multifaktorielles Prognosemodell für Patienten mit oligometastasiertem Lungenkarzinom nach radikaler Lokaltherapie auf [893].

Präferentiell sollten diese wenigen – meist jungen - Patienten entweder im Rahmen von Registerstudien detailliert dokumentiert werden oder am günstigsten im Rahmen von prospektiv geplanten klinischen Studien behandelt werden. Insbesondere bei diesen Patienten ist die Integration einer Cisplatinbasierten Systemtherapie aufgrund des hohen systemischen Rezidivrisikos/Progressionsrisikos von Bedeutung. Prinzipiell ist bei diesen Patienten aufgrund des Verteilungsmusters der Metastasierung auch immer das Vorliegen einer molekulargenetischen Treibermutation durch entsprechende molekularpathologische Diagnostik (siehe Kapitel 6.6.10) auszuschließen.

Eine genaue Dokumentation dieser Patienten könnte zukünftig zu einer detaillierteren und differenzierten Stratifizierung dieser Patientengruppe führen [922, 923].

8.6.12.9. Systemtherapie bei OMD

8.123.	Konsensbasiertes Statement	2018
Empfehlungsgrad EK	Bei Patienten mit OMD sollte die platinhaltige Kombinationschemotherapie als frühzeitige Induktionstherapie angeboten werden.	
Konsensstärke: 96 %		

Hintergrund

Die Platinhaltige Kombinationschemotherapie sollte als frühzeitige Induktionstherapie appliziert werden. Hiermit wird eine frühzeitige prognostische Einschätzung derjenigen Patienten ermöglicht, die auf die Behandlung ein akzeptables, klinisches Ansprechen und damit eine ausreichende Effektivität des interdisziplinären Gesamtbehandlungsprotokolls bis hin zu einem kurativ-intendierten Behandlungskonzept zeigen.

Wie im Stadium IIIA und IIIB, besteht auch bei Patienten mit OMD ein besonders hohes systemisches Risiko [921-923]. Hieraus ergibt sich per se die Notwendigkeit einer systemischen Therapiekomponente im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzeptes. Für die Systemtherapie ist aufgrund von randomisierten Phase-III-Studien und konsekutiven Metaanalysen die Indikation für eine Cisplatinbasierte Kombinationschemotherapie gegeben [967]. Im Rahmen von multimodalen Behandlungsprotokollen bei Patienten mit wenigen Fernmetastasen hat Cisplatin besonders für das erwünschte „Downsizing“ und „Downstaging“ der Tumorherde und der hierdurch induzierten höheren Remissionraten eine hohe Bedeutung [775, 967, 968]. In der Regel werden bei der kombinierten Radio-Chemotherapie 2 Zyklen der Chemotherapie appliziert. Alle Studien, die eine konsolidierende Chemotherapie nach Radio-Chemotherapie in den Stadien IIIA und IIIB gegen Beobachtung geprüft haben, erbrachten hinsichtlich der Endpunkte PFS und OS keinen Vorteil. Inwieweit eine Erhöhung der Zyklenzahl bei OMD und Durchführung einer definitiven Radio-Chemotherapie einen Vorteil bringen, ist nicht geklärt.

Wird die Systemtherapie im Sinne einer neoadjuvanten- oder Induktions-Chemotherapie an den Anfang des Behandlungsprotokolls gestellt, kann das Ansprechen auf die Induktionsbehandlung als positive – biologische – Vorprobe genutzt werden, um diejenigen Patienten zu identifizieren, die einen potentiellen Nutzen von einer weiteren Lokalthherapie erfahren könnten [775, 921]. Neben dem bildgebenden Ansprechen (nach RECIST-Kriterien) kommt hier dem funktionellen Ansprechen (z.B. im Rahmen von PET-Untersuchungen) eine besondere Aussagekraft zu (Quelle: Metaanalyse neoadjuvante Chemotherapie versus adjuvante Chemotherapie in frühen Stadien, Analogieschluss [619]).

Die Behandlung von Patienten mit Adenokarzinomen und nachgewiesener Treibermutation im Rahmen von multimodalen Behandlungsprotokollen ist bisher noch eine Ausnahmesituation. Dennoch gibt es erste Erfahrungen, dass es im Rahmen von multimodalen Protokollen sinnvoll sein kann, den Einsatz von molekular gezielter Therapie in Kombination mit Lokalthherapie im Bereich von isolierten Tumorherden zu integrieren [969]. Hierfür spricht insbesondere die der Chemotherapie überlegene Ansprechrate (ORR) (siehe Kapitel 8.6.5, 8.6.6, 8.6.7, 8.6.8). Diese Patienten sollten präferentiell im Rahmen von Registerstudien detailliert dokumentiert und -wenn möglich- im Rahmen von prospektiven klinischen Studien behandelt werden [969] (siehe auch [NCT02326285](#)).

Zusammenfassung:

Aufgrund des seltenen Auftretens einer oligometastatischen Tumorausdehnung (OMD) beim NSCLC (a.1 extrathorakale Metastase b. 2-4 extrathorakale Metastasen in einem Organ) empfiehlt sich die präferentielle Erfassung dieser Patienten, ihrer individuellen Therapiekonzepte und ihres Verlaufes im Rahmen von gut dokumentierten klinischen Registerstudien oder prospektiven Phase-II oder randomisierten Phase-II Therapiestudien. Die Priorität liegt dabei auf Patienten mit nur einer isolierten Organmetastase (a), was dem neuen M-Deskriptor M1b entspricht. Die Dokumentation von Patienten mit wenigen Fernmetastasen (b; 2-4) in Registern sowie die Rekrutierung in klinische Studien ist zur Weiterentwicklung kurativer Behandlungsprotokolle, zur Gewinnung von evidenzbasierten Daten sowie zur Präzisierung des Stadiensystems, beim Lungenkarzinom zwingend zu empfehlen.

8.6.13. Algorithmen zum Stadium IV / IIIB (ohne Indikation zur definitiven Radiatio)

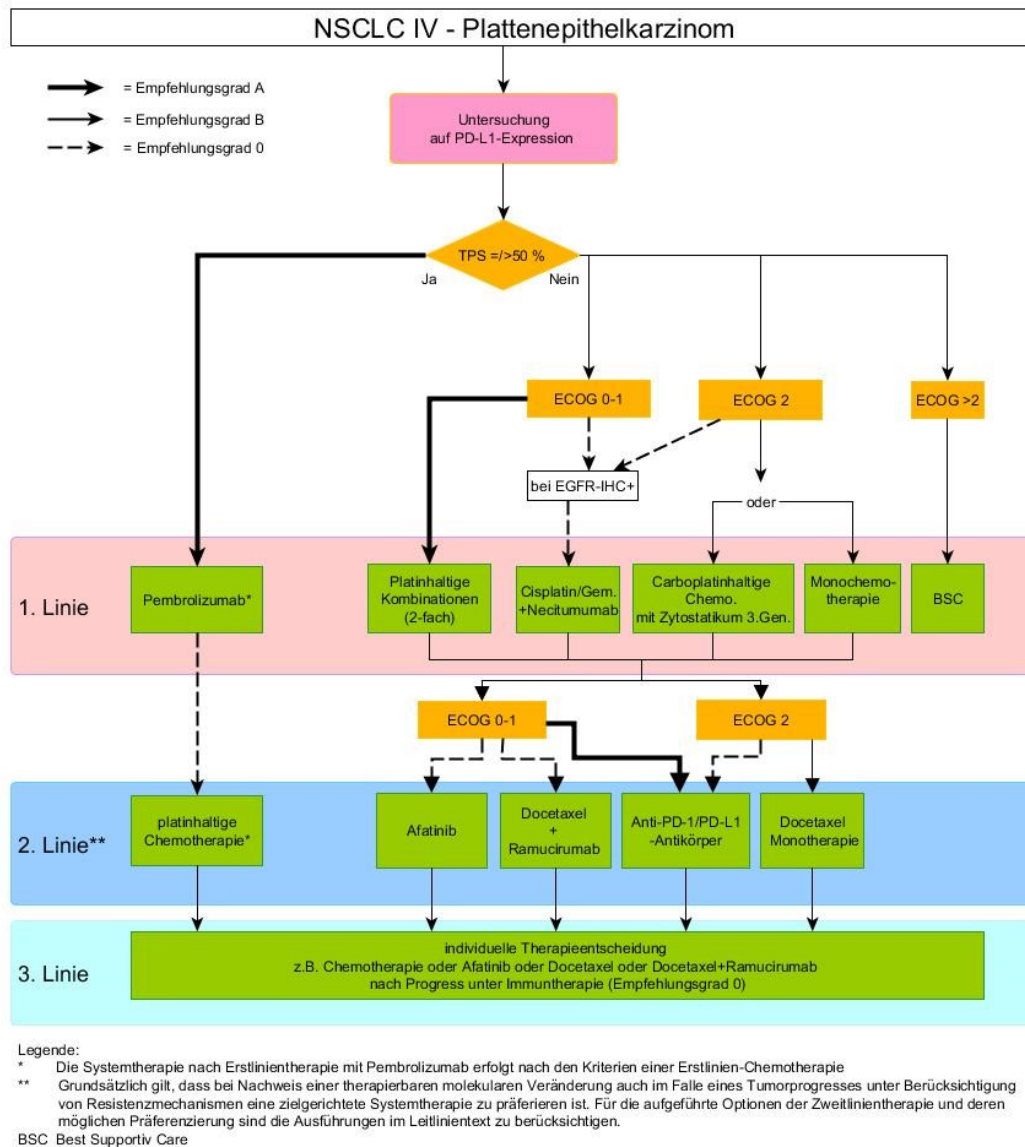
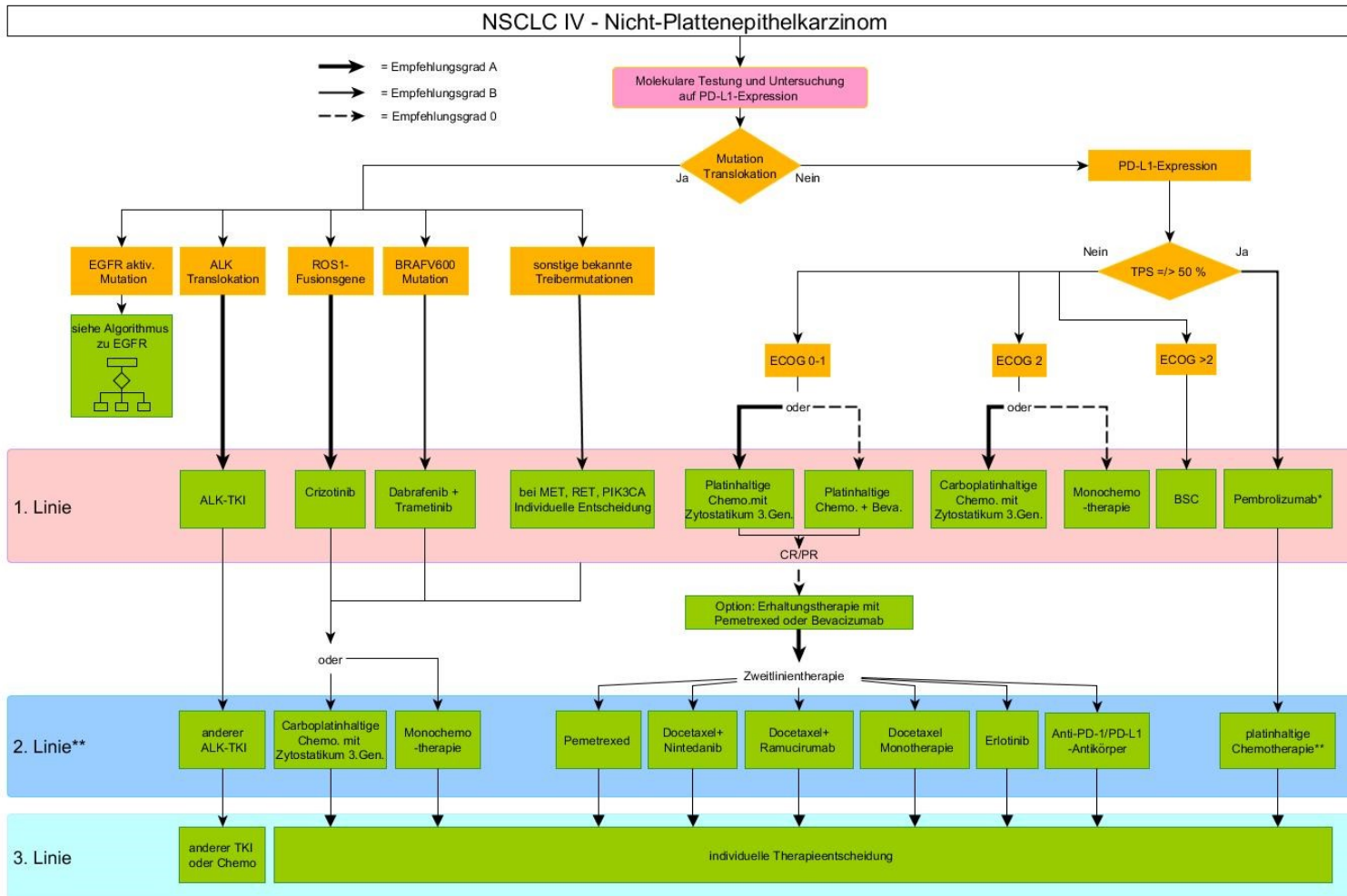


Abbildung 12: Algorithmus zur Therapie des nicht-kleinzelligen Plattenepithelkarzinoms im Stadium IV/IIIB (ohne Indikation zur definitiven Radiatio)



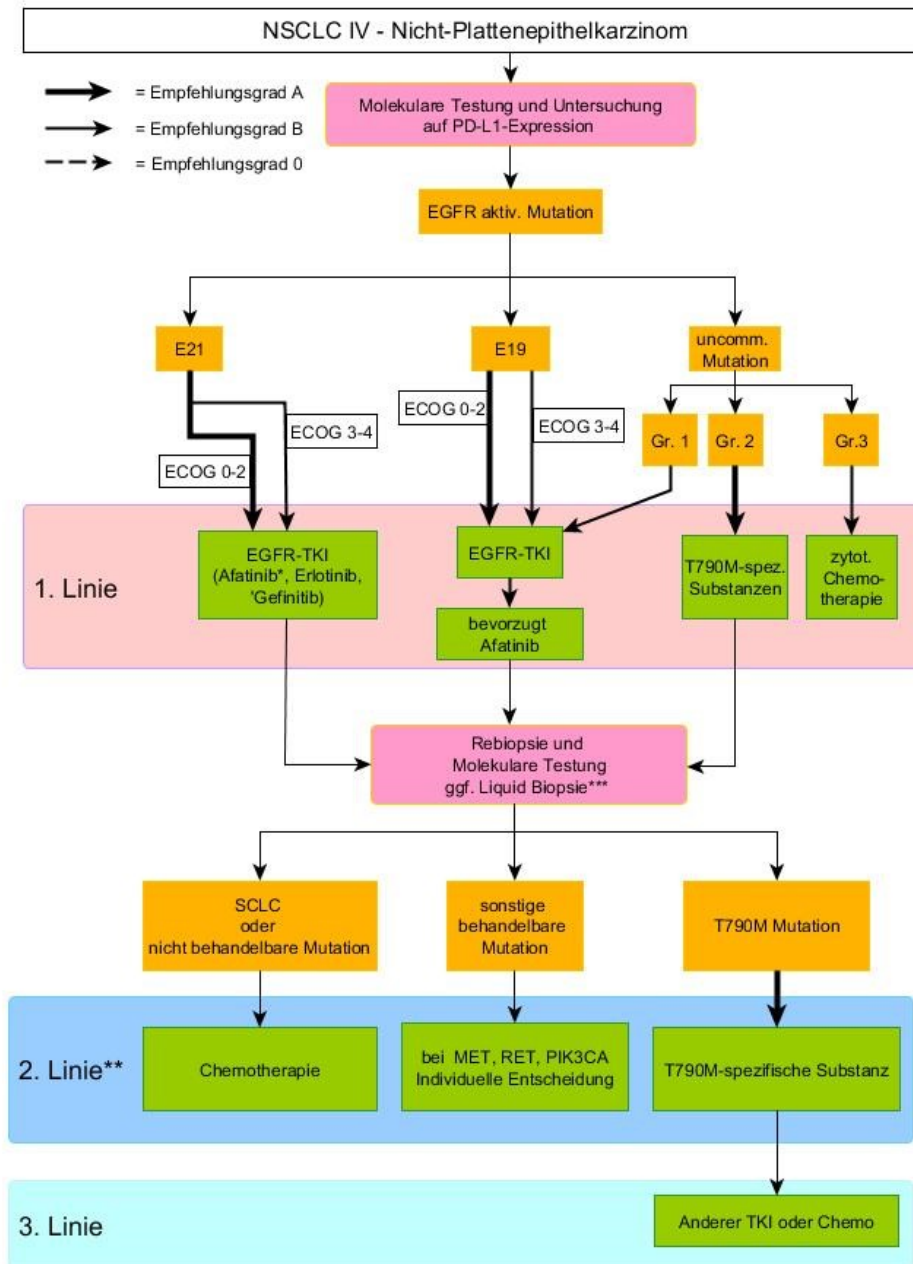
Legende:

* Die Systemtherapie nach Erstlinientherapie mit Pembrolizumab erfolgt nach den Kriterien einer Erstlinien-Chemotherapie

** Grundsätzlich gilt, dass bei Nachweis einer therapierbaren molekularen Veränderung auch im Falle eines Tumorprogresses unter Berücksichtigung von Resistenzmechanismen eine zielgerichtete Systemtherapie zu präferieren ist. Für die aufgeführte Optionen der Zweitlinientherapie und deren möglichen Präferenzierung sind die Ausführungen im Leitlinientext zu berücksichtigen.

BSC Best Supportiv Care
 CR komplette Remission
 PR partielle Remission

Abbildung 13: Algorithmus zur Therapie des nicht-kleinzelligen Nicht-Plattenepithelkarzinoms im Stadium IV/IIIB (ohne Indikation zur definitiven Radiatio)



Legende:

* Afatinib zeigte in einer Phase-II-Studie eine signifikant erhöhte ORR gegenüber Gefitinib (Lux-7-Studie)

** Grundsätzlich gilt, dass bei Nachweis einer therapierbaren molekularen Veränderung auch im Falle eines Tumorprogresses unter Berücksichtigung von Resistenzmechanismen eine zielgerichtete Systemtherapie zu präferieren ist. Für die aufgeführte Optionen der Zweitlinientherapie und deren möglichen Präferenzierung sind die Ausführungen im Leitlinientext zu berücksichtigen

*** Bei nicht ausreichendem Gewebe für eine molekulare Diagnostik und wenn eine erneute Biopsie nicht mit vertretbarem Risiko durchgeführt werden kann.

Bei akquirierter EGFR-TKI-Resistenz und negativer Biopsie in Bezug auf T790M.

Bei akquirierter EGFR-TKI-Resistenz und wenn eine Gewebe-Rebiopsie nicht zur Verfügung steht.

Abbildung 14: Algorithmus zur Therapie des nicht-kleinzelligen Nicht-Plattenepithelkarzinoms mit EGFR aktivierenden Mutationen im Stadium IV/IIIB (ohne Indikation zur definitiven Radiatio)

9. Behandlung des kleinzelligen Lungenkarzinoms

9.1. Einleitung

Kleinzellige Lungenkarzinome stellen ca. 15 % der heute diagnostizierten Bronchialtumoren 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 % [970]. 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 Fünfjahresüberlebensrate bei limitierter Erkrankung zwischen 10 % und 20 % [971], [972], [973]. Zumindest bei Fehlen einer hämatogenen Fernmetastasierung ist die Erkrankung somit potentiell kurativ behandelbar.

9.2. Prognoseparameter

9.1.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad C	Die Tumorausbreitung sollte nach TNM Merkmalen und dem aktuellen Stagingssystem der UICC erfolgen.	

Siehe Kapitel 6.5.

9.2.	Evidenzbasiertes Statement	2010
Level of Evidence 2c	Von besonderer prognostischer Bedeutung sind ECOG Performance Status, Geschlecht und LDH. Forschungsbedarf: Es sollten prospektive Studien auf dem Boden der UICC-Klassifikation durchgeführt werden.	

Hintergrund

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-Stagingssystem 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 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

*Ipsilaterale und/oder kontralaterale supraklavikuläre Lymphknotenmetastasen und zytologisch maligner Pleuraerguss werden von einigen Gruppen auch dem Stadium extensive disease zugerechnet.

Ein sehr begrenztes Stadium mit auf die Lunge begrenztem Primärtumor und ohne mediastinalen Lymphknotenbefall (sog. Very Limited Disease, VLD, nach UICC T1-2 N0-1) wird lediglich bei ca. 5 % der Patienten diagnostiziert. Etwa 25 % - 35 % werden im Stadium limited (nach UICC T3-4 N0-1 und T1-4N2-3M0) und 60 % - 70 % im Stadium extensive (nach UICC M1) diagnostiziert.

Neben der Tumorausbreitung sind die Patientenmerkmale Allgemeinzustand nach ECOG Performance Status und Geschlecht prognostisch relevant [974], [975], [976], [977], [978], [979]. Frauen weisen in allen Untergruppen eine günstigere Prognose auf [980], [981]. 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 [982].

Der wesentliche Laborparameter mit prognostischer Aussagekraft ist die LDH. Die Prognose verschlechtert sich stetig 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 [983] (Evidenzgrad 2c).

9.3. Behandlungsstrategie in der Übersicht

9.3.1. 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 intracerebrale 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.

9.3.2. 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 [984]. 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) [985]. 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 [986] (Evidenzgrad 1b).

Ein primär alternierendes Vorgehen ist einem sequentiellen Vorgehen mit Therapiewechsel bei Progress nicht überlegen (Evidenzgrad 1b) [987], [988], [989], [990], [991], [992], Wampler et al 1991, [993], [628], [994].

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 [995], [996] (Evidenzgrad 1b).

9.4. Behandlung im Stadium T1-2N0-1M0 (VLD)

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.

9.4.1. Operation bei bekannter Histologie

9.3.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad B	<p>Trotz der eher negativen Phase-III-Erfahrungen sind die in Phase-II-Studien gesehe- nen Langzeitüberlebensdaten bei primärer Operation ausgesprochen günstig. Daher ist die primäre Operation bei Patienten mit T1-2N0-1 SCLC ohne mediastinalen Lymphknotenbefall ein gerechtfertigtes Vorgehen.</p> <p>Da der Stellenwert der Operation jedoch nicht durch eine prospektiv randomisierte Studie abgesichert ist, sollte unter Berücksichtigung von postoperativer Funktion und Lebensqualität allerdings auf eine Pneumonektomie verzichtet werden. Zudem ist ein mediastinaler Lymphknotenbefall präoperativ durch das Staging unter Einbe- ziehung von FDG-PET/CT auszuschließen.</p>	

Hintergrund

Eine alleinige Operation ist für ein kleinzelliges Lungenkarzinom eine unzureichende Therapiemaßnahme [997] (Evidenzgrad 1c). Operative Therapien müssen stets mit chemotherapeutischer Behandlung kombiniert werden [998], [999], [1000] (Evidenzgrad 2b). In Phase-II-Studien mit primärer Operation und adjuvanter Chemotherapie [1001], [1002], [1003] erreichten Patienten mit pathologisch gesichertem Stadium I (N0-Situation) 3-Jahres-Überlebensraten von 50-70 % (Evidenzgrad 2b), was den Ergebnissen beim nichtkleinzelligen 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 %. Randomisierte kontrollierte Studien zu einer primären Operation und adjuvanten 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 [1004] 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).

Eine zweite randomisierte Studie aus Deutschland [1005] 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).

9.4.2. Postoperative Chemotherapie

9.4.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad A	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)	

Hintergrund

Postoperativ muss eine adjuvante Chemotherapie angeschlossen werden. Ältere Studien mit alleiniger Operation konnten in nahezu keinem Fall ein Langzeitüberleben erreichen [997], erst die Einführung der zusätzlichen Chemotherapie hat die Prognose entscheidend verbessert [1001], [1002], [1003] (Evidenzgrad 2b). Dabei scheinen platinhaltige Protokolle nicht-platinhaltigen überlegen zu sein. In einer Untersuchung von Brock et al 2005 betrug bei 82 Patienten die Fünfjahresüberlebensrate für Patienten mit platinhaltiger Therapie 68 % im Vergleich zu nur 32 % bei nichtplatinhaltiger Therapie. Weitere Prognoseparameter für ein besseres Fünfjahresüberleben waren vollständige Lobektomie vs. limitierte Resektion (50 vs. 20 %) und Frauen versus Männer (60 vs. 28 %).

9.4.3. Postoperative Strahlentherapie

9.5.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad B	Nach operativer Resektion wird in allen Untergruppen neben der adjuvanten Chemotherapie eine prophylaktische Radiatio des Schädels empfohlen. Ein häufig eingesetztes Vorgehen sieht die Gabe von 30 Gy in 15 Fraktionen vor (Evidenzgrad 2b).	

9.6.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad D	Bei N1-Befall sollte eine individuelle Entscheidung zur Mediastinalbestrahlung in Abhängigkeit von Lymphknotenlokalisierung und chirurgischer Einschätzung der Radikalität getroffen werden.	

9.7.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad B	Bei N2-Befall wird eine Mediastinalbestrahlung empfohlen. Diese sollte in einer Dosis von 50-60 Gy in konventioneller Fraktionierung durchgeführt werden (Evidenzgrad 2b).	

9.8.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad D	Im Falle einer R1/2 Resektion wird ebenfalls eine zusätzliche Mediastinalbestrahlung empfohlen.	

Hintergrund

Zum Stellenwert der Strahlentherapie nach operativer Resektion liegen keine randomisierten Studien vor. Die Therapieempfehlungen beruhen auf den genannten Phase-II-Studien mit primärer Operation [1001], [1002], [1003], 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.

9.4.4. Präoperative Chemotherapie

9.9.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad C	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).	

Hintergrund

Erfahrungen aus Einzelinstitutionen [1002] haben keine Effektivitätsunterschiede zwischen einer primären Operation mit nachfolgender Chemotherapie oder initialer Chemotherapie mit nachfolgender Operation gezeigt (Evidenzgrad 4).

9.4.5. Primäre definitive Chemostrahlentherapie

9.10.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad C	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).	

Hintergrund

Eine Therapiealternative zur Operation mit postoperativer Chemo- und Strahlentherapie ist die primäre Durchführung einer definitiven Chemo-Strahlentherapie analog zum Vorgehen bei T1-4N2-3 M0 Befall. Allerdings sind für dieses Vorgehen keine TNM-bezogenen

Langzeitüberlebensraten verfügbar, so dass selbst über historische Vergleiche keine Beurteilung der Wirksamkeit in den verschiedenen Tumorausprägungen möglich ist.

9.4.6. Vorgehen bei Rundherd mit präoperativ nicht gesichertem kleinzelligen 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 5).

9.4.7. Zusammenfassung und Empfehlungen für zukünftige Entwicklungen

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.

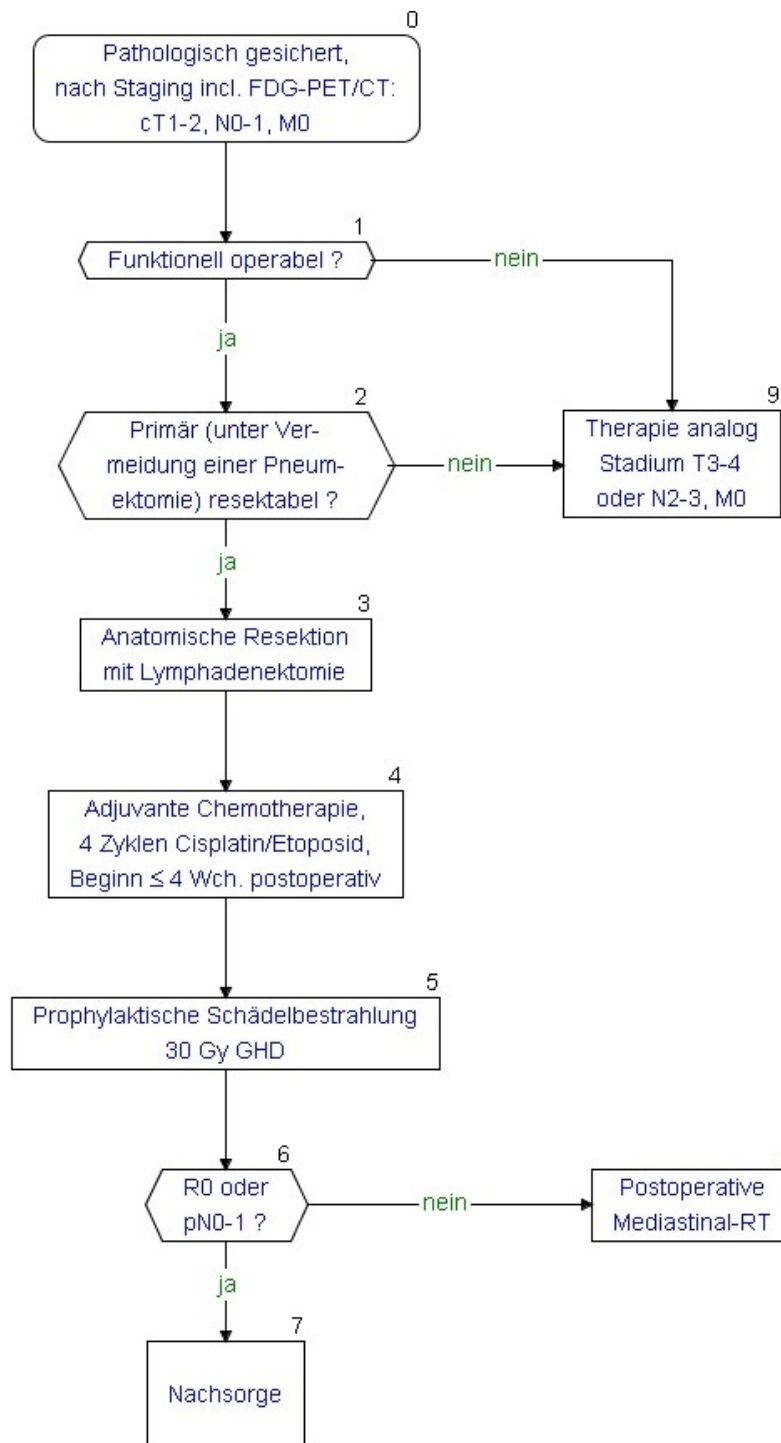


Abbildung 15: Algorithmus zur Therapie des präoperativ gesicherten kleinzelligen Lungenkarzinoms im Stadium cT1-2, N0-1, M0;

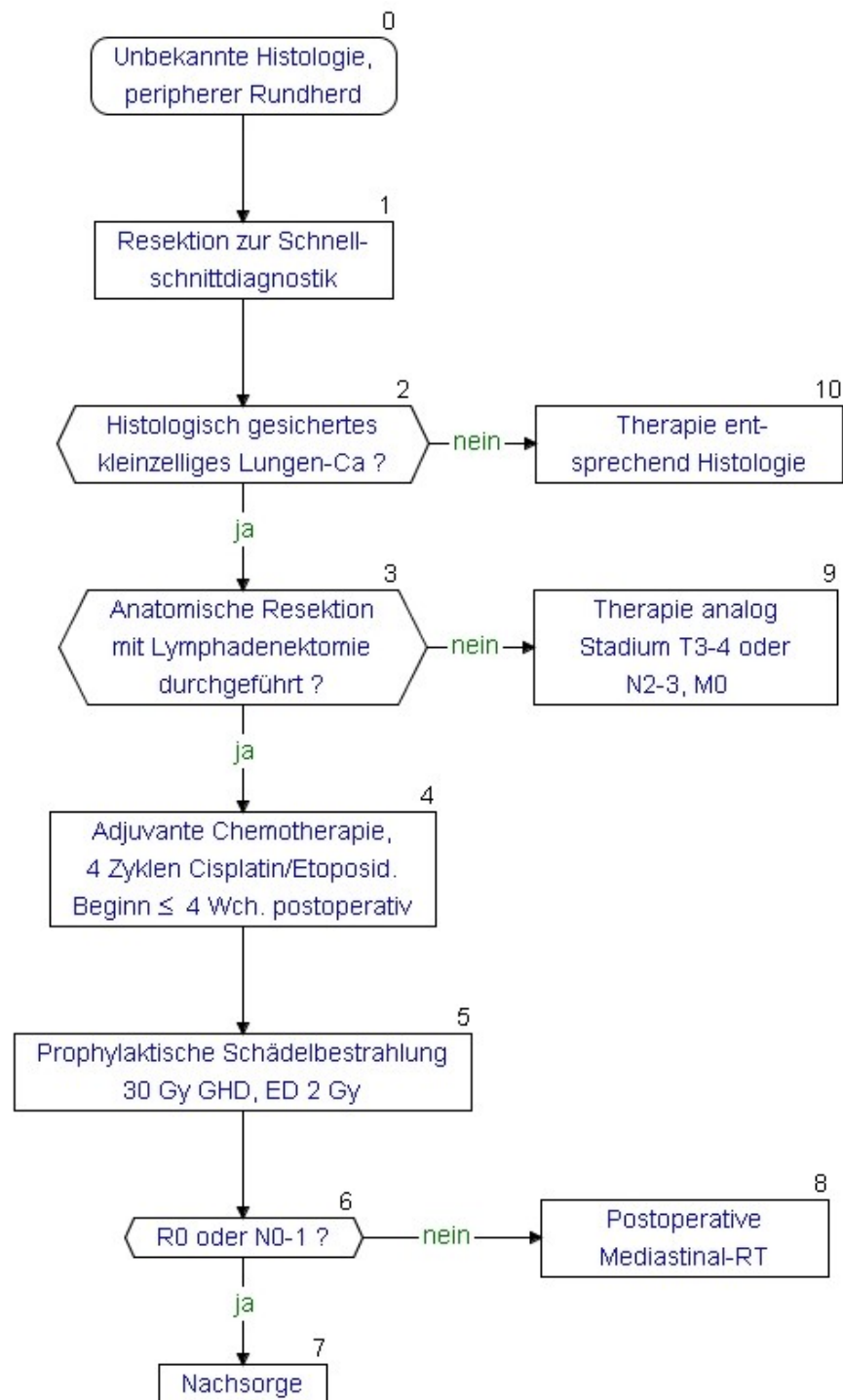


Abbildung 16: Algorithmus zur Therapie des präoperativ nicht gesicherten kleinzelligen Lungenkarzinoms im Stadium cT1-2, N0-1, M0

9.5. 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 %.

9.5.1. Wahl der Chemotherapie

9.11.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad A	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 sollte nur bei eindeutigen Kontraindikationen gegenüber cisplatinhaltigen Schemata eingesetzt werden. Auf die Gabe anthrazyklinhaltiger Regime sollte verzichtet werden (Evidenzgrad 1a).	

Hintergrund

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. [1006], [1007] (Evidenzgrad 1a). Die Metaanalysen basieren allerdings nicht auf individuellen Patientendaten. Neben der vermutlich höheren Wirksamkeit liegt der wesentliche Vorteil der Kombination PE bei nicht fermetastasierter Erkrankung in der uneingeschränkten Anwendbarkeit im Rahmen einer simultanen Chemo-Strahlentherapie. Anthrazyklinhaltige Protokolle sollten hingegen 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 [1008] (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 [1009] 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-Jahresüberleben (25 % vs. 8 %) hochsignifikant günstiger im PE-Arm. Bei ED gab es keine Wirksamkeitsunterschiede (Evidenzgrad 1b).

Die Studie von Thatcher et al 2005 [1010] hatte das carboplatinhaltige 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 [1011] 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 [1012], Havemann et al. 1987 [991]. Eine

Wirksamkeitsverstärkung durch Zugabe von Etoposid wurde auch in einer Studie von Jackson et al 1984 [1013] gesehen. In der Studie der North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) [1014] führte die Addition von Etoposid zum ACO-Schema bei LD-Patienten zur Verbesserung der Prognose. Dieses ACO-E-Schema wurde in einer SWOG-Studie [1015] 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 [1016] 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 [993] waren Ansprechraten und Überlebenszeiten für Cisplatin günstiger als für Carboplatin (Evidenzgrad 2b), eine griechische [1017] und eine skandinavische Untersuchung [1018] 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 [1019] zeigt 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 [1020], Perry et al. 1987 und 1998 [1021], [1022] und Lebeau et al. 1999 [1023] 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 [1024], [1025], 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/ Etoposide [1026]. Auch lassen Studien mit

Dreifachkombinationen im Rahmen der simultanen Chemo-Strahlentherapie keinen offensichtlichen Vorteil im Vergleich zum Standard PE erkennen [1027], [1028] (Evidenzgrad 2b).

9.5.2. Integration der Strahlentherapie

9.12.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad A	Patienten mit bestrahlungsfähiger Primärtumorausdehnung und ohne Fernmetastasierung sollten eine Bestrahlung der Primärtumorregion erhalten (Evidenzgrad 1a)	

Hintergrund

Die zusätzliche Strahlentherapie erhöht bei Patienten mit bestrahlungsfähiger Tumorausbreitung die Langzeitüberlebensrate und ist daher fester Bestandteil des Therapiekonzeptes. Die recht große Zahl an Einzelstudien [1029], [1030], [1031], [1032], [1033], [1034] sind in Metaanalysen zusammengefasst worden. Nach den Ergebnissen der Metaanalysen [1035], [1036] wird die 3-Jahresüberlebensrate durch zusätzliche Strahlentherapie im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie um ca. 5 % erhöht (Evidenzgrad 1a). 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.

9.5.2.1. Simultane vs. konsekutive Chemo-Strahlentherapie

9.13.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad A	Die Applikation der Strahlentherapie in den Tumorstadien T3-4 N0-1 und T1-4N2-3M0 (Limited disease) sollte nach Möglichkeit simultan zur Chemotherapie mit Cisplatin und Etoposid erfolgen (Evidenzgrad 1b)	

9.14.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad B	Patienten unter simultaner Chemo-Strahlentherapie sollten das Rauchen einstellen (Evidenzgrad 2b)	

Hintergrund

In einer Phase-II-Studie der SWOG [1037, 1038] 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 [1039] 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. Zyklus geprüft. Durch die simultane Gabe wurde die mediane Überlebenszeit von 19,7 auf 27,2 Monate verlängert und das Drei- bzw. Fünfjahresüberleben 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 [1040], [1041], [1042], [1043] (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 [76]. Zur Rauchabstinenz sollte daher auch aus therapeutischen und prognostischen Gründen aufgefordert werden

9.5.2.2. Frühe vs. späte Bestrahlung

9.15.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad B	Patienten mit bestrahlungsfähiger Tumorausbreitung sollten nach Möglichkeit eine frühe simultane Chemo-Strahlentherapie erhalten (Evidenzgrad 2a)	

Hintergrund

Randomisierte Studien mit dem Vergleich frühe vs. späte simultane Chemostrahlentherapie haben unterschiedliche Ergebnisse erbracht. Die Studien von Murray et al. 1993 [1044] und Spiro et al. 2006 [1045] 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 Monate und 3-Jahresüberleben 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 Dreijahresüberleben (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 [1046] hatte einen Vorteil für eine frühe hyperfraktionierte akzellerierte Bestahlung im Vergleich zu einer späten beobachtet. Ebenfalls zeigte die randomisierte Phase II Studie von Skarlos et al 2001 [1047] einen Vorteil für einen frühen Bestrahlungsbeginn. Die Studie von Work et al 1997 [1048] 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 [1049], [1050], [1051], [1052]. 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 Vorteil für eine frühe simultane Bestrahlung aus bei Verwendung von cisplatinhaltigen Therapieregimen und Abschluss der Strahlentherapie innerhalb der ersten 30 Behandlungstage (Evidenzgrad 2a).

9.5.2.3. Konventionelle Fraktionierung versus hyperfraktionierte akzelerierte Bestrahlung

9.16.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad B	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)	

Hintergrund

Bei simultaner Chemostrahlentherapie mit Start der Bestrahlung parallel zum ersten Chemotherapiezyklus ist nach den Ergebnissen der Studie von Turrisi et al. 1999 [1053] eine hyperfraktionierte akzelerierte Bestrahlung einer konventionell fraktionierten Strahlentherapie mit gleicher Gesamtherddosis von 45 Gy überlegen. Insbesondere die lokale Tumorkontrolle konnte durch die hyperfraktionierte akzelerierte Strahlentherapie verbessert werden. Das 5-Jahresüberleben betrug 26 % vs. 16 % (Evidenzgrad 1b). In der Studie von Bonner et al. 1999 [1054] 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-Jahresüberleben waren mit 20 vs. 21 % nicht unterschiedlich [1055] (Evidenzgrad 1b).

Nicht sicher geklärt ist, ob der Vorteil der Hyperfraktionierung in der Studie von Turrisi et al. durch eine höhere Gesamtherddosis bei konventioneller Fraktionierung oder auch durch Intensivierung der Chemotherapie ausgeglichen werden kann.

9.5.3. Prophylaktische Schädelbestrahlung

9.17.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad A	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).	

Hintergrund

Zwei kontrollierten Studien von Arriagada et al. 2002 [1056] 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 [1057], [1058] eingegangen, die eine signifikante Erhöhung der 5-Jahres-Überlebensrate um 3 % für die schädelbestrahlten Patienten beschreiben (Evidenzgrad 1a).

Die Studie von Le Pécoux et al. 2009 [1059] untersuchte 2 unterschiedliche Dosierungen der prophylaktischen Schädelbestrahlung. Hier wurden 720 Patienten mit limited disease und kompletter Remission nach Induktionschemotherapie 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 Zweijahresüberlebensrate 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.

9.5.4. Neoadjuvante Therapiekonzepte

9.18.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad C	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 2b).	

Hintergrund

In einer Untersuchung von Eberhardt et al. 1999 [1060] 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 (4xPE) 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 2b).

9.5.5. Intensivierte Therapie

9.19.	Evidenzbasiertes Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad A	Der Nachweis einer Prognoseverbesserung durch intensivierte 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).	

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 [1061]. 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.

Wöchentliche Chemotherapie:

Das Verfahren der wöchentlichen Therapie ist bei Patienten ohne hämatogene Fernmetastasierung in einer randomisierten Studie des MRC in Großbritannien geprüft worden [1062] (Evidenzgrad 1b). Dabei ließ sich kein Überlebensvorteil gegenüber einer konventionellen 3-wöchigen Therapie nachweisen.

Hämatopoetische Wachstumsfaktoren:

In frühen Studien wurden hämatopoetische Wachstumsfaktoren bei Therapien mit fixen Dosierungen und Therapieintervallen eingesetzt. In den Untersuchungen von Crawford et al. 1991 [1063] und Trillet-Lenoir et al. 1993 [1064] 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 [1065] 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 [1066] und Thatcher et al. 2000 [1067] 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. 1991 [993] 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 Ardizzoni et al 2002 [1068] 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 2x2-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 [1069], [1070] (Evidenzgrad 1b).

Vollbluttransfusionen:

Das Konzept der Therapieintensivierung mit Vollbluttransfusion [1071] ist in der großen randomisierten Studie von Lorigan et al. 2005 [1072] 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 versus 14.4 Monaten und Zweijahresüberlebensraten von 22 versus 19 % (Evidenzgrad 1b).

Steigerung der Medikamentendosierung im konventionellen Bereich:

Die randomisierte Studie von Arriagada et al. 1993 [1073] konnte bei 105 LD-Patienten mit einer um 20 % erhöhten Cyclophosphamid- (1000mg/m²) und Cisplatin- (100mg/m²) 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 [1074] konnte mit einer weiteren Dosissteigerung von Cyclophosphamid bei 295 Patienten keine weitere Prognoseverbesserung erreichen. Hier waren komplette Remissionsraten (55 % vs. 53 %) sowie 2-Jahres-rezidivfreie Überlebensraten (21 % vs 18 %) nahezu identisch (Evidenzgrad 1b).

Hochdosistherapie mit autologer Knochenmarkstransplantation oder Blutstammzelltransplantation

Die Studie von Humblet et al. 1987 [1075] 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).

In der Phase-II-Untersuchung von Elias et al. 1999 [1076] 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 [1077, 1078] und Seifart et al. 2003 wurden 3-Jahresüberlebensraten von 45 % bzw. 38 % beobachtet. Noch günstiger waren die Daten von Kiura et al. 2003 [1079] mit einem krankheitsfreien Überleben nach drei Jahren bei 56 % der Patienten.

Eine Phase II Studie mit repetitiver Hochdosistherapie wurde von Leyvraz et al. 1999 [1080] publiziert. Sie bildete die Grundlage für die einzige neuere Phase-III-Studie Leyvraz et al 2008 [1081], 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 Dreijahresüberlebensraten waren mit 19 % jedoch in beiden Armen identisch (Evidenzgrad 1b).

9.5.6. Zusammenfassung und Wertung

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/m² und für Etoposid 300 mg/m² 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 2x täglichen ED 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 ED 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 Gesamtherddosis 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 7).

Bei allen Patienten mit Remission nach Induktionstherapie muss eine Schädelbestrahlung (GHD 30 Gy in ED von 1.8 bis 2.0 Gy) durchgeführt werden.

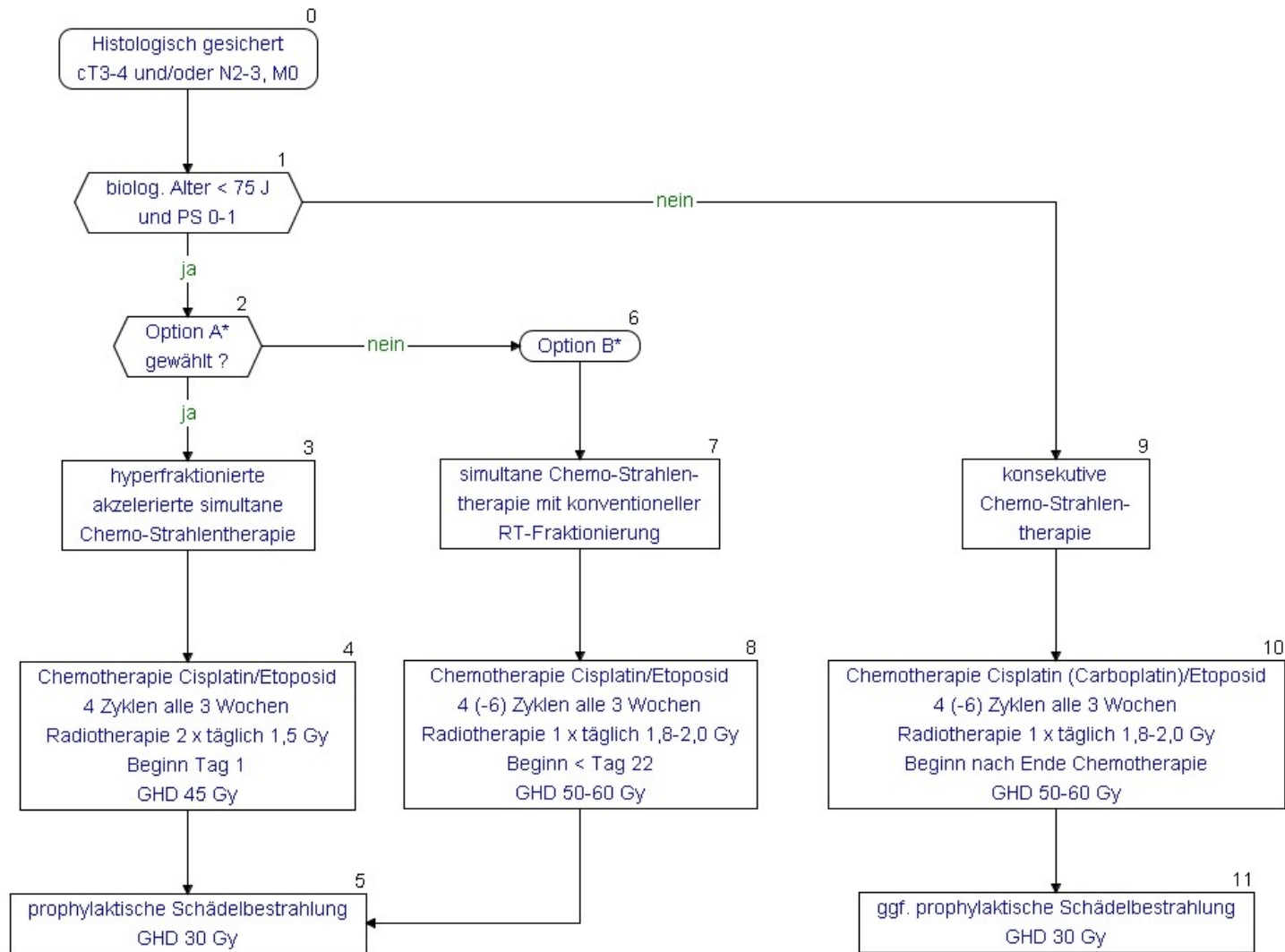


Abbildung 17: Therapie kleinzelliges Lungenkarzinom Stadium T3-4 und/oder N2-3,MO. * Option A (hyperfraktionierte akzelerierte simultane Chemostrahlentherapie) und Option B (simultane Chemostrahlentherapie mit konventioneller RT-Fraktionierung) sind annähernd gleichwertig.

9.6. 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 [1082]. Lokale Maßnahmen können in Abhängigkeit von der klinischen Situation zusätzlich sinnvoll sein.

9.6.1. Wahl der Chemotherapiemedikamente

9.20.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad A	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).	

Hintergrund

In randomisierten Phase-III-Studien ist die Wirksamkeit der etablierten Behandlungsprotokolle bei Patienten mit Fernmetastasierung gleichwertig, so dass kein explizit überlegenes Regime nachgewiesen werden konnte. Die Wahl der Chemotherapiekombination 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 [993] 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 [1017] und eine skandinavische Untersuchung Lassen et al. 1996 [1018] 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 Carboplatin-haltige Protokolle sind anthrazyklinhaltigen Regimen wie ACO (CAV) oder ACE (CDE) im metastasierten Stadium nicht signifikant überlegen ([1016], [1083], [1084], [1085], [1086]) (Evidenzgrad 1b). Der Einsatz anthrazyklinhaltiger Protokolle bleibt daher auch in der first line gerechtfertigt. Bei Einsatz anthrazyklinhaltiger Protokolle sind insbesondere cardiale 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 [1087] 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 diese Studie von Reck et al. 2003 [1088] 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 Drei-jahresüberlebensraten 9 % für CEV und 17 % für TEC (Evidenzgrad 1b).

Die Kombination Carboplatin / Paclitaxel wurde in der Studie von Baka et al. 2006 [1089] 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 Einjahresüberleben 6 % versus 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 [1090] dem Standard-PE-Schema bei insgesamt 154 Patienten überlegen mit medianen Überlebenszeiten von 12,8 Monaten vs. 9,4 Monaten und 1-Jahresüberlebensraten von 58 % vs. 38 %. Aufgrund dieses hochsignifikanten Therapieergebnisses in der Zwischenanalyse erfolgte ein vorzeitiger Studienabbruch. Ebenfalls einen Vorteil für eine Irinotecanhaltige Chemotherapie gegenüber einem Standardregimen wurde in der Studie von Hermes et al 2007 beschrieben. Hier wurde Carboplatin plus Irinotecan gegen Carboplatin plus Etoposid mit vorwiegend oraler Applikation getestet. Zudem waren die Dosierung in einem niedrigen Bereich angesiedelt.

In der Bestätigungsstudie von Hanna et al. 2006 [1091] wurden bei 336 Patienten keine Unterschiede in den medianen Überlebenszeiten (9.3 versus 10.2 Monaten) und Einjahresüberlebensraten (35.4 % versus 36.7 %) gesehen (Evidenzgrad 1b). Auch die Studie der SWOG [1092] 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 versus 5,2 Monaten, das mediane Gesamtüberleben bei 9,9 Monaten versus 9,1 Monaten. Alle diese Unterschiede waren nicht statistisch signifikant. Das Einjahresüberleben betrug 41 % versus 34 % (Evidenzgrad 1b).

Die Kombinationen orales Topotecan/Cisplatin ist von Eckardt et al. 2006 [1093] in einer großen Studie mit Cisplatin/Etoposid verglichen worden. Bei insgesamt 859 Patienten betrugen die medianen Überlebenszeiten 39 versus 40 Wochen und das Einjahresüberleben 31 % in beiden Armen (Evidenzgrad 1b). Auch die Studie von Heigener et al. 2008 [1094] 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/m² an Tag 1, Etoposid wurde in einer Dosis von 100mg Tag 1 – 3 im Arm A und Topotecan in einer Dosis von 1,0 mg/m² Tag 1 bis 5 im Arm B appliziert. Bei

auswertbaren 680 Patienten betrug die mediane Überlebenszeit 10,3 Monate im Topotecan-Arm versus 9,4 Monate im Etoposid-Arm, der Unterschied war nicht statistisch signifikant. Das Einjahresüberleben betrug 36 % versus 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 % versus 56 %. (Evidenzgrad 1b). Die topotecanhaltige Therapie war mit einer deutlich höheren Rate an Neutropenie und Thrombozytopenie vergesellschaftet.

Die Kombination Carboplatin/Gemcitabine besitzt ebenfalls eine vergleichbare Wirksamkeit gegenüber dem PE Protokoll [1095], [1096]. Eine randomisierte Studie im Vergleich zum Standard Cisplatin/Etoposid wurde James et al. 2002 [1097] 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 GALES Studie von Socinski et al. 2008 wurde Carboplatin AUC5 Tag 1 und Pemetrexed 500mg/m² Tag 1 alle drei Wochen gegen Carboplatin AUC5 Tag 1 und Etoposid 100mg/m² 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 versus 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 überzeugender Vorteil einer dieser neuen Kombinationen im Vergleich zum Standard-PE-Schema konnte jedoch bisher nicht beobachtet werden.

9.6.2. Multidrug Protokolle

9.21.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad B	Multidrug Protokolle scheinen in erster Linie für ausgewählte Patienten in gutem Allgemeinzustand eine Alternative zum Standard Platin/Etoposid Protokoll darzustellen (Evidenzgrad 1b).	

Hintergrund

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 [1098] 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 [1099] 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 [1100] (Evidenzgrad 1b), sowie die Addition von Ifosfamid zum PE-Schema [1101] (Evidenzgrad 1b) führten zu einer Verbesserung der Ergebnisse. In einer neueren französischen Studie [1102] wurde durch die Addition von Cyclophosphamid und Adriamycin zum PE-Protokoll (Evidenzgrad 1b) eine deutliche Verbesserung der Überlebenszeit beobachtet. Diese Studie zeigte eine Verlängerung der medianen Überlebenszeit von 9,3 auf 10,5 Monate im 4fach-Kombinationsarm. Dieser Überlebensvorteil wurde jedoch mit einer erheblichen Toxizität erkaufte. 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.

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.

9.6.3. Dosissteigerungen

9.22.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad B	Dosisgesteigerte Therapien sind bei fermetastasierter Erkrankung ohne Vorteil und sollten nicht eingesetzt werden (Evidenzgrad 1b).	

Hintergrund

Für die beiden Standardchemotherapieprotokolle ACO und PE liegen randomisierte Studien [1103], [1104] 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 [1105] war bei dem Vergleich einer niedrig dosierten gegen eine höher dosierte 4fach Kombinations-Chemotherapie aus Cyclophosphamid/ Adriamycin/Cisplatin/Etoposid kein Überlebensvorteil für das dosisgesteigerte Regime nachweisbar (Evidenzgrad 1b). Somit haben Dosissteigerungen in dieser Größenordnung zu keiner Verbesserung der Prognose geführt.

Hochdosistherapien

Die Erfahrungen mit einer Hochdosistherapie sind enttäuschend. In der Studie der EBMT von Leyvranz et al. 1999 [1080] wurden 45 Patienten im Stadium extensive disease mit einer dreifachen sequentiellen Hochdosistherapie mit Stammzellunterstützung behandelt. Hier betragen die medianen Überlebenszeiten 8 Monate und die 2-Jahres-Überlebensrate lag unter 5 % (Evidenzgrad 2b). Auch in der Studie von Fetscher et al. 1999 [1106] 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.

9.6.4. Therapieintervallverkürzung

9.23.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad B	Ein überzeugender Vorteil durch eine dosisintensivierte Therapie konnte bisher nicht nachgewiesen werden. Das Therapieintervall sollte nach Möglichkeit nicht über 3 Wochen hinaus verlängert werden (Evidenzgrad 1b).	

Hintergrund

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 [1107] konnte kein Vorteil für eine wöchentliche Chemotherapie gegenüber einem Standardprotokoll beobachtet werden (Evidenzgrad 1b). Das NCI-Kanada [1108] 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 Dosisintensität 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 [1109] (Evidenzgrad 1b) wie auch in der Untersuchung von Furuse et al. aus Japan 1998 [1110] (Evidenzgrad 1b) ließen sich keine Überlebenszeitunterschiede und damit kein Vorteil der wöchentlichen Chemotherapie nachweisen.

Dosisintensivierung mittels hämatopoetischer Wachstumsfaktoren

Die Studien von Steward et al. 1998 [1066] und Thatcher et al. 2000 [1067], 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 [1068] 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 [1111] beobachtet.

9.6.5. Reduzierte Chemotherapieintensität

9.24.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad A	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 tendentiellen 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).	

Hintergrund

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 [1112] (Evidenzgrad 1b). Eine alleinige orale Etoposidtherapie weist gegenüber einer Standard-Chemotherapie Nachteile auf. Eine randomisierte Therapiestudie des MRC [1113] hat die orale Etoposidgabe mit 2x50mg/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 [1114] 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).

Eine Monotherapie mit Carboplatin ist von White et al. 2001 [1115] 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 [1116], [1117], [1118] (Evidenzgrad 1b) bzw. Etoposid/Vindesin [1119] (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.

9.6.6. Strahlentherapeutische Indikationen bei fernmetastasierten Patienten.

9.25.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad A	<p>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).</p> <p>Bei Verwendung eines Standard Platin/Etoposid Protokolls kann die Bestrahlung parallel zur Gabe einer Chemotherapie erfolgen.</p>	

Hintergrund

Konsolidierende Primärtumorbestrahlung

Bei Patienten mit sehr guter Teil- oder Vollremission der Fernmetastasierung deuten die Ergebnisse von Jeremic et al. 1999 [1120] darauf hin, dass die konsolidierende Primärtumorbestrahlung die Überlebenszeit verlängern könnte (Evidenzgrad 2b, Empfehlungsgrad B).

Symptomorientierte palliative Bestrahlung:

Bei unzureichender lokaler Tumorkontrolle durch die alleinige Chemotherapie, chemotherapieresistenter oberer Einflusstauung, drohender oder vorhandener Kompletatektase 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).

Bestrahlung bei nachweisbarer cerebraler Metastasierung:

Bei Patienten mit primär vorhandener Hirnmetastasierung werden durch alleinige Chemotherapie extracerebral deutlich höhere Remissionsraten als intracerebral erreicht [1121] (Evidenzgrad 2b). Auch primär asymptomatische Patienten mit cerebraler Metastasierung werden zum Großteil unter alleiniger Chemotherapie im Behandlungsverlauf symptomatisch [1122] (Evidenzgrad 2b).

In der EORTC-Studie von Postmus et al. 2000 [1123] 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 120mg/m² 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)

9.6.7. Prophylaktische Schädelbestrahlung

9.26.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad A	Patienten mit Ansprechen auf die Erstlinienchemotherapie sollen eine prophylaktische Schädelbestrahlung erhalten (Evidenzgrad 1b).	

Hintergrund

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. [1124], [1125], 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). Der deutliche Überlebensvorteil könnte auch dadurch erklärt werden, dass die prophylaktische Schädelbestrahlung die Rate der Hirnmetastasierung erheblich reduziert und Patienten mit extracerebraler Progression von einer effektiven Zweitlinientherapie stärker profitieren könnten.

9.6.8. Zusammenfassung und Wertung

Patienten mit nichtbestrahlungsfähiger 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/m² und für Carboplatin AUC 5 nicht unterschreiten. Etoposid sollte an 3 aufeinander folgenden Tagen in einer kumulativen Gesamtdosis von zumindest 300 mg/m² 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.

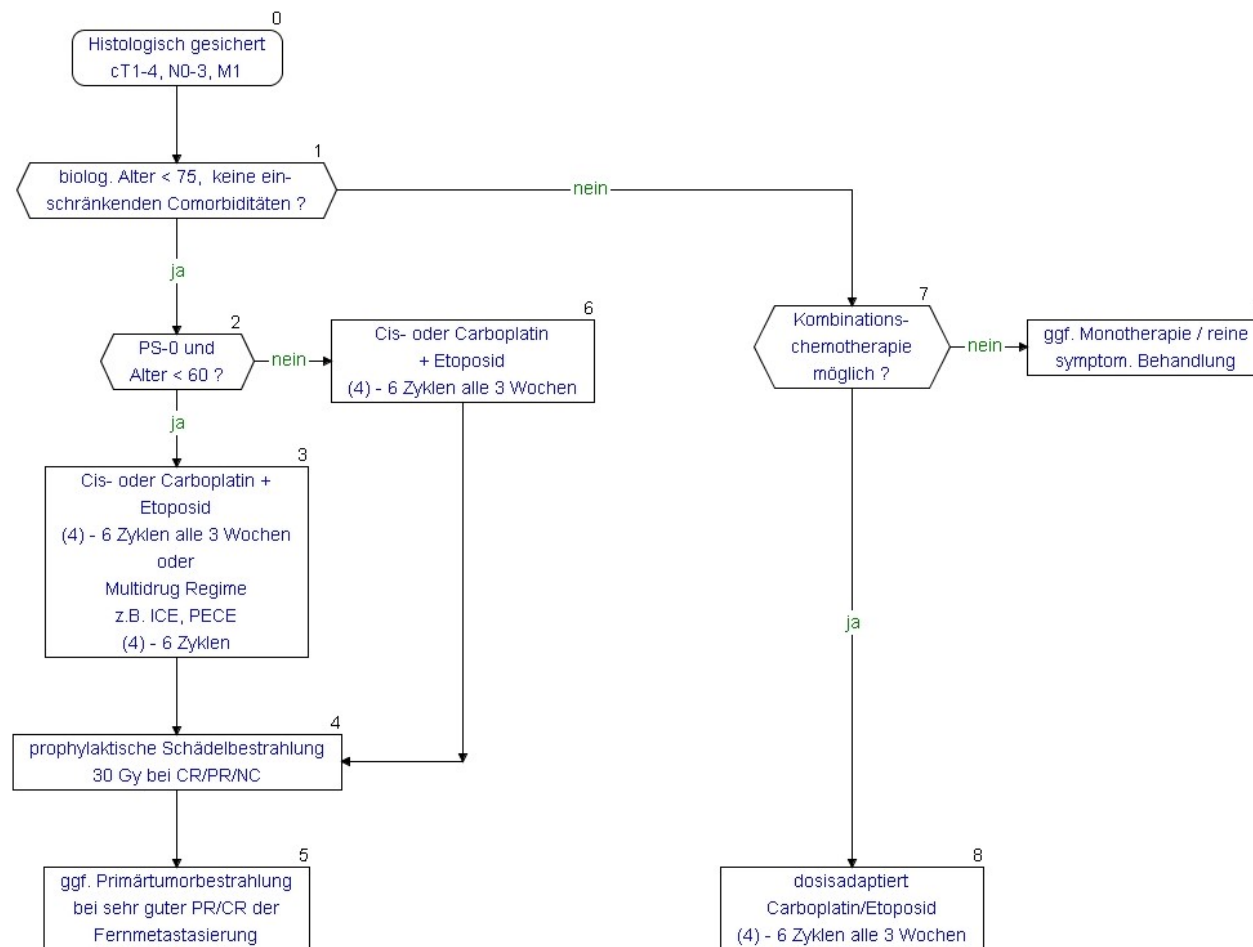


Abbildung 18: Algorithmus der Behandlung des kleinzelligen Lungenkarzinoms im Stadium der Fernmetastasierung M1 (Extensive disease)

9.7. Therapie der älteren Patienten

9.7.1. Aspekte der Chemotherapie

9.27.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad B	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 cardialen und hepatische 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).	

Hintergrund

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 [1126], [1127]. Diese belegen, dass insbesondere die Kombination Carboplatin/Etoposid auch bei älteren Patienten eine hohe Effektivität mit tolerablen Nebenwirkungen besitzt (Evidenzgrad 2 b). Auch in der Phase-II-Studie von Quoix et al. (2001) 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 [1128] 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/m² Tag 1-3 gegeben. Cisplatingabe erfolgte mit 25 mg/m² Tag 1-3 in Kombination mit Etoposid 80 mg/m² 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 Einjahresüberleben bei 41 versus 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)

9.7.2. Aspekte der Bestrahlung

9.28.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad B	<p>Entscheidendes Auswahlkriterium für den Einsatz der Strahlentherapie bei älteren Patienten scheint eher der Allgemeinzustand der Patienten als das kalendarische Alter zu sein.</p> <p>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).</p>	

9.29.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad C	<p>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)</p>	

9.30.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad C	<p>Die Indikationen zur prophylaktischen Schädelbe-strahlung entsprechen denen des jüngeren Patientenkollektivs (Evidenzgrad 3b, Empfehlungsgrad C). Zerebro-vaskuläre Begleitrisiken der Patienten sollten hierbei adäquate Beachtung finden. (Evidenzgrad 3b).</p>	

Hintergrund

In der Patientengruppe limited disease konnte in der Metaanalyse zur Strahlentherapie [1035] 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 [1129] 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 Zwei- und der Fünfjahresüberlebensraten zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen den verschiedenen Altersgruppen mit Zweijahresüberlebensraten von 48 % versus 33 % und Fünfjahresüberlebensraten von 22 % versus 17 % (Evidenzgrad 1b).

9.7.3. 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 (siehe 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 Nichtkleinzelligen Lungenkarzinom ist. Studien zur Operation bei kleinzelligen Karzinomen im höheren Alter stehen nicht zur Verfügung.

9.8. Erhaltungstherapie

9.8.1. Chemotherapie

9.31.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad A	Insgesamt kann der Stellenwert einer Erhaltungstherapie trotz einer positiven Metaanalyse als nicht gesichert betrachtet und damit ihr routinemäßiger Einsatz nicht empfohlen werden (Evidenzgrad 1b)	

Hintergrund

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 [1031], [1130], [1131], [1132], [1133], [1134] (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 [1028] (Evidenzgrad 1b). Andere Studien hingegen haben keine signifikanten Vorteile gesehen, so auch eine Untersuchung zur Topotecanerhaltung nach PE Chemotherapie [1135] (Evidenzgrad 1b).

Eine Metaanalyse von Bozcuk et al 2005 [1136] 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 Ein- und Zweijahresüberlebensrate von 9 % bzw. 4 % beschrieben. Eine Erhöhung der Langzeitüberlebensraten ist jedoch durch die Erhaltungstherapie nicht zu erreichen.

9.8.2. Biologische Substanzen

9.32.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad A	Eine Erhaltungstherapie mit biologischen oder molekular-gezielten Substanzen kann zum jetzigen Zeitpunkt nicht empfohlen werden (Evidenzgrad 1b).	

Hintergrund

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 [1137], [1138], [1139] (Evidenzgrad 1b).

Die Zugabe von Antikoagulantien ist in mehreren Studien untersucht worden. Weder für Cumarinderivate [1140], [1141], [1142] noch für die Zugabe von Acetylsalicylsäure [1143] ließ sich dabei eine Prognoseverbesserung belegen (Evidenzgrad 1b).

Einige Untersuchungen haben eine Immunisierungsstrategie mit Gabe von BCG (Bacillus Calmette Guerin) als Erhaltungstherapie eingesetzt [1144], [1145], [1146]. 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 [1147] 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 die die 2-Jahresüberlebensraten mit 20 % (Evidenzgrad 1b).

Die adjuvante Vakzinierungsstudie mit Bec2 [1148] 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 Beobachtungsbereich 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 Beobachtungsbereich. Die Zweijahresüberlebensrate lag mit 35.7 versus 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. In dem 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 Erhaltungstherapiestrategie mit Thalidomid [1149] randomisierten 92 Patienten mit extensive disease und Ansprechen auf eine Vierfachchemotherapie entweder auf Nachbeobachtung oder eine Thalidomiderhaltung mit 400mg täglich. Die Thalidomiderhaltung 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 Thalidomiderhaltung aus, die 18 Monate- und Zweijahres-Überlebensraten waren allerdings wieder gleich. Der Vergleich der Überlebenskurven war statistisch nicht signifikant unterschiedlich. Auch die Studie von Lee et al. 2007 [1150] 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).

9.9. Rezidivtherapie

9.9.1. 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.

9.9.2. Refraktäre Erkrankung

9.33.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad B	<p>Bei gutem Allgemeinzustand bietet sich das Umsetzen auf eine zweite Kombinationschemotherapie an. (Evidenzgrad 2b)</p> <p>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.</p> <p>Geprüft werden sollte bei lokal refraktärer Erkrankung stets die Möglichkeit der palliativen Primärtumorbestrahlung.</p>	

Hintergrund

Für Patienten mit primär refraktärer Erkrankung lässt sich aus den zu Verfügung stehenden Studiendaten keine Standardtherapie ableiten. Einzelstudien mit begrenzter Patientenzahl zeigen eine Remissionsrate von 15 %-40 % für Platin/Etoposid nach ACO. ([989], [1083]) (Evidenzgrad 2b). Bei primär platinrefraktärer Erkrankung liegt die Remissionsrate für ACO unter 10 % [1083] (Evidenzgrad 2b). Auch Topotecan erreicht bei refraktärer Erkrankung keine Remissionsrate über 10 % [1151] (Evidenzgrad 2b). In kleineren Phase-II-Studien geprüfte Optionen sind auch die Gabe von Paclitaxel- [1152] und Irinotecan-haltigen [1153] Kombinationsprotokollen (Evidenzgrad 2b).

9.9.3. Resistente Erkrankung

9.34.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad A	Für Patienten mit einer resistenten Erkrankung ist die Gabe der Topotecan-Monotherapie durch die Studienergebnisse am besten belegt (Evidenzgrad 1b).	

9.35.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad B	Mögliche Behandlungsansätze stellen auch die Gabe eines platinhaltigen Regimes nach Anthrazyklin-Vorbehandlung und vice versa sowie der Einsatz Paclitaxel- oder Irinotecan-haltiger Protokolle dar (Evidenzgrad 2b).	

Hintergrund

Die Second-line-Studie von O'Brien et al. 2006 [1154] 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/m² 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 versus 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 versus 7.7 Wochen) profitierten ebenso wie Patienten mit einem therapiefreien Intervall von weniger als 60 Tagen (mediane Überlebenszeiten von 23.3 versus 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. Paclitaxel- [1155], [1152], [1156] und Irinotecan- [1153], [1157]. haltige Protokolle haben hierin Remissionsraten von bis zu 40 % erreicht und stellen somit ebenfalls eine Therapieoption dar.

9.9.4. Sensitives Rezidiv

9.36.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad A	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)	

9.37.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad B	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)	

Hintergrund

Die Studie von O'Brien et al. 2006 [1154] 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 Ardizzoni et al 1997 [1151] 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 [1158] (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 [1159]. In der randomisierten Studie von Eckardt et al. 2007 [1160] wurden 309 Patienten auf Topotecan oral 2,3 mg/m² Körperoberfläche Tag 1 bis 5 oder Topotecan i.v. 1.5mg/m² 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 Einjahresüberlebensrate 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, so dass beide Applikationsformen eingesetzt werden können (Evidenzgrad 1b).

Wie bei resistenter Erkrankung kommt nach Anthrazyklin-haltiger Vortherapie eine platinhaltige Rezidivtherapie mit einer zu erwartenden Remissionsrate von über 30 % in Betracht ([1161], [1083], [1162]) (Evidenzgrad 2b). Paclitaxel- [1156] und Irinotecan- [1153], [1163] haltige 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 [1164] 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 Gesamtüberlebensanalyse ergab sich im Median kein Unterschied. Hier war die Einjahresüberlebensrate für den Topotecanarm eher sogar etwas günstiger.

9.9.5. Spätrezidiv

9.38.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad B	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)	

Für die Situation des Spätrezidives liegen nur wenige klinische Studien vor. Kleine Phase-II-Studien zeigen für eine Reinduktionstherapie mit dem Erstlinienchemotherapieprotokoll Remissionsraten von über 50 % [1165] (Evidenzgrad 2b).

9.9.6. Zusammenfassung und Wertung

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 resistantem 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.

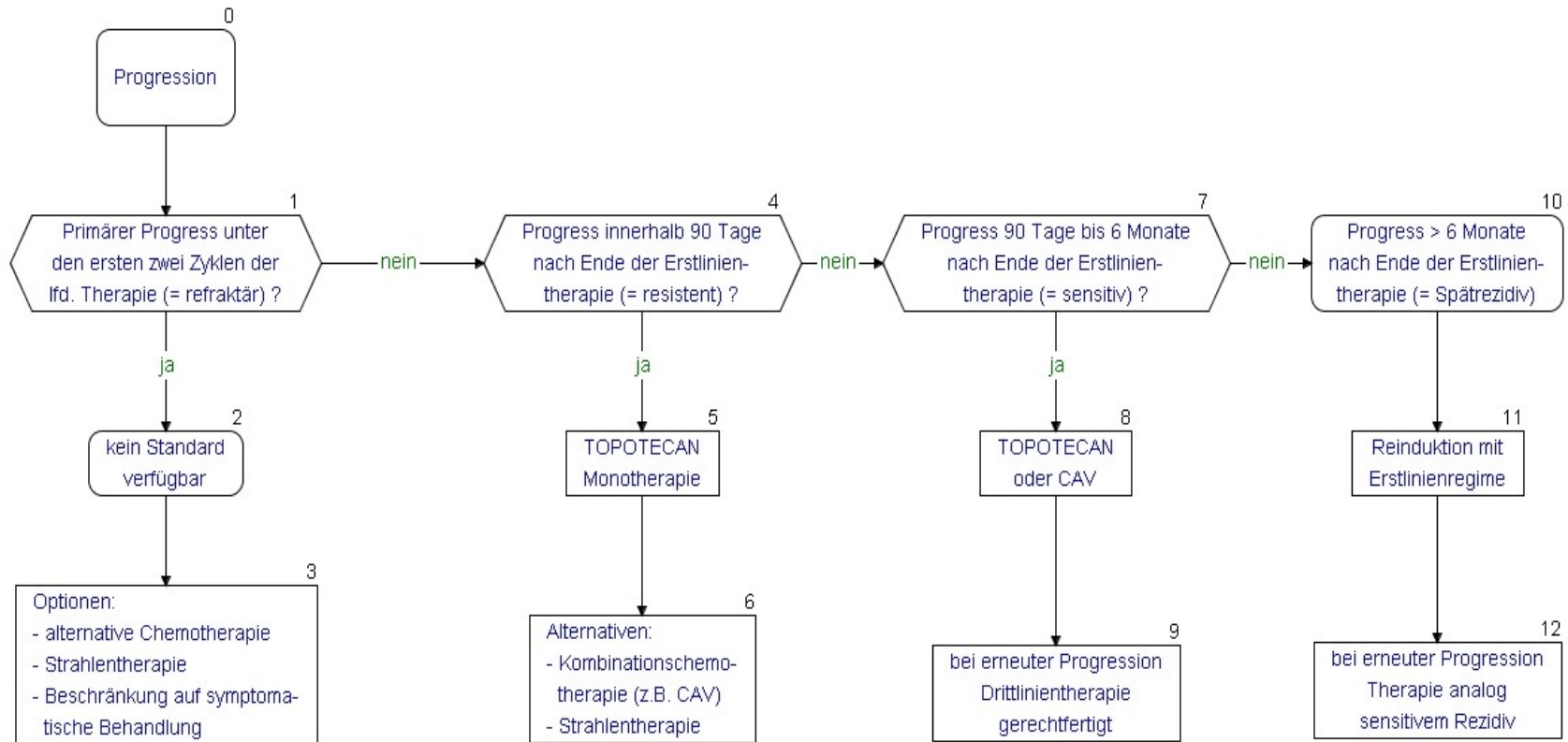


Abbildung 19: Algorithmus zur Rezidivtherapie des kleinzelligen Lungenkarzinoms

9.10. Neue Substanzen

9.39.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad B	Da der Nachweis einer Prognoseverbesserung aussteht, ist ein Einsatz neuerer Medikamente nur im Rahmen klinischer Studien gerechtfertigt (Evidenzgrad 2b).	

9.10.1. Kontrollierte Studien

Die Zugabe von Resistenz-modulierenden Substanzen und Hormontherapien ist in kontrollierten Studien untersucht worden. Die Untersuchung von McClay et al 2005 [1166] hat den Effekt von Tamoxifen additiv zur Chemotherapie untersucht und keine Verbesserung der Prognose beschrieben (Evidenzgrad 1b). Auch die Zugabe von Megestrolacetat [1167], [1168] war ohne Effekt auf die Überlebenswahrscheinlichkeiten (Evidenzgrad 1b). Verapamil als resistenzmodulierende Substanz ist in der Studie von Milroy et al. 1993 [1169] ebenfalls mit negativem Ergebnis untersucht worden (Evidenzgrad 1b).

9.10.2. Bisher nicht in Phase III geprüft 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 [1083] 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 versus 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 [1170]. In der Studie von Krug et al. 2005 [1171] 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 [1172] 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 [1173] 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 historischen Vergleich nicht günstiger als üblicherweise zu erwarten (Evidenzgrad 2b).

Vandetanib (ZD6474) ist ein Multityrosinkinaseinhibitor, der hohe Affinität zum VEGF-Rezeptor 2 und eine etwas geringere Affinität zum EGF-Rezeptor besitzt. Die Studie von Arnold et al. 2007 [1174] 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 tendentiell 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 [1175] 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 [1176] 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 [1177]. In der Studie von Rudin et al. 2008 [1178] 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 Einjahresüberlebensrate 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 [1179] (Evidenzgrad 2b).

Temsirolimus ist ein Hemmstoff von m-Tor, das eine zentrale Funktion in der Proteintranslation ausübt. In die Studie von Pandya et al. wurden 87 Patienten eingeschlossen, die zunächst eine Chemotherapie mit Platin plus Irinotecan erhielten. Anschließend erfolgte eine Randomisierung auf zwei verschiedene 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 versus 1,8 Monaten und einer medianen Überlebenszeit von 9,0 versus 6,5 Monaten auf (Evidenzgrad 2b).

10. Behandlung des Lungenkarzinoms mit interventionellen Verfahren

10.1. Maligner Pleuraerguss

Der maligne Pleuraerguss 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 sicher gestellt ist, dass die Lunge ausdehnungsfähig ist [287], [1180], [1181], [1182], [1183], [1184] (Evidenzgrad 1b). Die respiratorische Komplikationsrate nach Poudrage (13,5 %) ist höher als nach Gabe des Talkums über eine Thoraxdrainage (5,6 %) [1181] (Evidenzgrad 1b). Die Rate an respiratorischen Komplikationen ist bei der Verwendung von Talkum mit einer Partikelgröße über 10 µm geringer [1185], [1186] (Evidenzgrad 2a). Die Poudrage kann in Allgemeinnarkose oder Lokalanästhesie durchgeführt werden [1187], [1188], [1189], [1190], [1191] (Evidenzgrad 1a). Die Applikation der Pleurodese über eine Thoraxdrainage ist weniger effektiv als eine Poudrage, aber effektiver als eine Drainage alleine [1192], [1181], (Evidenzgrad 1b). Die Substanzen Tetrazyklin, Bleomycin oder andere Chemikalien sind weniger effektiv als Talkum [1182], [1193], [1194] (Evidenzgrad 3a). Die rotierende Lagerung des Patienten nach Injektion von Talkum über eine Thoraxdrainage ist nicht sinnvoll [1195] (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 [1196], [1197], [1198] (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

10.1.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad C	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).	

10.2.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad A	Das optimale Verfahren bei Patienten mit Lungenkarzinom und rezidivierendem, symptomatischem, malignen Pleuraerguss* stellt die thorakoskopische Poudrage mit Talkum (5 – 10g) dar (Evidenzgrad 1a). * Ein Pleuraerguss wird dann als maligne bezeichnet, wenn darin bösartige Zellen oder Gewebe nachgewiesen werden.	
Empfehlungsgrad B	Das Verfahren kann in Narkose oder Lokalanästhesie erfolgen (Evidenzgrad 1a).	
10.3.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad B	Das verwendete Talkum sollte auf eine Partikelgröße > 10 µm eingestellt sein (Evidenzgrad 2a).	
10.4.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad B	Eine komplikationsärmere aber weniger effektive Alternative ist die Behandlung über eine Thoraxdrainage mit Talkumsuspension oder einem Tetrazyklinderivat (Doxycyclin 500 mg). Eine Pleurodesse mit lokalen Zytostatika wird nicht empfohlen (Evidenzgrad 1a)	
10.5.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad C	Im Falle einer gefangenen Lunge kann eine Thoraxdauerdrainage oder ein pleuroperitonealer Shunt verwendet werden (Evidenzgrad 4).	

10.2. Hämoptysen

Hämoptysen sind eine häufige Komplikation des Lungenkarzinoms (20 %), besonders bei zentralen Lungenkarzinomen. Etwa 3 % der Patienten versterben am Blutsturz. Die potentielle Lebensbedrohlichkeit resultiert aus der Verlegung der zentralen Atemwege durch Blut und/oder Koagula, nicht aus der hämodynamischen Konsequenz der Blutung [1199], [1200], [1201] (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 [1201], [1202] (Evidenzgrad 2c). Leichte Hämoptysen erfordern häufig keine Interventionen, Patienten mit stärkeren

Hämoptysen sollten jedoch einer blutstillenden Therapie mit palliativer oder kurativer Zielsetzung zugeführt werden.

10.2.1. 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 Blutungslokalisierung oder zum Staging kann darüber hinaus ein CT des Thorax notwendig werden [1203] (Evidenzgrad 1c).

10.2.2. 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 1:10 000 auf 10ml isotonische NaCl-Lösung) zum Einsatz. Bei Hämoptoe kann bronchoskopisch der entsprechende Lappenbronchus mittels Ballonkatheter tamponiert werden, der nachfolgend für 24-48 Stunden belassen wird [1204] (Evidenzgrad 3b).

Bei Fortbestand der Hämoptoe nach lokalen Maßnahmen ist die Bronchialarteriographie und nachfolgender Bronchialarterienembolisation (BAE) klinische Praxis. Die Studienlage ist allerdings limitiert. Es liegen 12 Studien vor: Im Ergebnis dessen wird, ungeachtet des Embolisationsmaterials, eine primären Blutstillungsrate in 77-100 % der Fälle mit der BAE erreicht [1205], [1206], [1207], [1208], [1209] (Evidenzgrad 2b). Als Embolisate dienen vornehmlich Platin-Coils, Gelantine- und Polyvenylalkohol-Partikel, bzw. Kombinationen [1206], [1209]. Ernsthafte Komplikationen, z.B. Aortendissektion, Perforation oder neurologische Defizite treten selten (2-4 %) ein [1207], [1205] (Evidenzgrad 2b).

Rezidive treten bei 9 % innerhalb des ersten Monates [1208] (Evidenzgrad 4) und bis zu 53 % innerhalb des ersten Jahres auf [1205], [1209] (Evidenzgrad 3a). Bei Rezidiven kann die BAE mit unveränderter Erfolgswahrscheinlichkeit wiederholt werden [1207], [1209], [1210] (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 [1209] (Evidenzgrad 2b).

Blutungen zentral gelegener Tumorkläsionen sind vorzugsweise einer Laserkoagulation (Nd-YAG-Laser), Elektrokoagulation oder Argon-Plasma-Coagulation (APC) zugänglich. Damit wird in ca. 60 % der Fälle eine Blutstillung erreicht [1211] (Evidenzgrad 3b). APC erzielte im Verlauf von drei Monaten eine rezidivfreie Blutstillung [1212] (Evidenzgrad 3b).

10.6.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad B	Bei Hämoptysen ist eine Bronchoskopie zur Identifikation der Blutungsquelle und Blutstillung mittels lokaler Maßnahmen indiziert (Evidenzgrad 2a).	

10.7.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad B	Die Bronchialarterienembolisation ist eine effektive und sichere Methode zur Therapie massiver oder mäßiger, rezidivierender Hämoptysen. Bei Rezivblutung sollte sie wiederholt werden (Evidenzgrad 2a).	

10.3. Vena-cava-superior-Syndrom

Bis zu 40 % der Vena-cava-superior-Syndrome (VCSS) werden durch ein SCLC verursacht [1213]. Die Diagnose gründet sich auf die Symptomatik mit Zunahme des Hals- und/oder Armumfanges, Kopfschmerzen, Dyspnoe, Heiserkeit, Schluckstörungen und das Computertomogramm.

Die klinische Dramatik mit Asphyxiegefahr bei Glottisödem erfordert eine rasche, effektive Behandlung [1214], [1213]. 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 [1215], [1216], [1217]. Die überwiegende Zahl der Patienten (83-93 %) bleibt während des weiteren Krankheitsverlaufs rezidivfrei [1215], [1218]. Die Methode ist sicher und gut tolerabel [1215]. Komplikationen sind sehr selten, im Schrifttum finden sich Einzelfallbeschreibungen einer Stentmigration, einer retroperitonealen Blutung und einer Thrombose der V. cava bei nicht antikoaguliertem Patienten [1216]. Die Stentimplantation in die V. cava kann zu jedem Zeitpunkt im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzeptes erfolgreich eingesetzt werden [1217]. 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 [1219]. Für das kleinzellige Karzinom wurde eine effektive Palliation des Vena-cava-superior-Syndrom 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 [1219].

Der Effekt der medikamentösen Therapie mit Diuretika und Kortison ist nicht belegt [1214], [1220]. Die Antikoagulation kann symptomlindernd wirken [1221], [1214].

10.8.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad B	Die Methode der Wahl zur Palliation des Vena- cava-superior-Syndroms ist die perkutane intravasale Stentimplantation, die eine rasche und sichere Palliation ermöglicht. Beim therapienaiven kleinzelligen Lungenkarzinom ist primär eine Chemo- und/oder Radiotherapie angezeigt, die Stentimplantation ist Patienten mit therapie-refraktärem oder rezidivierendem Vena-cava-superior-Syndrom vorbehalten. (Evidenzgrad 2a)	

10.4. 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 [1222] (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.

10.9.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad C	Die palliativen, endoskopischen Methoden zur Behandlung der tracheobronchialen Tumorobstruktion sollten jedem Tumorpatienten zugänglich sein, auch wenn die primär behandlungsführende Abteilung diese nicht im eigenen Haus vorhält (Evidenzgrad 5). Es stehen verschiedene Verfahren der Desobliteration und der lokalen Tumorbehandlung zur Verfügung:	

10.4.1. 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 [1223], [1224]. Arbeiten mit dem flexiblen Bronchoskop und Ballons ist möglich, Unterstützung der Atmung durch Jet-Ventilation erleichtert die Prozedur [1225] (Evidenzgrad 3b).

10.10.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad C	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).	

10.4.2. Lasertherapie

Das etablierteste, nicht-mechanische Verfahren zur Abtragung von intraluminalen Fremdgewebe ist die Laserkoagulation. [1226], [1227] 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 [1227], [1228] (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 [1229], [1230] (Evidenzgrad 4).

Das Verfahren ist sicher, die Komplikationsraten (Blutung, Perforation, Asphyxie, Brand, Pneumothorax) liegen unter 2 % [1222], [1231, 1232] (Evidenzgrad 4). Der Laserschmrauch kann zu relevanten Atemwegsreizungen führen [1233]. Arbeiten mit dem flexiblen Bronchoskop ist möglich [1234], [1235], die starre Bronchoskopie wird bevorzugt und als sicherer angesehen, ohne dass dies durch Studien belegt ist [1226], [1236], [1227], [1237], [1222] (Evidenzgrad 4).

In Einzelfällen konnten bei inoperablen Patienten kleine Frühumore eradiziert werden (Fallberichte, z.B. [1227]) (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 [1235], [1238], [1228] (Evidenzgrad 3b).

Der Laser kann sinnvoll mit anderen Verfahren wie Stenteinlage, Brachytherapie und perkutaner Strahlentherapie kombiniert werden [1222], [1227], [1228] (Evidenzgrad 3b).

10.11.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad C	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 B	Kombination mit Stenteinlage und / oder Brachytherapie stabilisiert den positiven Effekt (Evidenzgrad 3b).	
Empfehlungsgrad C	In Einzelfällen können kleine Schleimhauttumore eradiziert werden, sofern sie auf die intraluminale Oberfläche beschränkt sind. Dies sollte nur bei inoperablen Patienten erwogen werden (Evidenzgrad 4).	

10.4.3. Elektroverfahren

Verschiedene Methoden zur endobronchialen Desobliteration stehen zur Verfügung, die je nach Expertise des behandelnden Arztes eingesetzt werden können [1222, 1239-1246].

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 [1247], [1240] (Evidenzgrad 4). Es gibt noch keine verwertbare Vergleichsstudie.

Neben der Schneidwirkung nutzt man besonders die Koagulationsfähigkeiten des APC. Zur Blutstillung aus zentralem Tumorgewebe ist der Argon-Plasma-Koagulator allen anderen Verfahren überlegen [1241], [1212] (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 [1241] (Evidenzgrad 4).

In Einzelfällen können Frühumore eradiziert werden [1247], [1248] (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 [1249].

Neuere Untersuchungen weisen darauf hin, dass durch endobronchiale Interventionsverfahren die Lebensqualität von Patienten und möglicherweise auch die Lebenszeit verbessert wird.

Verschiedene Methoden zur endobronchialen Desobliteration stehen zur Verfügung, die je nach Expertise des behandelnden Arztes eingesetzt werden können.

10.12.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
EK	Endobronchiale Elektroverfahren wie der Argon-Plasma-Koagulator, Elektrokauter und Kryosonden können als Alternativen zum ND-YAG-Laser zur Desobliteration bei Befall der zentralen Atemwege eingesetzt werden. Die Lebensqualität wird verbessert.	
	Konsensstärke: 95 %	

10.13.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad C	Zur Blutstillung ist der APC allen anderen lokalen Verfahren überlegen (Evidenzgrad 3b).	

10.14.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad D	In Einzelfällen können kleine Tumore der Schleimhaut eradiziert werden. Dies sollte nur bei inoperablen Patienten erwogen werden (Evidenzgrad 4).	

10.4.4. Kryotherapie

Ebenso wie Hochfrequenzablationssonden können flexible Kältesonden durch den Arbeitskanal starrer oder flexibler Bronchoskope an Tumore herangeführt werden [1250], [1251]. 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 [1250] (Evidenzgrad 4). Symptomverbesserungen treten in 70 – 80 % der Fälle ein [1252], [1253] (Evidenzgrad 3b). Eine Kombination mit Radiofrequenzablation ist möglich und kann sowohl vor als auch nach Strahlentherapie durchgeführt werden [1254] (Evidenzgrad 3b). Wie bei dem Laser verbessert eine vorherige, vollständige Tumorabtragung mit der Kryosonde das Outcome der Strahlentherapie [1255] (Evidenzgrad 4). Eine mögliche Strahlensensibilisierung und eine Sensibilisierung gegen Chemotherapeutika wird nach experimentellen Studien postuliert [1255], [1256], klinische Daten, die dies bestätigen würden, gibt es nicht.

Bei Früh Tumoren unter 2 cm Längsausdehnung, die auf die Schleimhaut beschränkt sind, wurden Kurationsraten von 80 % beschrieben. Innerhalb von 4 Jahren gab es aber 28 % Lokalrezidive [1257] (Evidenzgrad 3b).

10.15.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad C	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)	

10.16.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad B	Zur Kuration kleiner Schleimhauttumore kann die Kryotherapie versucht werden.	
Empfehlungsgrad C	Wegen der hohen Rezidivrate sollte dies nur bei inoperablen Patienten erwogen werden (Evidenzgrad 3b).	

10.4.5. 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 Stoffwechsellistung oder einer herabgesetzten Clearance des Sensitivezers aus den Krebszellen. Bei Bestrahlung mit rotem Licht aus einer Laserquelle entstehen zytotoxische Produkte, die zum direkten Tumorzerfall oder zum Tumorinfarkt 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 [1258], [1251] (Evidenzgrad 2c).

Es gibt noch immer technische Probleme, die Tumorregion vollständig und gleichmäßig auszuleuchten. Überschreitet ein invasiverer Tumor die Wand, ist wegen der Lichtabschwächung eine Tumorvernichtung nicht zu erreichen. Durch Computertomographie sollte eine tiefere Invasion ausgeschlossen werden. [1259], [1260], [1261], (Evidenzgrad 4). Der endobronchiale Ultraschall ist dem hochauflösenden CT überlegen und kann die notwendigen Informationen über den Invasionsgrad liefern [1262] (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 [1263], [1260] (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 % [1261], [1264], [1265] (Evidenzgrad 3b). Kombiniert man PDT und Brachytherapie, steigt die Erfolgsrate wieder über 80 % [1266] (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 [1267], [1268], [1269] (Evidenzgrad 4).

10.17.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad C	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).	
10.18.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad C	Zur Eradikation von Früh Tumoren 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).	
10.19.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad C	Bei Tumorlängen zwischen 1 cm und 2 cm ohne tiefere Invasion sollte eine Kombination mit Brachytherapie erfolgen (Evidenzgrad 3b).	
10.20.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad D	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.	
10.21.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad D	In Einzelfällen kann lokale Operabilität durch die PDT erzielt werden.	

10.4.6. 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 [1270], [1271], [386], [1272], [1273], [1274], [1275], [1276], [1277], [1278], [1279], [1280], [1281], [1282], [1283], [1284], [1285], [1286], [1287], [1288], [1289], [1290], [1291], [1292], [1293], [1294], [1295], [1296], [1297], [1298], [1299]. Randomisierte Untersuchungen existieren nicht. Die Indikation bestand immer in einer symptomatischen tumorbedingten hochgradigen zentralen Atemwegsstenose. Die Nachbeobachtungszeit betrug zwischen einem und 2571 Tagen.

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 %.

10.22.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad C	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 gegebener Indikation im Rahmen der interventionellen Versorgung jedem Patienten angeboten werden bzw. zugänglich sein (Evidenzgrad 4).	

10.4.7. Endobronchiale Brachytherapie

Bei der endoluminalen Brachytherapie wird ein radioaktiver Strahler über einen Ausfahrkatheter, der bronchoskopisch gelegt und kontrolliert werden kann, temporär endobronchial in den Lungentumor eingebracht. Dabei wird der tumorbefallene Bereich des Bronchus zuzüglich eines kleinen Sicherheitssaumes 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 Lungenzellkarzinoms haben deren Effektivität nachgewiesen. Nach Laserdebulking zentral stenosierender Lungentumore wird durch die

endoluminale Brachytherapie die rezidivfreie Zeit im Vergleich zur alleinigen Laserintervention verlängert [1300] (Evidenzgrad 2b). Jedoch war die Brachytherapie nach der Studie von Stout et al. [1301] der perkutanen Strahlentherapie bei Patienten mit endoluminal wachsendem Lungenkarzinom ohne strahlentherapeutische Vorbehandlung unterlegen, für die bei weit fortgeschrittener Erkrankung eine lokal kurative Therapie nicht in Frage 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 perkutanen Strahlentherapie zu einer verbesserten Wiederbelüftungsrate und einer längeren Dauer der Symptomreduktion bei stenosierenden, zentralen Lungentumoren führen [1302], [1303], jedoch kann auch durch eine höherdosierte perkutane Strahlentherapie eine ähnliche Steigerung des palliativen Effektes 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 % [1304] (Evidenzgrad 2a).

Auch nach strahlentherapeutischer Vorbehandlung können mit der endobronchialen Brachytherapie längerandauernde Tumorrückbildungen erzielt werden [1305] (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 x 4,8 bis 2 x 7,5 Gy mit einem Zeitabstand von mindestens einer Woche eingesetzt [1302]. Als alleinige Maßnahme wurden von der American Endocurietherapy Society eine Dosierung von 4 x 5 Gy empfohlen, aber es wurden auch Einmalbestrahlungen von 1 x 10 Gy eingesetzt [1306].

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 [1251] (Evidenzgrad 5).

Als Alternative zur endoluminalen Brachytherapie für kleine Tumorumfänge stehen heute auch perkutane Präzisionsstrahlentherapiemethoden zur Verfügung.

10.23.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad B	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 C	Bei einem Tumor mit Stenose der zentralen Luftwege und strahlentherapeutischer Vorbelastung kann die endoluminale Brachytherapie im Einzelfall geeignet sein.	
Empfehlungsgrad D	Die Brachytherapie als Boost zur perkutanen Strahlentherapie in Therapiekonzepten in kurativer Situation ist umstritten und sollte nur innerhalb von Studien durchgeführt werden.	

11. Psychoonkologische Versorgung von Patienten mit Lungenkarzinomen

Zur psychoonkologischen Versorgung liegt ebenfalls eine S3-Leitlinie des Leitlinienprogramms Onkologie vor, die auch für Patienten mit Lungenkarzinom gültig ist: <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Psychoonkologie.59.0.html>.

In der S3-Leitlinie zur Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten wird auf die unten aufgeführten Themen detailliert eingegangen. In der Leitlinie wird auch konkret auf spezifische Belastungen von Patienten mit einem Bronchialkarzinom nach Lungenresektion eingegangen (siehe Markierung unten).

- Definition und Grundprinzipien der Psychoonkologie
 - Definition
 - Ziele
 - Aufgabenbereiche und Maßnahmen
 - Bedürfnisse nach Information und psychosozialer Versorgung
- Strukturelle Voraussetzungen psychoonkologischer Versorgungsbereiche
 - Stationäre Versorgungseinrichtungen
 - Ambulante psychoonkologische Versorgungseinrichtungen
 - Einrichtungen der palliativen Versorgung
 - Selbsthilfegruppen
 - Sektorenübergreifende Koordination der psychoonkologischen Versorgung
- Psychosoziale Belastungen
 - Lebensqualität und ihre Erfassung
 - Körperliche, psychische, soziale und spirituelle/religiöse Probleme
 - Psychoonkologisch relevante Funktionsstörungen
 - Die Häufigkeiten von subsyndromalen psychischen Belastungen
- Psychische Komorbidität
 - Risikofaktoren, die das Auftreten psychischer Störungen begünstigen
 - Psychische Störungen gemäß ICD-10 /DSM-IV-Klassifikation
- Diagnostik
 - Aufgaben und Besonderheiten
 - Screening
 - Diagnostische Verfahren
 - Ablauf des diagnostischen Prozesses
- Psychoonkologische Interventionen
 - Konzepte und allgemeine Grundlagen für die Indikationsstellung psychoonkologischer Behandlung
 - Entspannungsverfahren und Imaginative Verfahren
 - Psychoedukation
 - Psychotherapeutische Interventionen

- Psychosoziale Beratung
- Künstlerische Therapien
- Ergänzende Therapien
 - Psychopharmakotherapie
 - Ergotherapie
 - Physio- und Bewegungstherapie
- Besonderheiten einzelner Diagnosegruppen und ihrer Behandlung
 - Sexualstörungen
 - Beeinträchtigungen nach Hochdosis-Chemotherapie mit anschließender allogener Stammzelltransplantation
 - Beeinträchtigungen nach Entfernung des Kehlkopfes bei Larynxkarzinom
 - Spezifische Belastungen infolge der Behandlung von Patienten mit gastrointestinalen Tumoren
 - **Spezifische Belastungen von Patienten mit einem Bronchialkarzinom nach Lungenresektion**
- Patientenzentrierte Kommunikation
 - Definition von patientenzentrierter Kommunikation
 - Wirksamkeit von patientenzentrierter Kommunikation
 - Grundprinzipien der patientenzentrierten Kommunikation
 - Fortbildungsmaßnahmen zur Verbesserung der kommunikativen Kompetenz der Behandler und deren Wirksamkeit
- Qualitätssicherung
 - Strukturqualität
 - Prozessqualität
 - Ergebnisqualität

12. Supportive Behandlung beim Lungenkarzinom

Zur supportiven Therapie von onkologischen Patienten gibt es eine S3-Leitlinie des Leitlinienprogramms Onkologie, die auch für Patienten mit Lungenkarzinom gültig ist: Siehe: <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Supportive-Therapie.95.0.html>

In der S3-Leitlinie zur supportiven Therapie von onkologischen Patienten wird auf die folgenden Themen detailliert eingegangen:

- Tumortherapie induzierte Anämie
- Prophylaxe der Tumortherapie induzierten Neutropenie mit granulopoetischen Wachstumsfaktoren
- Tumortherapie induzierte Nausea und Emesis
- Tumortherapie induzierte Diarrhoe
- Orale Mucositis durch systemische Tumortherapie
- Tumortherapie induzierte Hauttoxizität

- Neurotoxizität – Chemotherapie induzierte periphere Neuropathie (CIPN)
- Ossäre Komplikationen
 - Ossäre Manifestationen
 - Medikamentöse Intervention
 - Chirurgische Intervention
 - Strahlentherapeutische Intervention
 - Radionuklidtherapie
 - Therapie assoziierte Osteoporose
- Paravasate
- Supportive Maßnahmen in der Radioonkologie
 - Radiogene Enteropathie/ Enteritis
 - Chronische Enteropathie/ Enteritis- Therapie der chronischen Diarrhoe
 - Radiogene Proktitis
 - Späte radiogene Proktitis
 - Radiodermatitis
 - Osteoradionekrose (ORN)
 - Radiogene Mukositis
 - Radiogene Xerostomie
 - Radiogene Pneumonitis
 - Radiotherapie induzierte Nausea und Emesis
 - Strahlenfolgen an Gehirn und Rückenmark

13. 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 [1307].

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 [1308]. 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 [1309].

13.1. 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 [1310].

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 fehlgeleitet.

13.2. 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 und

Initiativen der Betroffenen bezüglich einer gesundheitsbezogenen, aktiven und individuellen Rolle im Behandlungskonzept zu fördern [1311].

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 [1312], [1313]. 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 [1314], [1315], [1316].

13.3. 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 [1309], [1312], [1317].

Bei einigen pflanzlichen Präparaten (z.B. Johanniskrautextrakte) können durch Induktion oder Inhibition gastrointestinaler und/oder hepatischer Enzyme Wechselwirkungen mit konventionellen Medikamenten auftreten [1318].

Aufgrund der teils widersprüchlichen, teils unklaren Datenlage sollten Stoffe mit antioxidativen Wirkungen, wie z.B. Selen, Vitamin C, β -Karotin oder Vitamin E, nicht in höheren Dosierungen zeitgleich zur Radio- und/oder Chemotherapie gegeben werden [1319], [1320], [1321], [1322].

13.4. 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 [1323], [1324], [1325].

13.5. Entspannungs- und Achtsamkeitsverfahren

Der fachkundige Einsatz von Entspannungs- und Achtsamkeitsverfahren wie auch von körperbezogenen Verfahren einschl. Akupunktur und Akupressur kann erkrankungs- oder therapiebedingte Beschwerden und Belastungen mindern und helfen, dass der Umgang mit der Erkrankung erleichtert wird [1326].

Übersichtsarbeiten [1327-1330] und klinische Studien [1331-1339] 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 [1340-1344]

13.1.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad B	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.	
13.2.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad D	Der Einsatz von Substanzen, bei denen eine behauptete Wirksamkeit auf das Überleben, das Tumoransprechen oder die Lebensqualität und damit verbundener Faktoren nicht durch aussagekräftige Studien nachgewiesen ist, wird außerhalb klinischer Studien nicht empfohlen.	
13.3.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad A	Bei der Einnahme pflanzlicher Präparate sollte geklärt werden, ob pharmakodynamische oder pharmakokinetische Interaktionen mit gleichzeitig eingesetzten konventionellen Medikamenten oder Diagnostika möglich sind.	

13.4.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad B	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.	
13.5.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
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.	
13.6.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad B	Wenn immer möglich, sollte auch der Einsatz nicht-medikamentöser Verfahren zur Minderung erkrankungs- oder therapiebedingter Beschwerden und Belastungen erwogen werden.	

14. Palliativmedizinische Behandlung beim Lungenkarzinom

Bezüglich palliativmedizinischer Aspekte, unabhängig der zugrunde liegenden Diagnose, wird auf die S3-Leitlinie Palliativmedizin des Leitlinienprogramms Onkologie verwiesen.

Siehe: <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Palliativmedizin.80.0.html>

Die Kapitel 14.1 - 14.4. wurden in gekürzter Fassung anhand der S3-Leitlinie Palliativmedizin (Version 1.0, 2015) [457] adaptiert bzw. überarbeitet. Wörtliche Übernahmen sind durch Anführungszeichen kenntlich gemacht.

14.1. 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).

14.2. Dyspnoe

14.2.1. Einleitung:

Dyspnoe ist ein komplexes, multidimensionales und subjektives Symptom[1345, 1346]. 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[1347]. „Atemnot ist ein häufiges Symptom bei Patienten mit einer fortgeschrittenen Krebserkrankung. Eine Registererhebung bei 5.014 Krebspatienten in stationären Palliativ- und Hospizeinrichtungen in Deutschland in den Jahren 2006–2008 ergab eine Atemnot-Prävalenz von 53,4 % [1348]. Die höchste Prävalenz zeigten Patienten mit Lungenkrebs (74,3%). Diese Ergebnisse werden durch Daten aus anderen Ländern bestätigt[1349-1351]. Krebspatienten mit einer pulmonalen, pleuralen oder mediastinalen Beteiligung leiden häufiger und stärker unter Atemnot[1349, 1352]. In der Endphase einer Krebserkrankung nehmen Häufigkeit und Schwere von Atemnot zu[1351, 1353, 1354].“[457]

Die tumorbedingten Ursachen für Dyspnoe bei Patienten mit Lungenkarzinom sind vielfältig (siehe Tabelle 30).

Tabelle 30: Ursachen und Therapie der Dyspnoe bei Lungenkarzinom

Symptom/ Krankheitsmanifestation	Therapieoptionen	Leitlinienkapitel
Tracheobronchiale Tumorobstruktion	Lasertherapie, Argon-Plasma-Koagulation, Kryotherapie, photodynamische Therapie, bronchiale und tracheale Stents, endobronchiale Brachytherapie	Kapitel 10 Behandlung des Lungenkarzinoms mit interventionellen Verfahren
Pleuraerguss	Punktion, Drainage, Thorakoskopie, Pleurodese	
Vena-Cava-Superior-Syndrom	Intravasale Stentimplantation, Radiatio	
Perikarderguss, Perikardtampnade	Perikarddrainage, Perikardiodese	
Pneumothorax	Thoraxdrainage	Kapitel 10 Behandlung des Lungenkarzinoms mit interventionellen Verfahren
Pulmonale Tumormanifestation	Chemotherapie	Kapitel 8 Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms Kapitel 9 Behandlung des kleinzelligen Lungenkarzinoms
Lymphangiosis carcinomatosa	Chemotherapie	
Aszites	Entlastungspunktion	
Obstipation	Medikamentös-physikalische Interventionen	

14.1.	Konsensbasierte Empfehlung	2018
EK	Bei Patienten mit Lungenkarzinom soll das Symptom Atemnot durch die subjektive Beurteilung des Patienten erfasst werden, z. B. im Rahmen einer mehrere Symptome einschließenden Erfassung.	
	Konsensstärke: 88 %	

14.2.	Konsensbasierte Empfehlung	2018
EK	<p>Wenn eine ursächliche Therapie der Atemnot möglich ist, soll diese vor oder parallel zu einer symptomatischen Therapie durchgeführt werden.</p> <p>Dabei soll Folgendes berücksichtigt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abwägung der medizinischen Indikation • Belastung sowie Nutzen für den Patienten • Patientenwille 	
	Konsensstärke: 94 %	

Hintergrund

Die Empfehlungen wurden anhand der auf einem Expertenkonsens basierenden Empfehlungen der S3-Leitlinie Palliativmedizin adaptiert. Folgende Modifikationen der ursprünglichen Empfehlungen wurden vorgenommen:

Die Empfehlungen der S3-Leitlinie Palliativmedizin sind für die Zielgruppe „Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankungen“ formuliert. In dem Adaptionsprozess für die S3-Leitlinie Lungenkarzinom wurde überprüft, welche Empfehlungen Auswirkungen auf die Zielgruppe „Patienten mit einer nicht-heilbaren Lungenkarzinomerkrankung“ (NSCLC IV bzw. SCLC extensive disease) haben. Diese Zielgruppe wurde bei der Übertragung in die aktuelle Leitlinie benannt.

„Objektive Messverfahren (z.B. Blutgasanalyse, Lungenfunktionstest) oder Parameter (z.B. erhöhte Atemfrequenz) korrelieren insbesondere in fortgeschrittenen Krankheitsstadien nur unzureichend mit dem subjektiven Erleben und sind daher nicht geeignet für die Erfassung von Atemnot[1355].“[457]

„Da Atemnot ein mehrdimensionales und multifaktorielles Symptom ist, das durch physische (und funktionale), emotionale, kognitive, spirituelle und soziale Dimensionen des Menschen moduliert wird, kann Atemnot im Rahmen einer ausführlicheren Erfassung weiter differenziert werden[1356]. Um diese Dimensionen angemessen zu erfassen, werden drei Bereiche für die Erfassung beschrieben (siehe Tabelle 31).“[457]

Tabelle 31: Dimensionen und Outcomes von Atemnot und ihre Erfassungsinstrumente (adaptiert von: Parshall et al. 2012 [1357])

Dimensionen	Outcomes	Erfassung
Sensorisches Erleben der Atemnot	Intensität/Schweregrad/Stärke der Atemnot	Einzelfrage, numerisch oder kategorial (z. B. NRS 0–10, VAS, mod. Borg Skala)
Emotionale Belastung durch die Atemnot	Unangenehmes Gefühl durch Atemnot	Einzelfrage (z. B. NRS) oder Mehrfachfragen (z. B. HADS für Angst/Depression)
Beeinträchtigung durch die Atemnot	Beeinträchtigung bzgl. Arbeit, Funktion, Lebensqualität, soziale Kontakte u. a.	Eindimensional (z. B. MRC-Skala für Funktion/Belastungs-toleranz) oder multidimensional (z. B. CRQ, EORTC-QLQ-C15-Pal für Lebensqualität)

NRS = Numerical Rating Scale; VAS = Visual Analog Scale; mod = modifiziert; MRC = Medical Research Council; CRQ = Chronic Respiratory Disease Questionnaire

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. „Bei allen diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen stehen die Angemessenheit für die Situation des Patienten und der Patientenwille im Vordergrund.“[457]

14.2.2. Medikamentöse Therapie

Für die medikamentöse Therapie der Atemnot bei Patienten mit einer Lungenkarzinomkrankung sind die Schlüsselempfehlungen bzw. Statements der S3-Leitlinie Palliativmedizin zu beachten[457]. Aufgrund der hohen Atemnot-Prävalenz bei Patienten mit einer Lungenkarzinomkrankung wurden relevante Schlüsselempfehlungen zur medikamentösen Therapie der Atemnot bei Lungenkarzinompatienten in dem Adaptionsprozess der S3-Leitlinie Lungenkarzinom an die S3-Leitlinie Palliativmedizin übernommen.

14.2.2.1. Opiate

14.3.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad A	Bei Patienten mit Lungenkarzinom und Atemnot sollen orale ¹¹ oder parenterale Opiode zur symptomatischen Linderung von Atemnot eingesetzt werden. Cave: ursächliche Therapie der Atemnot sind zu berücksichtigen (siehe Empfehlung 14.2.)	
Level of Evidence 1+	Literatur: Abernethy et al. 2003 [1358], Allard et al. 1999 [1359], Bruera et al. 2005 [1360], Charles et al. 2008 [1361], Grimbert et al. 2004 [1362], Jennings et al. 2001 (SysRev) [1363], Jensen et al. 2011 [1364], Johnson et al. 2002 [1365], Mazzocato et al. 1999 [1366], Navigante et al. 2006 [1367], Navigante et al. 2010 [1368], Oxberry et al. 2011 [1369]	
	Konsensstärke : 79 %	

¹¹ Die orale Applikation schließt die enterale Applikationsform (z. B. über PEG [Perkutane endoskopische Gastrostomie]) ein.

14.4.	Evidenzbasiertes Statement	2018
Level of Evidence 1+	Es gibt keinen Hinweis, dass eine lege artis durchgeführte Therapie der Atemnot bei Patienten mit Lungenkarzinom mit Opioiden zu einer klinisch relevanten Atemdepression führt.	
	Literatur: Abernethy et al. 2003 [1358], Allard et al. 1999 [1359], Bruera et al. 2005 [1360], Charles et al. 2008 [1361], Grimbert et al. 2004 [1362], Jennings et al. 2001 (SysRev) [1363], Jensen et al. 2011 [1364], Johnson et al. 2002 [1365], Mazzocato et al. 1999 [1366], Navigante et al. 2006 [1367], Navigante et al. 2010 [1368], Oxberry et al. 2011 [1369]	
	Konsensstärke : 87 %	

Hintergrund:

„Opioide sind die einzige Medikamentengruppe mit einer ausreichenden Studienevidenz bezüglich der symptomatischen Linderung von Atemnot[1358, 1362].“[457]

„Der Wirkmechanismus ist nur unvollständig verstanden[1357]. Opioid-Rezeptoren sind im gesamten kardio-respiratorischen System beschrieben und an der Vermittlung des lindernden Effektes beteiligt[1370]]. Untersuchungen bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz zeigen, dass endogene Opioide eine wichtige Rolle bei der Modellierung der Wahrnehmung von Atemnot spielen[1371]. Studien mittels fMRT (funktionelle Magnetresonanztomographie) weisen auf eine ähnlich enge Verbindung von Atemnot und Emotionen wie beim Schmerz hin, wobei geringere Atemnot mit reduzierter Aktivität in emotionsrelevanten Arealen wie der Inselrinde und gleichzeitig erhöhter Aktivität im zentralen Höhlengrau einhergeht[1372, 1373]. Dies wird mit der Wahrnehmung der emotionalen Empfindung der Atemnot als „unangenehm“ (unangenehmes Gefühl durch Atemnot oder Unangenehmheit, im engl. *unpleasantness*) in Verbindung gebracht[1374]. Opioide können neben einer Linderung von Atemnot auch zu reduzierter Aktivität in diesen Hirnarealen führen[1375].

Es gibt keine Evidenz für die Bevorzugung eines bestimmten Opioids. Ein Wirksamkeitsnachweis liegt für Morphin, Dihydrocodein und Diamorphin (in Deutschland nicht im Handel) und für die orale und parenterale Applikation, aber nicht für die vernebelte bzw. inhalative Applikation vor[1358, 1363]. Für weitere Opioide (Fentanyl, Hydromorphon, Oxycodon) und anderer Verabreichungsformen (intranasal, transmucosal) liegen bisher nur Beobachtungsstudien, Pilot-RCTs oder klinische Erfahrungen ohne ausreichende Aussagekraft zur Wirksamkeit vor[1361, 1369, 1376-1378]. Basierend auf klinischen Erfahrungen geht die Leitliniengruppe Palliativmedizin von einer Wirksamkeit auch der bisher nicht getesteten Opioiden und Applikationsformen (außer vernebelt bzw. inhalativ) aus.

Die klinische Erfahrung und externe Evidenz weisen darauf hin, dass die mittlere, effektive Dosis zur Linderung von Atemnot in der Regel niedriger liegt als zur Linderung von Schmerz [1379].“[457] „Die Opioid-Therapie zur Linderung von Atemnot sollte deshalb mit einer niedrigen Dosis begonnen werden mit anschließender Titration bis zur wirksamen Linderung der Atemnot. Dabei werden schnell freisetzen Opioiden zur Titration verwendet und nach der Dosisfindung möglichst auf ein langsam freisetzendes (retardiertes) Präparat umgestellt. Die Mehrheit der Patienten erfährt eine Symptomlinderung bei einer Tagesdosis von 10–30 mg Morphin p. o.[1379]. Wenn Patienten

bereits Opiode, z. B. zur Schmerztherapie erhalten, muss ggf. die bestehende Opioid-Dosis erhöht werden, um eine zusätzliche Linderung der Atemnot zu erreichen.“[457]

„Aus Angst vor einer Atemdepression gibt es nach wie vor Vorbehalte in der Verwendung von Opioiden. Keine der durchgeführten klinischen Studien konnte eine klinisch relevante Atemdepression, einen Abfall der Sauerstoffsättigung oder einen Anstieg des pCO₂ nachweisen, unabhängig von der zugrunde liegenden Erkrankung und unabhängig davon, ob die Patienten opioidnaiv oder opioidtolerant waren[1363, 1376, 1379, 1380]. Es ist eine wichtige Aufgabe, über diesen Sachverhalt ausdrücklich aufzuklären, damit diese hochwirksame Therapie Patienten mit Atemnot nicht vorenthalten wird.“[457]

Gegen mögliche opioidbedingte Nebenwirkungen (insbesondere Übelkeit und Obstipation) sollte eine Prophylaxe erfolgen[1346].

14.2.2.2. **Sedativa**

14.5.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad 0	Bei Patienten mit Lungenkarzinom können Benzodiazepine zur Linderung von Atemnot eingesetzt werden, wenn die Behandlung mit Opioiden nicht wirksam ist.	
Level of Evidence 1+	Literatur: Simon et al. 2010 (SysRev) [1381], Stege et al. 2010 [1382]	
Konsensstärke : 100 %		

Hintergrund

„Benzodiazepine werden in der Palliativmedizin bei Patienten mit Atemnot häufig eingesetzt und die klinische Erfahrung wird bezüglich der Wirksamkeit als gut bewertet, insbesondere bei Patienten mit einer verstärkten Angst- oder Panikreaktion. Es liegt jedoch keine Studienevidenz für die wirksame Linderung der Atemnotintensität durch Benzodiazepine vor[1381].

„Trotz der fehlenden externen Evidenz, aber aufgrund guter klinischer Erfahrungen wird die Therapie mit Benzodiazepinen als Zweit- bzw. Drittlinientherapie von der Leitliniengruppe Palliativmedizin empfohlen (offene „Kann“-Empfehlung), insbesondere wenn die Behandlungen mit Opioiden oder nicht-medikamentösen Verfahren nicht ausreichend wirksam sind oder eine zusätzliche Angst- bzw. Panikkomponente vorliegt. Eine Kombinationstherapie mit Opioiden wird vor allem bei Patienten in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium oder in der Sterbephase empfohlen[1367, 1383]. Es wird eine niedrige Startdosis gewählt und ggf. die Dosis nach Wirksamkeit angepasst (siehe Tabelle 9)[Anm. d. Red.: in S3-Leitlinie Palliativmedizin] .“[457]

Tabelle 32: Dosierungsempfehlungen für Lorazepam und Midazolam

Benzodiazepin	Dosierung
Lorazepam	0,5–1,0 mg alle 6–8 Std. p. o. / s. l.
Midazolam	2,5–5 mg/4 h s. c., 10–30 mg/24 Std. s. c.

14.2.3. Nichtpharmakologische Maßnahmen

14.2.3.1. Sauerstoff

„Es gibt ... keinen Nachweis für die Wirksamkeit von Sauerstoff zur symptomatischen Therapie der Atemnot bei nicht-hypoxämischen Krebspatienten[1384-1386].“[457] „Da eine Sauerstofftherapie teuer, ressourcenaufwändig und mit potentiellen Nebenwirkungen verbunden ist (z. B. Austrocknung der Schleimhäute, Einschränkung in der Beweglichkeit, Explosionsgefahr bei gleichzeitigem Rauchen), sollen zunächst weniger belastende Therapieoptionen (z. B. Stand- oder Handventilatoren) überprüft werden und das Ansprechen des Patienten individuell getestet werden.“[457]

14.2.3.2. Nichtmedikamentöse Therapie

„Allgemeinmaßnahmen und nicht-medikamentöse Maßnahmen spielen bei der Behandlung der Atemnot entweder alleine oder in Kombination mit Medikamenten eine große Rolle, da Medikamente alleine oft nicht den gewünschten Effekt zeigen. Atemnot hat eine ausgeprägte affektive Komponente, bei der Emotionen, Persönlichkeit, Gedächtnis und Erwartungen die Wahrnehmung von Atemnot beeinflussen[1387]. Jede Technik, die der Patient für sich selbst zu einem gewünschten Zeitpunkt verwenden kann, fördert das Selbstvertrauen und die Eigeninitiative. Hierdurch wird das Risiko für Depressionen vermindert und die Lebensqualität der Patienten erhöht[1388].“[457]

„Zu den Allgemeinmaßnahmen zur Linderung von Atemnot zählen Edukation, Information, Anleitung zu ökonomischer Mobilität, Anpassung des Tagesrhythmus an die schwankende Atemnotintensität, Kühlung des Gesichts durch offenes Fenster, Handfächer oder Ventilator sowie die Einbindung von Angehörigen insbesondere mit dem Ziel, bei starker Atemnot Hektik und Panik zu reduzieren und beruhigend auf den Patienten einzuwirken. Es ist wichtig, Notfallmaßnahmen für Atemnotattacken bereit zu halten, die auch in Form von Übungen/Ritualen eingeübt werden können ...[1388-1390].“[457]

„Bei den nicht-medikamentösen, evaluierten Therapieverfahren sind Handventilator, Gehhilfen und Entspannungsübungen wirksam und in der Praxis gut einsetzbar[1391-1393].“[457] „Ein Rollator, Gehstock oder andere Gehhilfen fördern die Mobilität des Patienten und können dadurch den Kreislauf Atemnot – Bewegungseinschränkung – Immobilität – Atemnot durchbrechen[1390]. Außerdem haben die Patienten bei verlängerter Gehstrecke weniger Atemnot, vermutlich durch eine Unterstützung der Atemhilfsmuskulatur aufgrund einer Stabilisierung des Schultergürtels. Durch eine Zunahme der körperlichen Aktivität wird zudem die Eigeninitiative gefördert und dadurch die Lebensqualität gesteigert. Entspannungsübungen greifen an der emotionalen Komponente der Reaktion auf die Wahrnehmung von Atemnot an, z. B. Angst oder Panik.“[457]

Gezielte physiotherapeutische Maßnahmen haben sich begleitend in allen Phasen der Lungenkreberkrankung als günstig für die Symptomkontrolle und Stärkung der individuellen Coping- Strategien gezeigt[1394]. Sie umfassen Massagen, Inhalationen, Atem- und Aromatherapie.

14.3. Schmerzen

14.3.1. Definition

„Nach der Definition der International Association for the Study of Pain (IASP) ist Schmerz „ein unangenehmes Sinnes- und Gefühlserlebnis, das mit aktueller oder potentieller Gewebsschädigung verknüpft ist oder mit Begriffen einer solchen beschrieben wird“[1395].“[457] Die subjektive Wahrnehmung von Schmerz ist Ergebnis komplexer Interaktion externer und interner physischer, psychischer, sozialer und spiritueller Faktoren[1396, 1397]. Schmerz ist ein körperliches Symptom, dessen Charakter und Ausmaß nur der Patient selbst beurteilen kann. 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.

14.3.2. Schmerzerfassung

„Eine Basisdiagnostik zur Schmerzanalyse stellt eine notwendige Voraussetzung für eine rationale Schmerztherapie dar.“[457] „Zu Beginn und im Verlauf sollten Patienten (mit einer Lungenkarzinomerkrankung - Anmerkung des Verfassers) nach dem Vorhandensein von Schmerzen befragt und untersucht werden. Dies sollte Teil der Symptomerfassung sein. Die Basisdiagnostik dient zur Erfassung der Ausbreitung und Dynamik der Schmerzen, der Schmerzursache (tumor- und therapiebedingt, unabhängig von Krebserkrankung und Therapie), des Schmerztyps (nozizeptiv, neuropathisch) und der Schmerzintensität. Die Lokalisation der Schmerzbereiche (mit/ohne Ausstrahlung) kann in einer Körperzeichnung dokumentiert werden. Die Schmerzintensität kann z. B. mittels einer vierstufigen verbalen Rating-Skala (VRS) erfasst werden: keine, leichte, mittlere und starke Schmerzen[1398] oder einer elfstufigen numerischen Ratingskala (NRS, 0-10).“[457]

14.3.3. Medikamentöse Schmerztherapie

Für die medikamentöse Schmerztherapie bei Patienten mit Lungenkarzinom liegen keine gesonderten Studien vor. Für die differenzierte Schmerztherapie wird auf die S3-Leitlinie „Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung“ verwiesen.[457] Für das Kapitel Tumorschmerz erfolgte hier eine Übersetzung und Adaption der 2012 publizierten europäischen EAPC/Caraceni-Leitlinie für medikamentöse Tumorschmerztherapie für Deutschland[1399].

Gemäß der Leitlinie sollten bei Patienten mit leichten bis mittleren Tumorschmerzen, die nicht ausreichend durch Nicht-Opiod-Analgetika (Metamizol, NSAR, Paracetamol) entlastet sind, zusätzlich orale Stufe-II-Opioide oder niedrigdosierte Stufe III-Opioide zur Anwendung kommen [1399-1401]. Für Patienten mit mittleren bis starken Tumorschmerzen werden orale Stufe-III-Opioide wie Morphin, Hydromorphon und Oxycodon empfohlen[1402-1406]. „Levomethadon wird bisweilen als Alternative zu oralem Morphin angesehen[1399]. Aufgrund seiner speziellen pharmakokinetischen Eigenschaften und einer

sehr langen und unvorhersehbaren Halbwertszeit[1407] ist jedoch eine sorgfältige, individualisierte DosisEinstellung erforderlich.“[457] Transdermale Fentanyl- und Buprenorphin-Trägersysteme sind alternative Präparate bei Patienten mit Schluckstörungen[1399, 1400]. Sie „ermöglichen eine langsame Erhöhung des Medikamentenspiegels mit sehr langer Halbwertszeit (mehrere Tage) und mit einer langen Latenzzeit vor Erreichen eines konstanten Wirkstoffspiegels[1408].“[457] „Eine parenterale Opioid-Gabe kann erforderlich sein bei Patienten, die nicht schlucken können, unter Übelkeit und Erbrechen leiden, oder bei Patienten am Lebensende, die aufgrund von Schwäche oder Erschöpfung keine orale Medikation mehr zu sich nehmen können[1409, 1410]. Die subkutane Verabreichung von Morphin und Hydromorphon wird in diesem Fall als Methode der ersten Wahl empfohlen.“[457] Bei Opioidtherapie ist eine kontinuierliche Obstipationsprophylaxe zu beachten[1399, 1411]. Durchbruchschmerzen sollen mit oralen, schnell freisetzenden Opioiden oder mit transmucosalen Fentanyl-Darreichungsformen behandelt werden[1399, 1412, 1413].

14.4. Betreuung im Terminalstadium

14.4.1. Einleitung

Das metastasierte nichtkleinzellige Lungenkarzinom ist die häufigste Todesursache durch Krebs weltweit[1414]. Patienten mit metastasiertem Lungenkarzinom leiden unter einer hohen Symptomlast und fallen durch eine vergleichbare geringe Lebensqualität auf; die mediane Überlebenszeit liegt unter einem Jahr[1415-1417]. Die Begleitung von Sterbenden ist in der Behandlung von Lungenkarzinom-Patienten integraler Bestandteil der Therapie. Umfangreiche Kenntnisse in der Sterbebegleitung mit ihren unterschiedlichen Herausforderungen in den physischen, psychischen, sozialen und spirituellen Dimensionen sollten zu den selbstverständlichen Voraussetzungen der Behandler gehören. Eine sensible, offene und ehrliche Kommunikation mit Patient und Familie ist genauso notwendig wie eine Haltung in der Begleitung von Sterbenden, in der das Sterben als natürlicher Prozess angenommen wird. „Alle Maßnahmen sollten sich an dem Ziel orientieren, auch in der letzten Lebensphase die bestmögliche Lebensqualität und ein Sterben in Würde zu erreichen.“[457]

Für die Betreuung von Lungenkarzinompatienten im Terminalstadium sind die Schlüsselempfehlungen bzw. Statements der S3-Leitlinie Palliativmedizin zu beachten[457]. Aufgrund der hohen Mortalität des Lungenkarzinoms wurden relevante Schlüsselempfehlungen in dem Adaptionprozess der S3-Leitlinie Lungenkarzinom an die S3-Leitlinie Palliativmedizin übernommen:

14.6.	Konsensbasierte Empfehlung	2018
EK	Das Sterben eines Patienten mit Lungenkarzinom soll von den an der Behandlung Beteiligten als ein natürlicher Teil des Lebens anerkannt werden. Der Sterbevorgang soll weder beschleunigt noch hinausgezögert werden.	
14.7.	Konsensbasierte Empfehlung	2018
EK	Bei Patienten mit Lungenkarzinom sollen Entscheidungen und Maßnahmen zur Behandlung in der Sterbephase dokumentiert und kontinuierlich reevaluiert werden.	

14.8.	Konsensbasierte Empfehlung	2018
EK	Alle Maßnahmen in der Sterbephase eines Patienten mit Lungenkarzinom sollen in ihrer Häufigkeit und Ausprägung den Bedürfnissen des Sterbenden angepasst werden. Dabei sollen alle Dimensionen von Lebensqualität (physisch, psychisch, sozial, spirituell) sowie kulturelle und religiöse Aspekte berücksichtigt werden.	

14.9.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad B	Nach sorgfältiger Abwägung im Einzelfall (z. B. Stillen von Hunger und Durst) sollten künstliche Ernährung und Flüssigkeitszufuhr bei Sterbenden nicht gegeben werden.	
Level of Evidence 2	Literatur: Raijmakers 2011 [1418] (SysRev) Update: Bruera et al. 2013 [1419], Nakajima et al. 2013 [1420] [ändern die Aussage der Empfehlung nicht]	

Hintergrund:

„Sterbende wünschen eine symptomorientierte Behandlung, Vertrauen in den behandelnden Arzt und in das begleitende multiprofessionelle Team, Vermeidung unerwünschter Lebensverlängerung, gute Kommunikation, eine über die Sektoren hinweg ununterbrochene Versorgung sowie Unterstützung bei der Sinnfindung[1421].“[457]

„Die Entscheidungen bezüglich der Behandlung in der Sterbephase richten sich ausschließlich darauf, die Lebensqualität und das Wohlbefinden zu steigern oder zu erhalten (sogenannte *Comfort Measures Only* [CMO] aus [1422]). Eine Basisversorgung ist sicherzustellen, dies beinhaltet eine menschenwürdige Unterbringung, Zuwendung, Körperpflege, Lindern von Schmerzen, Atemnot und Übelkeit sowie Stillen von Hunger und Durst[1423].“[457]

„Der Patient und seine Angehörigen sollen angemessen über den nahenden Tod, die zu erwartenden Veränderungen in der Sterbephase sowie die Individualität des Verlaufes informiert sein.“[1424] „Die unterschiedlichen Bedürfnisdimensionen machen ein multiprofessionelles Angebot (inkl. Seelsorge und Ehrenamtliche/Sitzwachen) notwendig.“
„Eine vorausschauende Einschätzung und rechtzeitige Entlassungsplanung sollte dazu führen, dass möglichst viele Menschen in ihrem gewohnten Umfeld und mit der notwendigen Unterstützung sterben können.“[457]

„Die „Grundsätze der Bundesärztekammer zur Sterbebegleitung“ aus dem Jahre 2011 geben eine gute Hilfestellung zu den Schwerpunkten in der Betreuung Sterbender[1423]. Zudem können möglicherweise Behandlungspfade, wie z. B. der ehemalige Liverpool Care Pathway for the Dying Patient (LCP), dem Behandlungsteam als Hilfestellung dienen und Handlungssicherheit in der Begleitung in den letzten Lebensstunden und -tagen geben[1425].“[457]

„Alle Medikamente und Maßnahmen werden bzgl. Nutzens (Symptomlinderung) und Belastung überprüft und benötigen eine Indikation.“[457] „Laut Experten sind sogar nur vier Medikamentengruppen für die Behandlung in der Sterbephase essentiell[1426]: Opiode, z. B. Morphin; Benzodiazepine, z. B. Midazolam; Neuroleptika, z. B. Haloperidol; muskarinerge Anticholinergika, z. B. Butylscopolamin. Wenn Medikamente nicht mehr geschluckt werden können, sollte die Applikationsform angepasst werden. Alle in der Sterbephase notwendigen Medikamente lassen sich subkutan applizieren.“[457]

„Analog den Entscheidungskriterien zum Ansetzen und Absetzen von Medikamenten sollte bei allen Maßnahmen der Fokus auf die Lebensqualität in der Sterbephase gelegt werden. Bei belastender Symptomatik können in der Sterbephase z. B. Symptomerfassung/-abfrage (inkl. Erfassung von Symptomen, die nur nonverbal ausgedrückt werden), Mundpflege bei Mundtrockenheit, Körperpflege, Wundversorgung, Abführmaßnahmen, Inkontinenzversorgung, ggf. Lagerung sinnvoll sein. Die Bestimmung und Dokumentation von Körperfunktionen wie z. B. Blutdruck, Puls, Atemfrequenz, Blutzucker, Sauerstoffsättigung und Körpertemperatur können belastend sein.“[457] „Implantierte Kardioverter-Defibrillatoren (ICD) können das Sterben verlängern und durch ungewollte Schockereignisse den Sterbenden unnötig belasten[1427, 1428].“[457]

„Die Versorgung von Sterbenden mit künstlicher Ernährung und Flüssigkeitszufuhr ist eine häufig geübte Praxis u. a. mit der Begründung, belastende Symptome wie Fatigue, Somnolenz, Verwirrtheit oder Übelkeit zu lindern. Auf der Basis von Studien und der klinischen Erfahrung und Bewertung von Experten kann die Gabe von künstlicher Ernährung und Flüssigkeitszufuhr in der Sterbephase nicht empfohlen werden (s. u.). So zeigte die künstliche Flüssigkeitszufuhr in einem aktuellen placebokontrollierten RCT keine Verbesserung von Symptomen, Lebensqualität oder Überlebenszeit[1419, 1420].“[457]

14.4.2. Rasselatmung

Rasselatmung tritt häufig in der Sterbephase auf, die Angaben schwanken zwischen 23 und 92%[1429]. Ursächlich ist Ansammlung von Schleim und Sekret in den oberen Atemwegen durch die verminderte Fähigkeit des Abhustens. Die Rasselatmung ist in der Regel für Angehörige eine größere Belastung als für den Patienten. „Zunächst sollten die Angehörigen darüber informiert werden, dass Rasselatmung nicht zwingend mit Atemnot gleichzusetzen ist, sondern ein Zeichen des Sterbeprozesses ist. Endotracheales Sekret abzusaugen, was häufig von Angehörigen gewünscht wird, führt zu mehr Belastung und ist oft nicht angemessen, zumal die klinische Erfahrung zeigt, dass das Rasseln wenige Minuten nach Absaugen wieder auftritt.“[457] „Auch eine fortgesetzte parenterale Flüssigkeitssubstitution in der Sterbephase kann Rasselatmung durch vermehrte Sekretproduktion verstärken und sollte daher in der Sterbephase beendet werden[1430-1432]. Die bisherige pharmakologische Therapie bei Rasselatmung basiert auf anticholinergen Medikamenten, die die Produktion von Sekret hemmen und damit die Entstehung von Flüssigkeitsansammlungen reduzieren sollen[1433].“[457] Auch wenn bisher eine hinreichende Evidenz für den Einsatz von Anticholinergika zur Symptomkontrolle der Rasselatmung fehlt, können nach Empfehlung der S3-Leitlinie Palliativmedizin Anticholinergika zur Reduktion der Rasselatmung eingesetzt werden.

14.4.3. Kommunikation im terminalen Krankheitsstadium und in der Sterbephase

Für die Kommunikation mit Patienten und ihren Angehörigen gelten auch in der Sterbephase die Grundlagen der patientenzentrierten Kommunikation, hier wird auf das Kapitel 7 „Patientenaufklärung“ sowie speziell auf das Kapitel 7.3.5 „Thematisieren von Tod und Sterben“ verwiesen.

„Die unterschiedlichen Probleme (im terminalen Krankheitsstadium und in der Sterbephase) machen ein umfassendes Unterstützungsangebot sowie eine offene und ehrliche Kommunikation mit Patient und Familie notwendig. Häufig stehen Therapieentscheidungen an, die jeweils vor dem Hintergrund der Indikation, des (mutmaßlichen) Patientenwillens, aber auch der Angemessenheit der Maßnahmen zu bedenken sind. Für die Begleitung Sterbender ist es von herausragender Bedeutung, dass das Sterben von den an der Behandlung Beteiligten als ein natürlicher Prozess akzeptiert wird. Alle Maßnahmen sollten sich an dem Ziel orientieren, auch in der letzten Lebensphase die bestmögliche Lebensqualität und ein Sterben in Würde zu erreichen.“[457]

Inhalte der Gespräche sollten neben der aktuellen körperlichen Symptomlast auch die Sorgen um künftig auftretende Beschwerden sein. Da bei Patienten mit einer Lungenerkrankung mit dem Fortschreiten der Krankheit häufig die Angst vor dem Sterben mit der Angst vor dem Erstickten verbunden ist, sollte dieser Frage mit der gebotenen Achtsamkeit in der aufklärenden Kommunikation begegnet werden. Neben der körperlichen Symptomlast sind psychosoziale und spirituelle Bedürfnisse zu erfragen. Der Patient und seine Angehörigen sollten über weiterführende ambulante und stationäre Möglichkeiten der Unterstützung informiert werden, wie die spezialisierte ambulante palliativmedizinische Versorgung (SAPV) und Hospizdienste, das regionale stationäre palliativmedizinische und Hospizangebot. Bei Bedarf sind entsprechende Kontakte zu vermitteln.

In einer mitfühlend respektvollen Weise sollte geklärt und dokumentiert werden, welche lebenserhaltenden Maßnahmen der Patient bezogen auf seinen Krankheitsverlauf wünscht und welche nicht erfolgen sollen.

15. 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 [1434], [1435], BAR-Richtlinien mit Rahmenempfehlungen zur onkologischen Rehabilitation, [1436]. Sie beziehen sich auf Expertenmeinungen und unsystematische Zusammenfassungen (Evidenzgrad 5). Abgesehen von einer Literaturzusammenfassung mit persönlichen Anmerkungen, die sich mit der kardiopulmonalen Rehabilitation nach Behandlung einer Lungenkrebskrankung beschäftigt [1437] (Evidenzgrad 5) und einer Pilotstudie, in der ein Rehabilitationsprogramm an 10 Patienten getestet wurde [1438] (Evidenzgrad 4), wurden wenig Beiträge zur Frage der Effektivität einer onkologischen Anschlussrehabilitation veröffentlicht. Systematische Reviews zu diesem Thema [1439], [1440] 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 Selbstständigkeit anleiten [1347], [1441], [1442]. Derartige Interventionen sind jedoch aufgrund des im Vergleich zu

Deutschland anders gestalteten Gesundheitssystem 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 Ausdauersportaktivitäten durchgeführt werden [1443], [1444]. 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 [1445] Evidenzgrad 4).

Schultz et al. [1446] 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 aktuelle Untersuchung von Riesenberg und Lübke [1447] 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).

15. 1.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad B	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).	

15.2.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
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.	
15.3.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad C	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.	
15.4.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad D	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.	
15.5.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
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.	

16. Nachsorge

16.1. 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 Eingriffes die Heilungschance zu erhalten [1448] (Evidenzgrad 2b).

Bei Patienten mit Fernmetastasen oder nicht kurativer Behandlung stehen Symptomfreiheit 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 [1449] (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 [568] (Evidenzgrad 2b).

Die Nachsorgemaßnahmen orientieren sich am Tumorstadium, der durchgeführten Therapie und der Symptomatik des Patienten.

16. 1.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad D	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.	

16.2. 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 ([67] (Evidenzgrad 2b)). Eine weitere Kohortenstudie bestätigte diese Beobachtung [390] (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 [59] (Evidenzgrad 2b). Bei Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom konnte nachgewiesen werden, dass das Risiko von Zweitumoren bei

denjenigen Patienten, die nach erfolgreicher Therapie weitergeraucht haben, signifikant erhöht war [81]; [79] (Evidenzgrad 2b). Darüber hinaus hat das fortgesetzte Tabakrauchen einen negativen Effekt auf die pulmonale Funktion.

16.2.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad B	Patienten mit Lungenkarzinom sollten nachhaltig motiviert werden, mit dem Tabakrauchen aufzuhören. Zur Unterstützung sollten die Patienten wirksame Hilfen zur Raucherentwöhnung erhalten.	

16.3. 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 Kohorten-Studien. 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.

16.3.1. 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 Rückenmarkes (Evidenzgrad 1b) [1450], [1451], [1452], [973].

16.3.2. Symptomorientierte Nachsorge versus Nachsorge nach festem Zeitplan

Es ist nach wie vor strittig, ob Patienten eine symptomorientierte Nachsorge oder regelmäßige 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 ([1453] (Evidenzgrad 2b). In einer kleinen Serie von Chiu et al. hatten 14 von 38 Patienten nach kurativer Tumorresektion ein Rezidiv. Von diesen 14 Patienten waren 7 symptomatisch (50 %) [1454] (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 Zweittumoren 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 [1455] (Evidenzgrad 2b).

16.3.3. 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 [1456] (Evidenzgrad 2b).

Egermann et al. analysierten 563 Patienten mit NSCLC über einen Zeitraum von 10 Jahren [1448]. 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 Zweittumor 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.

16.3.4. 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 [1457] (Evidenzgrad 2b). Eine weitere retrospektive Analyse ergab ebenfalls keinen Überlebensvorteil und keine Kosteneffektivität [1458] (Evidenzgrad 2b).

Diese Ergebnisse stehen in Widerspruch zu den Ergebnissen von Westeel et al, die eine prospektive Studie in Frankreich durchgeführt haben [1459]. 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 [1459]

(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 [1460] (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 zur Zeit keine klinischen Daten vor, so dass 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.

16.3.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad C	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.	

16.4.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad C	Nach kurativer Therapie sollten die Patienten in den ersten 2 Jahren vierteljährlich, ab dem 2. 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.	

16.5.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad D	Ein generelles Screening auf Hirnmetastasen kann nicht empfohlen werden, bei Hochrisikopatienten nach Maßgabe des Therapeuten jedoch sinnvoll sein.	

16.4. Nachsorge im Anschluss an eine palliative Strahlen- oder Chemotherapie

In der Literatur finden sich keine Untersuchungen zur Nachsorge nach palliativer Strahlen- oder Chemotherapie.

16.6.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad D	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	

Tabelle 33: 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
Abdomensonographie	Leber und Nebennierenmetastasen, paraaortale Lymphome
Abdomen CT	Abdominelle Metastasen
Lungenfunktionsprüfung, CO-Diffusionskapazität	Lungenfunktionseinschränkung, Pneumonitis
Laborparameter	Nach Maßgabe des Behandlers

16.5. 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 [1461]. 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.

16.6. **Forschungsbedarf**

Forschungsbedarf besteht insbesondere hinsichtlich folgender Fragestellungen:

- a. Nachsorgeintensität (Methoden)
- b. Nachsorgeintervalle
- c. Kosteneffektivität verschiedener Nachsorgestrategien
- d. Lebensqualität bei verschiedenen Nachsorgestrategien

17. Qualitätsindikatoren

Qualitätsindikatoren (QI) sind Messgrößen, deren Erhebung der Beurteilung der Qualität der zugrunde liegenden Strukturen, Prozesse bzw. Ergebnisse dient [323]. Qualitätsindikatoren sind ein wichtiges Instrument des Qualitätsmanagements. Ziel ihres Einsatzes ist die stetige Verbesserung der Versorgung indem die Ergebnisse der Versorgung dargestellt, kritisch reflektiert und wenn nötig verbessert werden. Die vorliegende Auswahl von Qualitätsindikatoren wurde gemäß der Methodik des Leitlinienprogramms Onkologie erstellt [1462]. Die Grundlage für die Erstellung der Qualitätsindikatoren waren alle starken Empfehlungen (Empfehlungsstärke A, „soll“) der aktualisierten Kapitel der Leitlinie (5. Früherkennung des Lungenkarzinoms, 6.6. Pathologisch-anatomische Diagnostik, 7. Patientenaufklärung und 8.6. Stadium IV (ohne Indikation zur definitiven Lokalthherapie), die vorbestehenden QI der Leitlinie von 2010 sowie eine Recherche nach bestehenden nationalen und internationalen QIs. Für den Prozess konstituierte sich eine Arbeitsgruppe Qualitätsindikatoren der Leitliniengruppe. Die genaue Vorgehensweise zur Erstellung der Qualitätsindikatoren ist im Leitlinienreport dargelegt. Nach einer Präsenzsitzung und einer Telefonkonferenz dieser AG wurden acht Indikatoren angenommen (Tabelle 34). Zusätzlich zu den QI wurden im Zuge der Diskussionen Maßnahmen identifiziert, die u.a. über das Zertifizierungssystem der DKG die Implementierung der Empfehlungen unterstützen sollen und an die Mitglieder der relevanten Arbeitsgruppen zur Bearbeitung zurückgemeldet wurden (z.B. Erstellung eines Template für Pathologiebefunde; Erarbeitung einer Checkliste für die Durchführung von Aufklärungsgesprächen oder mit den Inhalten der vorausschauenden Versorgungsplanung).

Tabelle 34: Qualitätsindikatoren

Qualitätsindikator	Referenz Empfehlung	Evidenzgrundlage/ weitere Informationen
--------------------	---------------------	--

QI 1: Molekularpathologische Untersuchung bei Patienten NSCLC Stadium IV mit Adenokarzinom oder adenosquamösem Karzinom

<p>Zähler¹: Anzahl Pat. mit Untersuchung von mind. EGFR-Mutationen in den Exonen 18-21 u/o ALK-Fusionen u/o ROS1-Fusionen</p> <p>Nenner: Alle Pat. mit Erstdiagnose Adenokarzinom oder adenosquamöses Karzinom der Lunge Stadium IV</p>	<p>Molekularpathologische Untersuchungen</p> <p>Anhand des zur Verfügung stehenden Tumorgewebes / der Tumorzellen von allen nicht kurativ behandelbaren nichtplatteneithelialen NSCLC sollen molekularpathologische Untersuchungen hinsichtlich aller therapeutisch relevanten molekularer Veränderungen (nach gegenwärtigem Stand vor Erstlinien-therapie als Mindestanforderung EGFR-Mutationen in den Exonen 18-21, ALK-Fusionen und ROS1-Fusionen, BRAF V600 Mutationen) eingeleitet werden.</p>	<p>Konsensbasierte Empfehlung (EK)</p> <p>Qualitätsziel:</p> <p>Möglichst häufig Untersuchung von mind. EGFR-Mutationen in den Exonen 18-21 u/o ALK-Fusionen u/o ROS1-Fusionen bei Pat. mit Erstdiagnose Adenokarzinom u. adenosquamöses Ca der Lunge Stad IV</p>
--	---	---

Qualitätsindikator	Referenz Empfehlung	Evidenzgrundlage/ weitere Informationen
	Dies gilt ebenfalls für Plattenepithelkarzinome von Nie-Rauchern/Leichtrauchern.	

QI 2: Erstlinientherapie mit EGFR-TKI bei Patienten NSCLC Stadium IV mit aktivierender EGFR-Mutation und ECOG 0-2

<p>Zähler': Anzahl Pat. mit Beginn einer Erstlinientherapie mit EGFR-TKI</p> <p>Nenner: Alle Pat. mit Erstdiagnose eines NSCLC Stadium IV, aktivierender EGFR-Mutation und ECOG 0-2</p>	<p>7.29 Erstlinientherapie</p> <p>Bei Vorliegen einer aktivierenden EGFR Mutation soll bei Patienten mit ECOG 0-2 in der Erstlinientherapie ein EGFR-TKI angeboten werden.</p>	<p>EG A, LoE 1a</p> <p>Qualitätsziel: Möglichst häufig Erstlinientherapie mit EGFR-TKI bei aktivierenden EGFR Mutation im NSCLC Stadium IV mit ECOG 0-2</p>
---	---	---

Anmerkung: Grundlage ist die TNM-Klassifikation 8. Auflage, 2017 [238]

QI 3: Erstlinientherapie mit ALK-spezifischer TKI-Therapie bei Patienten mit ALK positivem NSCLC im Stadium IV

<p>Zähler': Anzahl Pat. mit Beginn ALK spezifischer TKI-Therapie</p> <p>Nenner: Alle Pat. mit Erstdiagnose NSCLC Stadium IV, ALK pos.</p>	<p>7.38 Erstlinientherapie bei Chemotherapie-naiven Patienten</p> <p>Crizotinib soll in der Erstlinienbehandlung ALK positiver NSCLC Patienten angeboten werden</p>	<p>EG A, LoE 1b</p> <p>Qualitätsziel: Möglichst häufig ALK-spezifische TKI-Therapie als Erstlinientherapie bei ALK-pos. NSCLC Stadium IV</p>
---	--	--

Anmerkung: Grundlage ist die TNM-Klassifikation 8. Auflage, 2017 [238]

QI 4: Erstlinientherapie mit ROS1-spezifischer TKI-Therapie bei Patienten mit ROS1 positivem NSCLC im Stadium IV

<p>Zähler': Anzahl Pat. mit Beginn ROS1-spezifischer TKI-Therapie</p> <p>Nenner: Alle Pat. mit</p>	<p>7.43 Systemtherapie bei Patienten mit ROS1-Fusionsgenen (ROS1 + NSCLC)</p>	<p>EG A, LoE 1b</p> <p>Qualitätsziel: Möglichst häufig ROS1-spezifische TKI-Therapie als</p>
--	--	--

Qualitätsindikator	Referenz Empfehlung	Evidenzgrundlage/ weitere Informationen
Erstdiagnose NSCLC Stadium IV, ROS1- positiv	Bei Patienten mit ROS1-Fusionsgenen (ROS1 + NSCLC) soll in der Erstlinientherapie Crizotinib angeboten werden.	Erstlinientherapie bei ROS1- pos. NSCLC Stadium IV
Anmerkung: Grundlage ist die TNM-Klassifikation 8. Auflage, 2017 [238]		

QI 5: Prätherapeutische Vorstellung Tumorkonferenz

Zähler¹: Anzahl Pat., die prätherapeutisch in der interdisziplinären Tumorkonferenz vorgestellt wurden Nenner: Alle Pat. mit NSCLC Stadium IVA	7.51 Therapie im „neuen vorgeschlagenen Stadium IVA (IASLC 2016/17)“ Patienten im „neuen vorgeschlagenen Stadium IVA (IASLC 2016/17)“ (M1a und M1b-Deskriptoren) sollen in einer interdisziplinären Tumorkonferenz im Konsens eine multimodale Therapieentscheidung erhalten.	Konsensbasierte Empfehlung (EK) Qualitätsziel: Möglichst häufig prätherapeutische Vorstellung in der interdisziplinären Tumorkonferenz bei NSCLC im Stadium IVA
Anmerkung: Teilnehmer TK: Onkologie, Pneumologie, Strahlentherapie, Chirurgie, ggf. + Radiologie und Nuklearmedizin und lokalisationsbezogene Fachdisziplinen /z.B. Neurochirurgie, Viszeralchirurgie) Grundlage ist die TNM-Klassifikation 8. Auflage, 2017 [238]		

QI 6: Adjuvante Cisplatin-basierte Chemotherapie bei NSCLC Stadium II - IIIA₁/A₂ (QI aus Leitlinienversion 2010)

Zähler¹: Anzahl Pat. mit einer adjuvanten Chemotherapie mit Cisplatin-basierter Kombination Nenner: Alle Pat. mit Erstdiagnose NSCLC Stadium II bzw. IIIA ₁ /A ₂ , ECOG 0/1, R0-Resektion und Lymphknotendissektion	Hinweis: Empfehlungen wurden 2017 nicht aktualisiert 7.2.3 Nach R0-Resektion und systematischer Lymphknotendissektion sollten Patienten im Stadium II bzw. IIIA ₁ /A ₂ (vgl. 8.5.1) in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0/1) eine adjuvante Chemotherapie erhalten 7.4.2.1.1 Eine adjuvante Chemotherapie wird im Stadium IIIA mit inzidentellem N2-Status (IIIA ₁ /A ₂) nach kompletter Resektion (R0) und systematischer Lymphknotendissektion empfohlen	EG A LoE 1a-2b, EG A LoE 1a-2b Qualitätsziel: Wenn möglich, adjuvante Cisplatin-basierte Chemotherapie bei NSCLC Stadium II bzw. IIIA ₁ /A ₂ mit ECOG 0/1
---	--	---

Qualitätsindikator	Referenz Empfehlung	Evidenzgrundlage/ weitere Informationen
Anmerkung: Die Empfehlung basiert auf der TNM-Klassifikation 7. Auflage, 2010 [1463]. Mit der TNM-Klassifikation 8.Auflage, 2017 ergibt sich keine Änderung des QI		

QI 7: Kombinierte Radiochemotherapie bei NSCLC Stadium IIIA₄/IIIB (QI aus Leitlinienversion 2010)

Zähler¹: Anzahl Pat. mit Radiochemotherapie Nenner: Alle Pat. mit Erstdiagnose NSCLC Stadium IIIA ₄ oder IIIC und ECOG 0/1	Hinweis: Empfehlungen wurden 2018 nicht aktualisiert 7.4.4 Patienten im Stadium IIIA ₄ / IIIB sollten – wenn Allgemeinzustand und Tumorausdehnung dies zulassen – eine Kombination aus Strahlentherapie und Chemotherapie erhalten	EG A, LoE 1b Qualitätsziel: Wenn möglich, Radiochemotherapie bei NSCLC Stadium IIIA ₄ oder IIIC und ECOG 0/1
---	---	---

Anmerkung: Die Empfehlung basiert auf der TNM-Klassifikation 7. Auflage, 2010 [1463]. Mit der TNM-Klassifikation 8.Auflage, 2017 wurde für den QI das Stadium IIIC hinzugefügt.

QI 8: Kombinierte Radiochemotherapie bei SCLC Stad. IIB – IIIB (QI aus Leitlinienversion 2010)

Zähler¹: Anzahl Pat. mit Radiochemotherapie Nenner: Alle Pat. mit Erstdiagnose SCLC Stadium IIB[T3] – IIIC [TNM: cT1/2 N2-3 M0, cT3/4 N0-3 M0] und ECOG 0/1	Hinweis: Empfehlungen wurden 2018 nicht aktualisiert 8.5.2 Patienten mit einer bestrahlungsfähigen Tumorausbreitung eines kleinzelligen Lungenkarzinoms sollten nach Möglichkeit eine frühe kombinierte Chemostrahlentherapie erhalten	EG B, LoE 2a Qualitätsziel: Wenn möglich, Radiochemotherapie bei SCLC Stadium IIB-IIIC, ECOG 0/1
---	--	--

Anmerkung: Die Empfehlung basiert auf der TNM-Klassifikation 7. Auflage, 2010 [1463]. Mit der TNM-Klassifikation 8.Auflage, 2017 wurde für den QI das Stadium IIIC hinzugefügt

¹ = der Zähler ist stets eine Teilmenge des Nenners

EG = Empfehlungsgrad, LoE = Level of Evidence, Pat. = Patienten

18. Anlagen

18.1. Template Pathologiebefund - Biopsie

Die nachfolgenden Tabellen fassen zusammen, welche Angaben in einem Pathologiebericht enthalten sein sollen.

Pathologiebericht Lungenkarzinom – Biopsie (Stand: 3/2017)		
Angabe	Erläuterung	Angabe/Ausprägung (wenn möglich: entsprechend Einheitlicher onkologischer Basisdatensatz der Krebsregister)
Klinische Angaben/ Fragestellung	Angabe durch Einsender	
Makroskopie	Anzahl, Größe und Lokalisation der Biopsate	<ul style="list-style-type: none"> • Angabe Größe in mm • Angabe Lokalisation durch Einsender
Mikroskopie	Mikroskopische Beschreibung	
Beurteilung	Histologische Typisierung	<ul style="list-style-type: none"> • WHO-Klassifikation
	ICD-O-3	
	Resultate zu molekularen Therapiezielen (soweit anwendbar, i. Allg. als ergänzender Bericht)	<p>Molekularpathologische Untersuchungen:</p> <p>Mindestens: bei nicht kurativ behandelbaren nicht-plattenepithelialen NSCLC u. bei Plattenepithelkarzinomen von Nie-Rauchern/Leichtrauchern vor Erstlinientherapie: EGFR-Mutationen in den Exonen 18-21, ALK-Fusionen und ROS1-Fusionen; bei nicht kurativ behandelbaren NSCLC: PD-L1</p>

18.2. Template Pathologiebefund - Resektionspräparat

Vorlage: Pathologiebericht Lungenkarzinom – Resektionspräparat (Stand: 3/2017))		
Angabe	Erläuterung	Angabe/Ausprägung (wenn möglich: entsprechend Einheitlicher onkologischer Basisdatensatz der Krebsregister)
Klinische Angaben/Fragestellung	Angabe durch Einsender	
Makroskopie	Art und Größe des Präparates	<ul style="list-style-type: none"> • Angabe Art Präparat: z.B. Pneumektomie, Lobektomie usw. • Angabe Größe Präparat in 3 Dimensionen in mm
	Tumorlokalisation	<ul style="list-style-type: none"> • Angabe anatomische Lokalisation im Resektat: z. B. zentral oder subpleural, welches Lungensegment (soweit erkennbar) usw.
	Tumorgröße/ Tumorausdehnung	<ul style="list-style-type: none"> • Angabe Größe: größter Durchmesser in mm • Angabe Tumorausdehnung: z.B. makroskopisch fassbare Infiltration ggf. miterfasster Strukturen wie Pleura parietalis, Thoraxwand, Mediastinum, Perikard
	Beziehung/Abstand des Tumors zu den Resektionsrändern, insbesondere zum Bronchusresektionsrand,	<ul style="list-style-type: none"> • Angabe Beziehung zu Resektionsrändern: Vorliegen einer makroskopischen Infiltration? • Angabe Abstand zu Resektionsrändern in mm
	Erfassung ggf. vorhandener weiterer Tumorherde	<ul style="list-style-type: none"> • Angabe Erfassung: sind weitere Tumorherde vorhanden? J/N? • Wenn ja: Anzahl, makroskopische Beschreibung
	Veränderungen des tumorfreien Lungengewebes	Angabe tumorbedingter und tumorunabhängiger Veränderungen
Mikroskopie	Mikroskopische Beschreibung	
Beurteilung	Histologische Typisierung	WHO-Klassifikation

Vorlage: Pathologiebericht Lungenkarzinom – Resektionspräparat (Stand: 3/2017)

Tumorgröße/ Tumorausdehnung	<ul style="list-style-type: none"> • Angabe Größe: größter Durchmesser in mm, soweit davon abweichend: größter invasiver Durchmesser in mm • Angabe Tumorausdehnung: z.B. makroskopisch und/oder mikroskopisch fassbare Infiltration ggf. miterfasster Strukturen wie Pleura visceralis, Pleura parietalis, Thoraxwand, Mediastinum, Perikard
Resektionsränder (mit min. Abstand zum Resektionsrand), insbesondere Bronchusresektionsrand	Angabe in mm
Lymphknoten	<p>Angabe (getrennt nach intrapulmonal, hilär und mediastinal; Bezeichnung mediastinaler LK-Stationen nach klinischen Angaben):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl entnommene LK • Anzahl befallene LK
weitere Befunde (insbesondere tumorfreies Lungengewebe)	Angabe weiterer Befunde: z.B. Lungenfibrose, obstruktive Pneumonie usw.
TNM-Klassifikation 8. Auflage	
R-Klassifikation	<p>Angabe (ggf. mit Zusatz: z. B. R0 (lokal) oder R0 (lokoregionär)):</p> <ul style="list-style-type: none"> • R0: kein Residualtumor • R1: mikroskopischer Residualtumor • R1(is): Carcinoma in situ am (bronchialen) Resektionsrand • R2: makroskopischer Residualtumor (erfordert klinische Angabe des Operateurs) • RX: Vorhandensein von Residualtumor kann nicht beurteilt werden
Grading (soweit anwendbar)	Angabe bei pulmonalem Adenokarzinom: Grading nach Vorschlag WHO und IASLC
Regressionsgrading nach vorangegangener Radio- u/o Chemotherapie	Angabe: RG I-III

Vorlage: Pathologiebericht Lungenkarzinom – Resektionspräparat (Stand: 3/2017)

	ICD-O-3	
	Resultate zu molekularen Therapiezielen (soweit anwendbar, i. Allg. als ergänzender Bericht	Molekularpathologische Untersuchungen: Mindestens: bei nicht kurativ behandelbaren nichtplatteneithelialen NSCLC und bei Plattenepithelkarzinomen von Nie-Rauchern/Leichtrauchern vor Erstlinientherapie: EGFR-Mutationen in den Exonen 18-21, ALK-Fusionen und ROS1-Fusionen, bei nicht kurativ behandelbaren NSCLC: PD-L1

19. Literaturverzeichnis

1. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften - Ständige Kommission, L. AWMF-Regelwerk "Leitlinien". 1. Auflage 2012 [cited 09.12.2013; Available from: <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk/awmf-regelwerk.html>].
2. Mao, Y., et al., *Physical activity and the risk of lung cancer in Canada*. Am.J Epidemiol, 2003. **158**(6): p. 564-575.
3. Kuznetsov, L. and A. Mielck, [Regional concentration of social disadvantage and of risks for lung cancer and colon cancer: systematic review and recommendations for research]. Gesundheitswesen, 2012. **74**(6): p. e42-51.
4. Van der Heyden, J.H., et al., *Socioeconomic inequalities in lung cancer mortality in 16 European populations*. Lung Cancer, 2009. **63**(3): p. 322-30.
5. Alberg, A.J. and J.M. Samet, *Epidemiology of lung cancer*, in *Encyclopedia of human nutrition*, M.J. Sadler, B. Caballero, and J. Strain, Editors. 2005, Academic Press: London. p. 272-284.
6. Wichmann H. E.; Molik B., P.F., Jöckel K. H., *Luftverunreinigungen und Lungenkrebs - Ergebnisse einer Pilotstudie*, in Umweltbundesamt. 1991, Erich Schmidt Verlag: Berlin.
7. Robert-Koch-Institut (RKI) *Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016*. 2916.
8. Nowak D., H.R.M., *Berufliche Risikofaktoren, Berufskrankheit, arbeitsmedizinische Begutachtung*, in *Manual der Tumore der Lunge und des Mediastinums 2017* (11. Auflage), Tumorzentrum München: München.
9. International Agency for Research on Cancer, *Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 83 Tobacco Smoke and Involuntary Smoking*. Lyon. World Health Organization, 2004.
10. Krebsforschungszentrum, D. *Tabakatlas Deutschland 2015*. 2015.
11. Orth, B., *Die Drogenaffinität Jugendlicher in der Bundesrepublik Deutschland 2015. Rauchen, Alkoholkonsum und Konsum illegaler Drogen: aktuelle Verbreitung und Trends*. BZgA-Forschungsbericht. . 2016: Köln: Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung.
12. Simonato, L., 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**(6): p. 876-887.
13. Boffetta, P., et al., *Cigar and pipe smoking and lung cancer risk: a multicenter study from Europe*. J Natl.Cancer Inst., 1999. **91**(8): p. 697-701.
14. McNeill, A., *TOBACCO USE AND EFFECTS ON HEALTH*, in *Tobacco or health in the European union - past, present and future.*, T.A.C.E. C., Editor. 2004, Office for Official Publication of the European Communities: Luxemburg.
15. Mons, U. and S. Kahnert, *Neuberechnung der tabakattributablen Mortalität – Nationale und regionale Daten für Deutschland*. Das Gesundheitswesen, 2017. **im Druck**.
16. Secretan, B., et al., *A review of human carcinogens--Part E: tobacco, areca nut, alcohol, coal smoke, and salted fish*. Lancet Oncol, 2009. **10**(11): p. 1033-4.
17. Brennan, 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**(1): p. 125-131.
18. Vineis, P., et al., *Tobacco and cancer: recent epidemiological evidence*. J Natl.Cancer Inst., 2004. **96**(2): p. 99-106.
19. Stayner, L., et al., *Lung cancer risk and workplace exposure to environmental tobacco smoke*. Am.J Public Health, 2007. **97**(3): p. 545-551.
20. *Passive smoking [MAK Value Documentation, 1999]*, in *The MAK-Collection for Occupational Health and Safety*. 2002, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.
21. Raupach T., R.K., Nowak D., et al., *Passivrauchen: Gesundheitliche Folgen, Effekte einer Expositionskarenz und Präventionsaspekte*. Pneumologie, 2007.
22. Repace, J.L. and A.H. Lowrey, *An enforceable indoor air quality standard for environmental tobacco smoke in the workplace*. Risk Anal, 1993. **13**(4): p. 463-75.
23. Kolb, S., et al., *Quantification of ETS exposure in hospitality workers who have never smoked*. Environ Health, 2010. **9**: p. 49.
24. Repace, J.L. *Can Ventilation Control Secondhand Smoke in the Hospitality Industry? An Analysis of the Document "Proceedings of the Workshop on Ventilation Engineering Controls for Environmental Tobacco Smoke in the Hospitality Industry"*, sponsored by the Federal Occupational Safety and Health Administration and the American Conference of Governmental Industrial Hygienists. 2000 [cited 2017 14.05.]; Available from: <http://www.tcsq.org/sfelp/FedOHSAAets.pdf>.
25. Deutsches Krebsforschungszentrum, *Passivrauchen - ein unterschätztes Gesundheitsrisiko. Band 5.*, in *Rote Reihe Tabakprävention und Tabakkontrolle*, D. Krebsforschungszentrum, Editor. 2005: Heidelberg.

26. Darby, S., et al., *Radon in homes and risk of lung cancer: collaborative analysis of individual data from 13 European case-control studies*. *BMJ*, 2005. **330**(7485): p. 223.
27. Strahlenschutzkommission, S., *Strahlenschutzkommission Empfehlung zum Einfluss der natürlichen Strahlenexposition auf die Krebsentstehung*. 2007.
28. Menzler S., S.R.A., Wichmann H. E., et al, *Abschätzung des attributablen Lungenkrebsrisikos in Deutschland durch Radon in Wohnungen.*, in *Fortschritte der Umweltmedizin*. 2006, ecomed Medizin: Landsberg.
29. Bundesministerium für Umwelt. *Umweltradioaktivität und Strahlenbelastung im Jahr 2004*. 2008; Available from: www.bmu.de/files/strahlenschutz/downloads/application/pdf/parlamentsbericht04.pdf.
30. Bundeswehr. *Informationen zur Strahlung von Radargeräten der Bundeswehr und der ehemaligen Nationalen Volksarmee sowie zu möglichen Ansprüchen in diesem Zusammenhang*. 2008; Available from: www.bundeswehr.de.
31. Pesch B., J.K.H., Wichmann H. E., *Luftverunreinigung und Lungenkrebs*, in *Biometrie und Epidemiologie in der Medizin und Biologie*. 1995. p. 134-153.
32. Who, *Air Quality Guidelines Global Update 2005*. WHO Copenhagen, 2006.
33. Agency, U.-E.E.P., *Air Quality Criteria for Particulate Matter*. EPA/600/P-99/D02bF, Washington 2004, 2004.
34. Hoek, G., et al., *Association between mortality and indicators of traffic-related air pollution in the Netherlands: a cohort study*. *Lancet*, 2002. **360**(9341): p. 1203-1209.
35. Gehring, U., et al., *Long-term exposure to ambient air pollution and cardiopulmonary mortality in women*. *Epidemiology*, 2006. **17**(5): p. 545-551.
36. Pope, C.A., III, et al., *Lung cancer, cardiopulmonary mortality, and long-term exposure to fine particulate air pollution*. *JAMA*, 2002. **287**(9): p. 1132-1141.
37. Lim, S.S., et al., *A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010*. *Lancet*, 2012. **380**(9859): p. 2224-60.
38. Bruske-Hohlfeld, I., et al., *Lung cancer risk in male workers occupationally exposed to diesel motor emissions in Germany*. *Am.J Ind.Med*, 1999. **36**(4): p. 405-414.
39. Bhatia, R., P. Lopipero, and A.H. Smith, *Diesel exhaust exposure and lung cancer*. *Epidemiology*, 1998. **9**(1): p. 84-91.
40. Benbrahim-Tallaa, L., et al., *Carcinogenicity of diesel-engine and gasoline-engine exhausts and some nitroarenes*. *Lancet Oncol*, 2012. **13**(7): p. 663-4.
41. International Agency for Research on Cancer, *Monographs Volume 2: Some Inorganic and Organometallic Compounds*. Lyon. World Health Organization, 1973.
42. International Agency for Research on, C., *Monographs Volume 14: Asbestos*. Lyon. World Health Organization, 1977.
43. (HVBG), H.d.g.B., *Faserjahre. Berufsgenossenschaftliche Hinweise zur Ermittlung der kumulativen Asbestfaserstaubdosis am Arbeitsplatz (Faserjahre) und Bearbeitungshinweise zur Berufskrankheit Nr. 4101 Lungenkrebs oder Kehlkopfkrebs*, in *BK-Report 1/2007*. 2007: St. Augustin.
44. Drechsel-Schlund, C., et al., *Asbestverursachte Berufskrankheiten in Deutschland - Entstehung und Prognose*. *Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften (HVBG)*. <http://www.hvbg.de/d/pages/statist/brosch/asbest1.pdf>, 2003.
45. International Agency for Research on, C., *Monographs Volume 81: Man-Made Vitreous Fibres*. Lyon. World Health Organization, 2002.
46. International Agency for Research on, C., *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.
47. International Agency for Research on, C., *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.
48. International Agency for Research on, C., *Monographs Volume 35: Polynuclear Aromatic Compounds Part 4, Bitumens, Coal-tars and Derived Products, Shale-oils and Soots*. Lyon. World Health Organization, 1985.
49. International Agency for Research on, C., *Monographs Volume 68: Silica*. Lyon. World Health Organization, 1997.
50. International Agency for Research on, C., *Monographs Volume 23: Some Metals and Metallic Compounds*. Lyon. World Health Organization, 1980.
51. Wichmann H. E., *Positive gesundheitliche Auswirkungen des Einsatzes von Partikelfiltern bei Dieselfahrzeugen - Risikoabschätzung für die Mortalität in Deutschland*, in *Umweltmedizin in Forschung und Praxis*. 2004. p. 85-99.

52. Figueroa, W.G. and R.W. Raszkowski, *Lung cancer in chloromethyl methylether workers*. N Engl J Med, 1973. **288**: p. 1096-1097.
53. Thiess, A.M., W. Hey, and H. Zeller, *Zur Toxikologie von Dichlordimethyl,ther - Verdacht auf kanzerogene Wirkung auch beim Menschen*. Zbl Arbeitsmed Arbeitsschutz, 1973. **23**: p. 97-102.
54. International Agency for Research on, C., *Monographs Volume 58: Beryllium, Cadmium, Mercury, and Exposures in the Glass Manufacturing Industry*. Lyon. World Health Organization, 1993.
55. International Agency for Research on Cancer, *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.
56. GBIA. *Berufsgenossenschaftliches Institut für Arbeitsschutz (BGIA)*. 2006; Available from: www.hvbg.de/d/bia/pub/jahr/jahr06/jb_2006.pdf.
57. Service., U.S.D.o.H.a.H., *The Health Consequences of Smoking: A Report of the Surgeon General*, in *Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health promotion*, O.o.S.a. Health, Editor. 2004: Atlanta (GA).
58. Zhou, W., et al., *Smoking cessation before diagnosis and survival in early stage non-small cell lung cancer patients*. Lung Cancer, 2006. **53**(3): p. 375-380.
59. Tsao, A.S., et al., *Smoking affects treatment outcome in patients with advanced nonsmall cell lung cancer*. Cancer, 2006. **106**(11): p. 2428-2436.
60. Hackshaw, A.K., M.R. Law, and N.J. Wald, *The accumulated evidence on lung cancer and environmental tobacco smoke*. BMJ, 1997. **315**(7114): p. 980-988.
61. Becher, H., et al., *Passivrauchen - ein unterschätztes Gesundheitsrisiko*, ed. K. Deutsches. 2005, Heidelberg.
62. Britton, J. and F. Godfrey, *Lifting the smokescreen*. Eur Respir J, 2006. **27**: p. 871-873.
63. Jaakkola, M.S. and J.J. Jaakkola, *Impact of smoke-free workplace legislation on exposures and health: possibilities for prevention*. Eur Respir J, 2006. **28**(2): p. 397-408.
64. Sanderson Cox, L.S., N.L.T.K.P. Africano, and K.L. Taylor, *Nicotine dependence treatment for patients with cancer*. Cancer, 2003. **98**: p. 632-644.
65. Dresler, C.M., *Is it more important to quit smoking than which chemotherapy is used?* Lung Cancer, 2003. **39**: p. 119-124.
66. Gritz, E.R., C. Dresler, and L. Sarna, *Smoking, the missing drug interaction in clinical trials: ignoring the obvious*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2005. **14**(10): p. 2287-2293.
67. Vaporciyan, A.A., et al., *Incidence of major pulmonary morbidity after pneumonectomy: association with timing of smoking cessation*. Ann.Thorac.Surg., 2002. **73**(2): p. 420-425.
68. Theadom, A. and M. Cropley, *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**(5): p. 352-358.
69. Baser, S., et al., *Smoking cessation after diagnosis of lung cancer is associated with a beneficial effect on performance status*. Chest, 2006. **130**(6): p. 1784-1790.
70. Tammemagi, C.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**(6): p. 597-609.
71. Toh, C.K., 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**(6): p. 1750-1756.
72. Hamilton, M., et al., *Effects of smoking on the pharmacokinetics of erlotinib*. Clin Cancer Res, 2006. **12**(7 Pt 1): p. 2166-2171.
73. Matthews, N.E., et al., *Nitric oxide-mediated regulation of chemosensitivity in cancer cells*. J Natl.Cancer Inst., 2001. **93**(24): p. 1879-1885.
74. Dasgupta, P., et al., *Nicotine inhibits apoptosis induced by chemotherapeutic drugs by up-regulating XIAP and survivin*. Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A, 2006. **103**(16): p. 6332-6337.
75. Fox, J.L., K.E. Rosenzweig, and J.S. Ostroff, *The effect of smoking status on survival following radiation therapy for non-small cell lung cancer*. Lung Cancer, 2004. **44**(3): p. 287-293.
76. Videtic, G.M., 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**(8): p. 1544-1549.
77. Sarihan, S., et al., *Evaluation of infections in non-small cell lung cancer patients treated with radiotherapy*. Cancer Detect.Prev, 2005. **29**(2): p. 181-188.
78. Monson, J.M., et al., *Clinical radiation pneumonitis and radiographic changes after thoracic radiation therapy for lung carcinoma*. Cancer, 1998. **82**(5): p. 842-850.
79. Tucker, M.A., 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**(23): p. 1782-1788.

80. Sanderson, C.L., et al., *Tobacco use outcomes among patients with lung cancer treated for nicotine dependence*. J Clin Oncol, 2002. **20**(16): p. 3461-3469.
81. Richardson, G.E., 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**(5): p. 383-390.
82. International Commission on Radiological Protection (ICRP), *Recommendations of the International Commission on Radiological Protection*. ICRP Publication 103. Ann ICRP, 2007. **37**: p. 2-4.
83. Strahlenschutzkommission. *Orientierungshilfe für radiologische und nuklearmedizinische Untersuchungen*. Berichte der Strahlenschutzkommission 2006; Available from: www.ssk.de/pub/volltext/h51.pdf.
84. Bundesamt für Strahlenschutz. *Parlamentsbericht 2006 des Bundesamtes für Strahlenschutz: Unterrichtung durch die Bundesregierung - Umweltradioaktivität und Strahlenbelastung im Jahr 2006*. 2006; Available from: www.bfs.de/de/bfs/druck/uus/parlamentsbericht06.pdf.
85. Lee, I.M., H.D. Sesso, and R.S. Paffenbarger, Jr., *Physical activity and risk of lung cancer*. Int J Epidemiol, 1999. **28**(4): p. 620-625.
86. Thune, I. and E. Lund, *The influence of physical activity on lung-cancer risk: A prospective study of 81,516 men and women*. Int J Cancer, 1997. **70**(1): p. 57-62.
87. Skuladottir, H., et al., *Does insufficient adjustment for smoking explain the preventive effects of fruit and vegetables on lung cancer?* Lung Cancer, 2004. **45**(1): p. 1-10.
88. Wright, M.E., et al., *Dietary carotenoids, vegetables, and lung cancer risk in women: the Missouri women's health study (United States)*. Cancer Causes Control, 2003. **14**(1): p. 85-96.
89. Holick, C.N., 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**(6): p. 536-547.
90. Neuhauser, M.L., 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**(4): p. 350-358.
91. Feskanich, D., et al., *Prospective study of fruit and vegetable consumption and risk of lung cancer among men and women*. J Natl.Cancer Inst., 2000. **92**(22): p. 1812-1823.
92. Miller, A.B., et al., *Fruits and vegetables and lung cancer: Findings from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*. Int.J.Cancer, 2004. **108**(2): p. 269-276.
93. Smith-Warner, S.A., et al., *Fruits, vegetables and lung cancer: a pooled analysis of cohort studies*. Int J Cancer, 2003. **107**(6): p. 1001-1011.
94. Peto, R., et al., *Can dietary beta-carotene materially reduce human cancer rates?* Nature, 1981. **290**(5803): p. 201-208.
95. Bond, G.G., F.E. Thompson, and R.R. Cook, *Dietary vitamin A and lung cancer: results of a case-control study among chemical workers*. Nutr.Cancer, 1987. **9**(2-3): p. 109-121.
96. Brennan, P., et al., *A multicenter case-control study of diet and lung cancer among non-smokers*. Cancer Causes Control, 2000. **11**(1): p. 49-58.
97. Hu, J., et al., *Risk factors for lung cancer among Canadian women who have never smoked*. Cancer Detect.Prev, 2002. **26**(2): p. 129-138.
98. Zhuo, H., A.H. Smith, and C. Steinmaus, *Selenium and lung cancer: a quantitative analysis of heterogeneity in the current epidemiological literature*. Cancer Epidemiol.Biomarkers Prev., 2004. **13**(5): p. 771-778.
99. De, S.E., et al., *Diet and adenocarcinoma of the lung: a case-control study in Uruguay*. Lung Cancer, 2002. **35**(1): p. 43-51.
100. Knekt, P., et al., *Role of various carotenoids in lung cancer prevention*. J Natl.Cancer Inst., 1999. **91**(2): p. 182-184.
101. Mannisto, S., et al., *Dietary carotenoids and risk of lung cancer in a pooled analysis of seven cohort studies*. Cancer Epidemiol.Biomarkers Prev., 2004. **13**(1): p. 40-48.
102. Wright, M.E., 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**(1): p. 68-76.
103. Comstock, G.W., et al., *The risk of developing lung cancer associated with antioxidants in the blood: ascorbic acid, carotenoids, alpha-tocopherol, selenium, and total peroxy radical absorbing capacity*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 1997. **6**(11): p. 907-916.
104. Yuan, J.M., 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**(7): p. 767-773.
105. Michaud, D.S., et al., *Intake of specific carotenoids and risk of lung cancer in 2 prospective US cohorts*. Am J Clin Nutr., 2000. **72**(4): p. 990-997.

106. American Institute for Cancer, R., *Food, nutrition, and the prevention of cancer: a global perspective*. Washington, DC; World Cancer Research Fund. American Institute for Cancer Research, 1997.
107. Hartman, T.J., 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**(7): p. 688-694.
108. Spitz, M.R., 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**(10): p. 1017-1020.
109. Zhao, B., 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**(10): p. 1063-1067.
110. London, S.J., 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**(9231): p. 724-729.
111. Hirvonen, T., et al., *Flavonol and flavone intake and the risk of cancer in male smokers (Finland)*. Cancer Causes Control, 2001. **12**(9): p. 789-796.
112. Le, M.L., *Cancer preventive effects of flavonoids—a review*. Biomed.Pharmacother., 2002. **56**(6): p. 296-301.
113. Neuhouser, M.L., *Dietary flavonoids and cancer risk: evidence from human population studies*. Nutr.Cancer, 2004. **50**(1): p. 1-7.
114. Fleischauer, A.T. and L. Arab, *Garlic and cancer: a critical review of the epidemiologic literature*. J.Nutr., 2001. **131**(3s): p. 1032S-1040S.
115. Korte, J.E., et al., *Dose-specific meta-analysis and sensitivity analysis of the relation between alcohol consumption and lung cancer risk*. Am.J.Epidemiol., 2002. **155**(6): p. 496-506.
116. Olson, J.E., 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**(7): p. 606-615.
117. Kelley, M.J. and D.C. McCrory, *Prevention of lung cancer: summary of published evidence*. Chest, 2003. **123**(1 Suppl): p. 50S-59S.
118. Hennekens, C.H., 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**(18): p. 1145-1149.
119. Omenn, G.S., et al., *Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease*. N Engl J Med, 1996. **334**(18): p. 1150-1155.
120. Alpha-Tocopherol, B.C.C.P.S.G., *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**: p. 1029-1035.
121. Cook, N.R., et al., *Low-dose aspirin in the primary prevention of cancer: the Women's Health Study: a randomized controlled trial*. JAMA, 2005. **294**(1): p. 47-55.
122. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research, G., *Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study*. N Engl J Med, 1989. **321**: p. 129-135.
123. Blumberg, J. and G. Block, *The Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study in Finland*. Nutr.Rev., 1994. **52**(7): p. 242-245.
124. Lippman, S.M., 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**(8): p. 605-618.
125. van, Z.N., 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**(12): p. 977-986.
126. Gray, J., et al., *Lung cancer chemoprevention: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd Edition)*. Chest, 2007. **132**(3 Suppl): p. 56S-68S.
127. Lee, J.S., et al., *Randomized placebo-controlled trial of isotretinoin in chemoprevention of bronchial squamous metaplasia*. J Clin Oncol, 1994. **12**(5): p. 937-945.
128. Lam, S., et al., *A randomized phase IIb trial of pulmicort turbuhaler (budesonide) in people with dysplasia of the bronchial epithelium*. Clin.Cancer Res., 2004. **10**(19): p. 6502-6511.
129. Hong, W.K., S.E. Benner, and S.M. Lippman, *Evolution of aerodigestive tract 13-cis-retinoid acid chemoprevention: the M.D. Anderson experience*. Leukemia. Leukemia, 1994. **8**(Suppl 3): p. S33-S37.
130. Manser, R., et al., *Screening for lung cancer*. Cochrane Database Syst Rev, 2013. **6**: p. CD001991.
131. Fontana, R.S., 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**(4): p. 561-565.

132. Frost, J.K., 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**(4): p. 549-554.
133. Melamed, M.R., et al., *Screening for early lung cancer. Results of the Memorial Sloan-Kettering study in New York*. Chest, 1984. **86**(1): p. 44-53.
134. Muhm, J.R., et al., *Lung cancer detected during a screening program using four-month chest radiographs*. Radiology, 1983. **148**(3): p. 609-615.
135. Kubik, A. and J. Polak, *Lung cancer detection: results of a randomized prospective study in Czechoslovakia*. Cancer, 1986. **57**: p. 2428-2437.
136. Oken, M.M., et al., *Screening by chest radiograph and lung cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) randomized trial*. JAMA, 2011. **306**(17): p. 1865-73.
137. Baldwin, D.R., et al., *UK Lung Screen (UKLS) nodule management protocol: modelling of a single screen randomised controlled trial of low-dose CT screening for lung cancer*. Thorax, 2011. **66**(4): p. 308-13.
138. McRonald, F.E., et al., *The UK Lung Screen (UKLS): demographic profile of first 88,897 approaches provides recommendations for population screening*. Cancer Prev Res (Phila), 2014. **7**(3): p. 362-71.
139. Aberle, D.R., et al., *Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening*. N Engl J Med, 2011. **365**(5): p. 395-409.
140. Infante, M., et al., *A randomized study of lung cancer screening with spiral computed tomography: three-year results from the DANTE trial*. Am J Respir Crit Care Med, 2009. **180**(5): p. 445-53.
141. Infante, M., et al., *Long-Term Follow-up Results of the DANTE Trial, a Randomized Study of Lung Cancer Screening with Spiral Computed Tomography*. Am J Respir Crit Care Med, 2015. **191**(10): p. 1166-75.
142. Pastorino, U., et al., *Annual or biennial CT screening versus observation in heavy smokers: 5-year results of the MILD trial*. Eur J Cancer Prev, 2012. **21**(3): p. 308-15.
143. Saghir, Z., et al., *CT screening for lung cancer brings forward early disease. The randomised Danish Lung Cancer Screening Trial: status after five annual screening rounds with low-dose CT*. Thorax, 2012. **67**(4): p. 296-301.
144. Wille, M.M.W., et al., *Results of the Randomized Danish Lung Cancer Screening Trial with Focus on High-Risk Profiling*. Am J Respir Crit Care Med, 2016. **193**(5): p. 542-51.
145. van den Bergh, K.A., et al., *Impact of computed tomography screening for lung cancer on participants in a randomized controlled trial (NELSON trial)*. Cancer, 2008. **113**(2): p. 396-404.
146. van den Bergh, K.A., et al., *Short-term health-related quality of life consequences in a lung cancer CT screening trial (NELSON)*. Br J Cancer, 2010. **102**(1): p. 27-34.
147. van den Bergh, K.A., et al., *Long-term effects of lung cancer computed tomography screening on health-related quality of life: the NELSON trial*. Eur Respir J, 2011. **38**(1): p. 154-61.
148. van de Wiel, J.C., et al., *Neglectable benefit of searching for incidental findings in the Dutch-Belgian lung cancer screening trial (NELSON) using low-dose multidetector CT*. Eur Radiol, 2007. **17**(6): p. 1474-82.
149. Becker, N., et al., *Randomized Study on Early Detection of Lung Cancer with MSCT in Germany: Results of the First 3 Years of Follow-up After Randomization*. J Thorac Oncol, 2015. **10**(6): p. 890-6.
150. National Lung Screening Trial Research, T., et al., *The National Lung Screening Trial: overview and study design*. Radiology, 2011. **258**(1): p. 243-53.
151. National Lung Screening Trial Research, T., et al., *Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening*. N Engl J Med, 2011. **365**(5): p. 395-409.
152. Wender, R., et al., *American Cancer Society lung cancer screening guidelines*. CA Cancer J Clin, 2013.
153. Smith, R.A., et al., *Cancer screening in the United States, 2014: A review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening*. CA Cancer J Clin, 2014. **64**(1): p. 30-51.
154. Detterbeck, F.C., et al., *Screening for lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines*. Chest, 2013. **143**(5 Suppl): p. e78S-92S.
155. Bach, P.B., et al., *Benefits and harms of CT screening for lung cancer: a systematic review*. JAMA, 2012. **307**(22): p. 2418-29.
156. Moyer, V.A., *Screening for Lung Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement*. Ann Intern Med, 2013.
157. Field, J.K., et al., *The International Association Study Lung Cancer (IASLC) Strategic Screening Advisory Committee (SSAC) Response to the USPSTF Recommendations*. J Thorac Oncol, 2014. **9**(2): p. 141-3.

158. Jaklitsch, M.T., et al., *The American Association for Thoracic Surgery guidelines for lung cancer screening using low-dose computed tomography scans for lung cancer survivors and other high-risk groups*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2012. **144**(1): p. 33-8.
159. Wood, D.E., et al., *Lung cancer screening, version 1.2015: featured updates to the NCCN guidelines*. J Natl Compr Canc Netw, 2015. **13**(1): p. 23-34; quiz 34.
160. *Lung Cancer Screening | American Lung Association*.
161. *Lung Cancer - Clinical Preventive Service Recommendations -- Clinical Recommendation*.
162. Kauczor, H.-U., et al., *ESR/ERS white paper on lung cancer screening*. Eur Respir J, 2015.
163. Field, J.K., et al., *European randomized lung cancer screening trials: Post NLST*. J Surg Oncol, 2013. **108**(5): p. 280-6.
164. Herth, F.J.F., et al., *Lungenkrebs-Screening - Update 2014*. Pneumologie, 2014. **68**(12): p. 781-783.
165. Vansteenkiste, J., et al., *2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer: early-stage non-small-cell lung cancer consensus on diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol, 2014. **25**(8): p. 1462-74.
166. Couraud, S., et al., *From randomized trials to the clinic: is it time to implement individual lung-cancer screening in clinical practice? A multidisciplinary statement from French experts on behalf of the French intergroup (IFCT) and the groupe d'Oncologie de langue française (GOLF)*. Ann Oncol, 2013. **24**(3): p. 586-97.
167. Prosch, H., et al., *Stellungnahme der Österreichischen Röntgengesellschaft und der Österreichischen Gesellschaft für Pneumologie*. Wien Klin Wochenschr, 2013. **125**(11-12): p. 339-45.
168. Frauenfelder, T., et al., *Early detection of lung cancer: a statement from an expert panel of the Swiss university hospitals on lung cancer screening*. Respiration, 2014. **87**(3): p. 254-64.
169. Stang, A., et al., *Lung Cancer Screening Using Low Dose CT Scanning in Germany*. Dtsch Arztebl Int, 2015. **112**(38): p. 637-44.
170. Horeweg, N., et al., *Detection of lung cancer through low-dose CT screening (NELSON): a prespecified analysis of screening test performance and interval cancers*. Lancet Oncol, 2014. **15**(12): p. 1342-50.
171. Matakidou, A., T. Eisen, and R.S. Houlston, *Systematic review of the relationship between family history and lung cancer risk*. Br J Cancer, 2005. **93**(7): p. 825-33.
172. Atabek, U., et al., *Lung cancer in patients with head and neck cancer. Incidence and long-term survival*. Am J Surg, 1987. **154**(4): p. 434-8.
173. Jones, A.S., et al., *Second primary tumors in patients with head and neck squamous cell carcinoma*. Cancer, 1995. **75**(6): p. 1343-53.
174. Lorigan, P., et al., *Lung cancer after treatment for Hodgkin's lymphoma: a systematic review*. Lancet Oncol, 2005. **6**(10): p. 773-9.
175. Mudie, N.Y., et al., *Risk of second malignancy after non-Hodgkin's lymphoma: a British Cohort Study*. J Clin Oncol, 2006. **24**(10): p. 1568-74.
176. Reid, A., et al., *The risk of lung cancer with increasing time since ceasing exposure to asbestos and quitting smoking*. Occup Environ Med, 2006. **63**(8): p. 509-12.
177. Koshiol, J., et al., *Chronic obstructive pulmonary disease and altered risk of lung cancer in a population-based case-control study*. PLoS One, 2009. **4**(10): p. e7380.
178. Hubbard, R., et al., *Lung cancer and cryptogenic fibrosing alveolitis. A population-based cohort study*. Am J Respir Crit Care Med, 2000. **161**(1): p. 5-8.
179. Berrington de González, A., K.P. Kim, and C.D. Berg, *Low-dose lung computed tomography screening before age 55: estimates of the mortality reduction required to outweigh the radiation-induced cancer risk*. J Med Screen, 2008. **15**(3): p. 153-8.
180. Humphrey, L.L., et al., *Screening for lung cancer with low-dose computed tomography: a systematic review to update the US Preventive services task force recommendation*. Ann Intern Med, 2013. **159**(6): p. 411-20.
181. National Lung Screening Trial Research, T., et al., *Results of initial low-dose computed tomographic screening for lung cancer*. N Engl J Med, 2013. **368**(21): p. 1980-91.
182. Little, A.G., et al., *Patterns of surgical care of lung cancer patients*. Ann Thorac Surg, 2005. **80**(6): p. 2051-6; discussion 2056.
183. Powell, H.A., et al., *Early mortality after surgical resection for lung cancer: an analysis of the English National Lung cancer audit*. Thorax, 2013. **68**(9): p. 826-34.
184. Fucito, L.M., et al., *Pairing smoking-cessation services with lung cancer screening: A clinical guideline from the Association for the Treatment of Tobacco Use and Dependence and the Society for Research on Nicotine and Tobacco*. Cancer, 2016.
185. Tanner, N.T., et al., *The Association between Smoking Abstinence and Mortality in the National Lung Screening Trial*. Am J Respir Crit Care Med, 2016. **193**(5): p. 534-41.

186. Fontana, R.S., *Screening for lung cancer*, in *Screening for cancer*, A.B. Miller, Editor. 1985, Academic Press: New York. p. 377-395.
187. Fontana, R.S., *Screening for lung cancer: recent experience in the United States*, in *Lung Cancer: Basic and clinical aspects*, H.H. Hansen, Editor. 1986, Ma: Martinus Nijhoff Publishers: Boston. p. 91-111.
188. Levin, M.L., 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**: p. 138-146.
189. Stitik, F.P. and M.S. Tockman, *Radiographic screening in the early detection of lung cancer*. Radiol.Clin North Am, 1978. **16**(3): p. 347-366.
190. Stitik, F.P., M.S. Tockman, and N.F. Khouri, *Chest radiology*, in *Screening for cancer*, A.B. Miller, Editor. 1985, Academic Press: New York. p. 163-191.
191. Tockman, M.S., et al., *Screening and detection of lung cancer*, in *Lung Cancer*, J. Aisner, Editor. 1985, Churchill Livingstone: New York.
192. Melamed, M.R., et al., *Detection of true pathologic stage I lung cancer in a screening program and the effect on survival*. Cancer, 1981. **47**(5 Supl): p. 1182-1187.
193. Marek, W., 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**(6): p. 942-950.
194. Xing, S., et al., *Predictive value of image cytometry for diagnosis of lung cancer in heavy smokers*. Eur.Respir.J., 2005. **25**(6): p. 956-963.
195. Marek, W. and et, *Sputumscreening auf Lungenkrebs ehemals asbest-exponierter Arbeitnehmern*. Trauma und Berufskrankheit, 2006. **8**: p. 96-102.
196. Palcic, B., et al., *Increase of sensitivity of sputum cytology using high-resolution image cytometry: field study results*. Cytometry, 2002. **50**(3): p. 168-176.
197. Hirsch, F.R., et al., *Early detection of lung cancer: clinical perspectives of recent advances in biology and radiology*. Clin Cancer Res, 2001. **7**(1): p. 5-22.
198. Hirsch, F.R., et al., *Fluorescence versus white-light bronchoscopy for detection of preneoplastic lesions: a randomized study*. J Natl.Cancer Inst., 2001. **93**(18): p. 1385-1391.
199. Gazdar, A.F. and J.D. Minna, *Molecular detection of early lung cancer*. J Natl.Cancer Inst., 1999. **91**(4): p. 299-301.
200. Grote, H.J., 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**(5): p. 751-755.
201. Grote, H.J., 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**(5): p. 720-725.
202. Grote, H.J., et al., *Methylation of RAS association domain family protein 1A as a biomarker of lung cancer*. Cancer, 2006. **108**(2): p. 129-134.
203. Schmiemann, V., et al., *Methylation assay for the diagnosis of lung cancer on bronchial aspirates: a cohort study*. Clin Cancer Res, 2005. **11**(21): p. 7728-7734.
204. Miozzo, M., et al., *Microsatellite alterations in bronchial and sputum specimens of lung cancer patients*. Cancer Res, 1996. **56**(10): p. 2285-2288.
205. Kersting, M., 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**(18): p. 3221-3229.
206. Virmani, A.K., et al., *Promoter methylation and silencing of the retinoic acid receptor-beta gene in lung carcinomas*. J Natl.Cancer Inst., 2000. **92**(16): p. 1303-1307.
207. Zochbauer-Muller, S., et al., *Aberrant promoter methylation of multiple genes in non-small cell lung cancers*. Cancer Res, 2001. **61**(1): p. 249-255.
208. Field, J.K., 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**(2): p. 369-373.
209. Thunnissen, F.B., *Sputum examination for early detection of lung cancer*. J Clin Pathol., 2003. **56**(11): p. 805-810.
210. Belinsky, S.A., et al., *Promoter hypermethylation of multiple genes in sputum precedes lung cancer incidence in a high-risk cohort*. Cancer Res, 2006. **66**(6): p. 3338-44.
211. Sagawa, M., et al., *A survey about further work-up for cases with positive sputum cytology during lung cancer mass screening in Ishikawa Prefecture, Japan: a retrospective analysis about quality assurance of lung cancer screening*. Jpn J Clin Oncol, 2015. **45**(3): p. 297-302.
212. Spiro, S.G., A. Hackshaw, and S.C.G. Lung, *Research in progress--LungSEARCH: a randomised controlled trial of surveillance for the early detection of lung cancer in a high-risk group*. Thorax, 2016. **71**(1): p. 91-3.

213. Wagner, M. and J.H. Ficker, *Autofluoreszenz-Bronchoskopie: Grundlagen und klinische Anwendung*. 2007, Bremen: Uni-Med-Verlag.
214. Zaric, B., et al., *Diagnostic value of autofluorescence bronchoscopy in lung cancer*. Thoracic Cancer, 2013. 4(1): p. 1-8.
215. Schneider, J., 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(2A): p. 899-906.
216. Lianidou, E.S., A. Markou, and A. Strati, *The Role of CTCs as Tumor Biomarkers*. Adv Exp Med Biol, 2015. 867: p. 341-67.
217. Yu, N., et al., *Circulating tumor cells in lung cancer: detection methods and clinical applications*. Lung, 2015. 193(2): p. 157-71.
218. Zhang, R., et al., *Value of quantitative analysis of circulating cell free DNA as a screening tool for lung cancer: a meta-analysis*. Lung Cancer, 2010. 69(2): p. 225-31.
219. Ehmann, R., et al., *Canine scent detection in the diagnosis of lung cancer: revisiting a puzzling phenomenon*. Eur Respir J, 2012. 39(3): p. 669-76.
220. Mazzone, P.J., et al., *Accuracy of volatile urine biomarkers for the detection and characterization of lung cancer*. BMC Cancer, 2015. 15: p. 1001.
221. Carbone, P.P. and et al., *Lung cancer: perspectives and prospects*. Ann Intern.Med, 1970. 73: p. 1003-1024.
222. Spiro, S. and 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: p. 149S-160S.
223. Koyi, H., G. Hillerdal, and E. Branden, *Patient's and doctors' delays in the diagnosis of chest tumors*. Lung Cancer, 2002. 35(1): p. 53-57.
224. Colice, G.L., *Detecting lung cancer as a cause of hemoptysis in patients with a normal chest radiograph: bronchoscopy vs CT*. Chest, 1997. 111(4): p. 877-884.
225. Silvestri, G.A., B. Littenberg, and G.L. Colice, *The clinical evaluation for detecting metastatic lung cancer. A meta-analysis*. Am J Respir Crit Care Med, 1995. 152(1): p. 225-230.
226. Thomas, M. and et al., *Empfehlungen zur Diagnostik des Bronchialkarzinoms*. Pneumologie, 2000. 54: p. 361-371.
227. Minna, J.D., G.A. Higgins, and E. Glatstein, *Cancer of the lung*, in *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, V.T. de Vita, S. Hellman, and S.A. Rosenberg, Editors. 1985, J.B. Lippincott Co: Philadelphia. p. 507-597.
228. Kreuter, M. and et al., *Diagnostik des Bronchialkarzinoms*. Pneumologie 2008, 5: 187-98. Pneumologie, 2008. 5: p. 187-198.
229. Huda, W., *Radiation doses and risks in chest computed tomography examinations*. Proc.Am Thorac.Soc., 2007. 4(4): p. 316-320.
230. Rice, H.E., et al., *Review of radiation risks from computed tomography: essentials for the pediatric surgeon*. J Pediatr.Surg., 2007. 42(4): p. 603-607.
231. Swensen, S.J., et al., *Lung nodule enhancement at CT: multicenter study*. Radiology, 2000. 214(1): p. 73-80.
232. Wahidi, M.M., 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 Sep;132(3 Suppl):94S-107S. Chest, 2007. 132(3 Suppl): p. 94S-107S.
233. MacDonald, S.L. and D.M. Hansell, *Staging of non-small cell lung cancer: imaging of intrathoracic disease*. Eur J Radiol., 2003. 45(1): p. 18-30.
234. de-Langen, A.J., *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(1): p. 26-29.
235. Puderbach, M., et al., *MR Imaging of the Chest - a practical approach at 1.5 T*. Eur J Radiol. Eur J Radiol, 2009.
236. Komaki, R., et al., *The management of superior sulcus tumors*. Semin Surg.Oncol, 2000. 18(2): p. 152-164.
237. Suzuki, K., et al., *Magnetic resonance imaging and computed tomography in the diagnoses of brain metastases of lung cancer*. Lung Cancer, 2004. 46(3): p. 357-360.
238. Wittekind, C., *TNM: Klassifikation maligner Tumoren*. 2017: Wiley.
239. Honeybourne, D., et al., *Honeybourne D, Babb J, Bowie P, Brewin A, Fraise A, Garrard C et al. British Thoracic Society guidelines on diagnostic flexible bronchoscopy*. Thorax 2001, 56(Suppl 1):i1-i21. Thorax, 2001. 56(Suppl 1): p. i1-i21.
240. Laroche, C., et al., *Role of computed tomographic scanning of the thorax prior to bronchoscopy in the investigation of suspected lung cancer*. Thorax, 2000. 55(5): p. 359-363.

241. Xie, H.B., et al., *Bronchoscopy-guided transtracheal and transbronchial fine-needle aspiration biopsy: a 5-year institutional review of 111 cases*. *Diagnostic Cytopathology* 2002, 27(5):276-81. *Diagnostic Cytopathology*, 2002. 27(5): p. 276-281.
242. Toloza, E.M., et al., *Invasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence*. *Chest*, 2003. 123(1 Suppl): p. 157S-166S.
243. Yung, R.C., *Tissue diagnosis of suspected lung cancer: selecting between bronchoscopy, transthoracic needle aspiration, and resectional biopsy*. *Respir.Care Clin.N.Am.*, 2003. 9(1): p. 51-76.
244. Toloza, E.M., L. Harpole, and D.C. McCrory, *Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence*. *Chest*, 2003. 123(1 Suppl): p. 137S-146S.
245. Spira, A. and D.S. Ettinger, *Multidisciplinary management of lung cancer*. *N Engl J Med*, 2004. 350(4): p. 379-392.
246. Sihoe, A.D. and A.P. Yim, *Lung cancer staging*. *J Surg Res*, 2004. 117: p. 92-106.
247. Eberhardt, R., et al., *Electromagnetic navigation diagnostic bronchoscopy in peripheral lung lesions*. *Chest*, 2007. 131(6): p. 1800-1805.
248. Gildea, T.R., et al., *Electromagnetic navigation diagnostic bronchoscopy: a prospective study*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006. 174(9): p. 982-989.
249. Herth, F.J., A. Ernst, and H.D. Becker, *Endobronchial ultrasound-guided transbronchial lung biopsy in solitary pulmonary nodules and peripheral lesions*. *Eur Respir J*, 2002. 20(4): p. 972-974.
250. Kurimoto, N., et al., *Endobronchial ultrasonography using a guide sheath increases the ability to diagnose peripheral pulmonary lesions endoscopically*. *Chest* 2004;126:959-965. *Chest*, 2004. 126: p. 959-965.
251. Asahina, H., et al., *Transbronchial biopsy using endobronchial ultrasonography with a guide sheath and virtual bronchoscopic navigation*. *Chest*, 2005. 128(3): p. 1761-1765.
252. Kikuchi, E., et al., *Endobronchial ultrasonography with guide-sheath for peripheral pulmonary lesions*. *Eur Respir J*, 2004. 24(4): p. 533-537.
253. Berquist, T.H., et al., *Transthoracic needle biopsy: accuracy and complications in relation to location and type of lesion*. *Mayo Clin Proc.*, 1980. 55(8): p. 475-481.
254. Bungay, H.K., et al., *An evaluation of computed tomography as an aid to diagnosis in patients undergoing bronchoscopy for suspected bronchial carcinoma*. *Clin Radiol*, 2000. 55(7): p. 554-560.
255. Micames, C.G., et al., *Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for non-small cell lung cancer staging: A systematic review and metaanalysis*. *Chest*, 2007. 131(2): p. 539-548.
256. Annema, J.T., 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(33): p. 8357-8361.
257. Vilman, P., F. Herth, and M. Krasnik, *State of the art lecture: mediastinal EUS*. *Endoscopy*, 2006. 38(Suppl 1): p. S84-S87.
258. Herth, F.J., *Mediastinal staging--the role of endobronchial and endo-oesophageal sonographic guided needle aspiration*. *Lung Cancer*. 2004 Aug;45 (2):S63-7. *Lung Cancer*, 2004. 45(2): p. S63-S67.
259. Herth, F.J., et al., *Real-time endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration for sampling mediastinal lymph nodes*. *Thorax*, 2006. 61(9): p. 795-798.
260. Ogita, S., et al., *Endoscopic ultrasound fine-needle aspiration in the staging of non-small-cell lung cancer*. *Oncology (Williston.Park)*, 2006. 20(11): p. 1419-1425.
261. Larsen, S.S., et al., *Endoscopic ultrasound guided biopsy of mediastinal lesions has a major impact on patient management*. *Thorax*, 2002. 57(2): p. 98-103.
262. Vilman, P., *Endoscopic ultrasonography-guided fine-needle aspiration biopsy of lymph nodes*. *Gastrointest.Endosc.*, 1996. 43(2 Pt 2): p. S24-S29.
263. Krasnik, M., P. Vilman, and F. Herth, *EUS-FNA and EBUS-TBNA; the pulmonologist's and surgeon's perspective*. *Endoscopy*. *Endoscopy*, 2006. 38(Suppl 1): p. S105-S109.
264. Herth, F.J., M. Krasnik, and P. Vilman, *EBUS-TBNA for the diagnosis and staging of lung cancer*. *Endoscopy*, 2006. 38(Suppl 1): p. S105-S109.
265. Herth, F.J., R. Eberhardt, and A. Ernst, *The future of bronchoscopy in diagnosing, staging and treatment of lung cancer*. *Respiration*, 2006. 73(4): p. 399-409.
266. Herth, F.J. and R. Eberhardt, *Actual role of endobronchial ultrasound (EBUS)*. *Eur.Radiol.*, 2007. 17(7): p. 1806-1812.
267. Herth, F.J., et al., *Transbronchial and transoesophageal (ultrasound-guided) needle aspirations for the analysis of mediastinal lesions*. *Eur.Respir.J.*, 2006. 28(6): p. 1264-1275.
268. Annema, J.T. and K.F. Rabe, *State of the art lecture: EUS and EBUS in pulmonary medicine*. *Endoscopy* 2006; 38 (S1): 118-S122. *Endoscopy*, 2006. 38(Suppl 1): p. S118-S122.

269. Falcone, F., F. Fois, and D. Grosso, *Endobronchial ultrasound*. *Respiration*, 2003. **70**(2): p. 179-194.
270. Yasufuku, K., et al., *Endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration for staging of lung cancer*. *Lung Cancer*, 2005. **50**(3): p. 347-354.
271. Schreiber, G. and D.C. McCrory, *Performance characteristics of different modalities for diagnosis of suspected lung cancer: summary of published evidence*. *Chest*, 2003. **123**(1 Suppl): p. 115S-128S.
272. Rivera, M.P. and A. Mehta, *Initial diagnosis of lung cancer. ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition)*. *Chest*, 2007. **132**: p. 131S-148S.
273. Risse, E.K., M.A. van't Hof, and G.P. Vooijs, *Relationship between patient characteristics and the sputum cytologic diagnosis of lung cancer*. *Acta Cytol.*, 1987. **31**(2): p. 159-165.
274. Agusti, C., et al., *Induced sputum in the diagnosis of peripheral lung cancer not visible endoscopically*. *Respir Med*, 2001. **95**(10): p. 822-828.
275. Raab, S.S., J. Hornberger, and T. Raffin, *The importance of sputum cytology in the diagnosis of lung cancer: a cost-effectiveness analysis*. *Chest*, 1997. **112**(4): p. 937-945.
276. Jay, S.J., et al., *Diagnostic sensitivity and specificity of pulmonary cytology: comparison of techniques used in conjunction with flexible fiber optic bronchoscopy*. *Acta Cytol.*, 1980. **24**(4): p. 304-312.
277. Dennie, C.J., et al., *Transthoracic needle biopsy of the lung: results of early discharge in 506 outpatients*. *Radiology*, 2001. **219**(1): p. 247-251.
278. Mitruka, S., et al., *Diagnosing the indeterminate pulmonary nodule: percutaneous biopsy versus thoracoscopy*. *Surgery*, 1995. **118**(4): p. 676-684.
279. Ohno, Y., et al., *CT-guided transthoracic needle aspiration biopsy of small (< or = 20 mm) solitary pulmonary nodules*. *AJR Am J Roentgenol.*, 2003. **180**(6): p. 1665-1669.
280. Chung, T., *Fine needle aspiration of the solitary pulmonary nodule*. *Semin Thorac.Cardiovasc.Surg*, 2002. **14**(3): p. 275-280.
281. Hartman, T.E., *Radiologic evaluation of the solitary pulmonary nodule*. *Semin Thorac.Cardiovasc.Surg*, 2002. **14**(3): p. 261-267.
282. Yamagami, 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**(3): p. 811-815.
283. Yamagami, T., et al., *Usefulness of new automated cutting needle for tissue-core biopsy of lung nodules under CT fluoroscopic guidance*. *Chest*, 2003. **124**(1): p. 147-154.
284. Mothery, H., et al., *Diagnostic accuracy of effusion cytology*. *Diagn.Cytopathol.*, 1999. **20**(6): p. 350-357.
285. Metzgeroth, G., et al., *Diagnostic accuracy of cytology and immunocytology in carcinomatous effusions*. *Cytopathology*, 2008. **19**(4): p. 205-211.
286. Manhire, A., et al., *Guidelines for radiologically guided lung biopsy*. *Thorax*, 2003. **58**(11): p. 920-936.
287. Antunes, G., et al., *BTS guidelines for the management of malignant pleural effusions*. *Thorax*, 2003. **58 Suppl 2**: p. ii29-ii38.
288. Belani, C.P., et al., *Costeffectiveness analysis of pleurodesis in the management of malignant pleural effusion*. *Journal of Oncology Management*, 2004. **4**: p. 24-34.
289. Porte, H., et al., *The role of mediastinoscopy in the diagnosis of mediastinal lymphadenopathy*. *Eur J Cardiothorac.Surg*, 1998. **13**(2): p. 196-199.
290. Kramer, H. and H.J. Groen, *Current concepts in the mediastinal lymph node staging of nonsmall cell lung cancer*. *Ann Surg*, 2003. **238**(2): p. 180-188.
291. Yasufuku, K. and T. Fujisawa, *Staging and diagnosis of non-small cell lung cancer: invasive modalities*. *Respirology.*, 2007. **12**(2): p. 173-183.
292. Eddy, R.J., *Cost-effectiveness of CT scanning compared with mediastinoscopy in the preoperative staging of lung cancer*. *Can.Assoc.Radiol J*, 1989. **40**(4): p. 189-193.
293. Hammoud, Z.T., et al., *The current role of mediastinoscopy in the evaluation of thoracic disease*. *J Thorac.Cardiovasc.Surg*, 1999. **118**(5): p. 894-899.
294. Pass, H.I., *Mediastinal staging 2005: pictures, scopes, and scalpels*. *Semin Oncol*, 2005. **32**(3): p. 269-278.
295. Catarino, P.A. and P. Goldstraw, *The future in diagnosis and staging of lung cancer: surgical techniques*. *Respiration*, 2006. **73**(6): p. 717-732.
296. Mayo, P.H. and P. Doelken, *Pleural ultrasonography*. *Clin Chest Med*, 2006. **27**(2): p. 215-227.
297. Beaulieu, M. and P.E. Marik, *Bedside ultrasonography in the ICU. part 2.*, 2009.
298. Wahidi, M.M. and A. Ernst, *Role of the interventional pulmonologist in the intensive care unit*. *J Intensive Care Med*, 2005. **20**(3): p. 141-146.
299. Evans, A.L. and F.V. Gleeson, *Radiology in pleural disease: state of the art*. *Respirology.*, 2004. **9**(3): p. 300-312.

300. Layer, G., et al., *MRT, CT and sonography in the preoperative assessment of the primary tumor spread in malignant pleural mesothelioma*. *Rofo*, 1999. **170**(4): p. 365-370.
301. Sheth, S., et al., *US guidance for thoracic biopsy: a valuable alternative to CT*. *Radiology*, 1999. **210**(3): p. 721-726.
302. Adams, R.F., et al., *Percutaneous image-guided cutting needle biopsy of the pleura in the diagnosis of malignant mesothelioma*. *Chest*, 2001. **120**(6): p. 1798-1802.
303. Baum, R.P., D. Hellwig, and M. Mezzetti, *Position of nuclear medicine modalities in the diagnostic workup of cancer patients: lung cancer*. *QJ Nucl Med Mol Imaging*, 2004. **48**(2): p. 119-142.
304. Lardinio, D., et al., *Staging of non-small-cell lung cancer with integrated positron-emission tomography and computed tomography*. *N Engl J Med*, 2003. **348**(25): p. 2500-2507.
305. Cerfolio, R.J., 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**(3): p. 1017-1023.
306. Halpern, B.S., 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**(4): p. 2289-2297.
307. GBA, *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 91 Abs. 7 SGB V zur Postitronenemissionstomographie vom 20.12.2005*. 2005, Gemeinsamer Bundesausschuss.
308. Baum, R.P. and V. Prasad, *Stellenwert der PET bzw. PET/CT mit F-18-FDG beim kleinzelligen Lungenkarzinom*. *Onkologie*, 2008. **14**: p. 774-782.
309. Fischer, B.M., J. Mortensen, and L. Hojgaard, *Positron emission tomography in the diagnosis and staging of lung cancer: a systematic, quantitative review*. *Lancet Oncol*, 2001. **2**(11): p. 659-666.
310. Gould, M.K., et al., *Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions: a meta-analysis*. *JAMA*, 2001. **285**(7): p. 914-924.
311. Hellwig, D., 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**(8): p. 367-377.
312. Ung, Y.C., et al., *18Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the diagnosis and staging of lung cancer: a systematic review*. *J Natl. Cancer Inst.*, 2007. **99**(23): p. 1753-1767.
313. Nomori, H., 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**(1): p. 19-27.
314. van, T.H., 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**(9315): p. 1388-1393.
315. Herder, G.J., et al., *Traditional versus up-front [18F] fluorodeoxyglucose-positron emission tomography staging of non-small-cell lung cancer: a Dutch cooperative randomized study*. *J Clin Oncol*, 2006. **24**(12): p. 1800-1806.
316. Birim, O., 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**(1): p. 375-382.
317. Silvestri, G.A., et al., *Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition)*. *Chest*, 2007. **132**(3 Suppl): p. 178S-201S.
318. Hellwig, D.R., P. Baum, and C.M. Kirsch, *FDG-PET, PET/CT and conventional nuclear medicine procedures in the evaluation of lung cancer: A systematic review*. *Nuklearmedizin*: doi: 10.3413/nukmed-0217, 2009.
319. Detterbeck, F.C., et al., *Invasive mediastinal staging of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition)*. *Chest*, 2007. **132**(3 Suppl): p. 202S-220S.
320. Vesselle, H., 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**(12): p. 1918-1926.
321. Hellwig, D., et al., *18F-FDG PET for mediastinal staging of lung cancer: which SUV threshold makes sense?* *J Nucl Med*, 2007. **48**(11): p. 1761-1766.
322. Silvestri, G.A., et al., *Methods for staging non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines*. *Chest*, 2013. **143**(5 Suppl): p. e211S-50S.
323. Vilman, P., et al., *Combined endobronchial and esophageal endosonography for the diagnosis and staging of lung cancer: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline, in cooperation with the European Respiratory Society (ERS) and the European Society of Thoracic Surgeons (ESTS)*. *Endoscopy*, 2015. **47**(6): p. 545-59.
324. Mayor, S., *NICE issues guidance for diagnosis and treatment of lung cancer*. *BMJ*, 2005. **330**(7489): p. 439.

325. Weber, W.A., et al., [PET with (18)F-fluorodeoxyglucose for staging of non-small cell lung cancer]. *Nuklearmedizin*, 2003. **42**(4): p. 135-144.
326. MacManus, M.P., 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**(2): p. 287-293.
327. Marom, E.M., et al., *Staging non-small cell lung cancer with whole-body PET*. *Radiology*, 1999. **212**(3): p. 803-809.
328. Griffeth, L.K., et al., *Brain metastases from non-central nervous system tumors: evaluation with PET*. *Radiology*, 1993. **186**(1): p. 37-44.
329. Palm, I., et al., *Diagnostische Aussagekraft der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) bei zerebralen Metastasen von Bronchialkarzinomen*. *Med.Klin.(Munich)*, 1999. **94**(4): p. 224-227.
330. Fischer, B.M., 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**(2): p. 338-345.
331. Kut, V., et al., *Staging and monitoring of small cell lung cancer using [18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography (FDG-PET)*. *Am.J.Clin.Oncol.*, 2007. **30**(1): p. 45-50.
332. Niho, S., 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**(3): p. 328-333.
333. Brink, I., et al., *Impact of [18F]FDG-PET on the primary staging of small-cell lung cancer*. *Eur.J.Nucl.Med.Mol.Imaging*, 2004. **31**(12): p. 1614-1620.
334. Keidar, Z., et al., *PET/CT using 18F-FDG in suspected lung cancer recurrence: diagnostic value and impact on patient management*. *J.Nucl.Med.*, 2004. **45**(10): p. 1640-1646.
335. Vansteenkiste, J., et al., *Positron-emission tomography in prognostic and therapeutic assessment of lung cancer: systematic review*. *Lancet Oncol.*, 2004. **5**(9): p. 531-540.
336. Hellwig, D., 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**(1): p. 13-21.
337. Earnest, F., 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**(1): p. 137-145.
338. Musi, M., et al., *Bronchial carcinoid tumours: a study on clinicopathological features and role of octreotide scintigraphy*. *Lung Cancer*, 1998. **22**(2): p. 97-102.
339. Granberg, D., et al., *Octreoscan in patients with bronchial carcinoid tumours*. *Clin.Endocrinol.(Oxf)*, 2003. **59**(6): p. 793-799.
340. Bini, A., 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**(3): p. 318-319.
341. Yellin, A., et al., *Experience with somatostatin receptor scintigraphy in the management of pulmonary carcinoid tumors*. *Isr.Med.Assoc.J.*, 2005. **7**(11): p. 712-716.
342. Rufini, V., M.L. Calcagni, and R.P. Baum, *Imaging of neuroendocrine tumors*. *Semin.Nucl.Med.*, 2006. **36**(3): p. 228-247.
343. Baum, R.P., et al., *Receptor PET/CT imaging of neuroendocrine tumors*. *Recent Results Cancer Res.*, 2008. **170**: p. 225-242.
344. Tan, B.B., et al., *The solitary pulmonary nodule*. *Chest* 2003; **123**(suppl):89S-96S. *Chest*, 2003. **123**(Suppl): p. 89S-96S.
345. Lederle.F.A and D.E. Niewoehner, *Lung cancer surgery: a critical review of the evidence*. *Arch Intern Med* 1994; **154**:2397-2400, 1994. **154**: p. 2397-2400.
346. Ost, D., A.M. Fein, and S.H. Feinsilver, *Clinical practice. The solitary pulmonary nodule*. *N.Engl.J.Med*, 2003. **348**(25): p. 2535-2542.
347. Gould, M.K., et al., *Evaluation of patients with pulmonary nodules: when is it lung cancer?: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition)*. *Chest*, 2007. **132**(3 Suppl): p. 108S-130S.
348. Yankelevitz, D.F. and C.I. Henschke, *Does 2-year stability imply that pulmonary nodules are benign?* *AJR Am.J.Roentgenol.*, 1997. **168**(2): p. 325-328.
349. Henschke, C.I., et al., *CT screening for lung cancer: frequency and significance of part-solid and nonsolid nodules*. *AJR Am.J.Roentgenol.*, 2002. **178**(5): p. 1053-1057.
350. Hasegawa, M., et al., *Growth rate of small lung cancers detected on mass CT screening*. *Br.J.Radiol.*, 2000. **73**(876): p. 1252-1259.
351. Henschke, C.I., et al., *Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening*. *Lancet*, 1999. **354**(9173): p. 99-105.
352. Kishi, K., et al., *Small lung tumors with the size of 1 cm or less in diameter: clinical, radiological, and histopathological characteristics*. *Lung Cancer*, 2004. **44**(1): p. 43-51.

353. Seemann, M.D., et al., *Differentiation of malignant from benign solitary pulmonary lesions using chest radiography, spiral CT and HRCT*. Lung Cancer, 2000. **29**(2): p. 105-124.
354. Davidson, R.S., et al., *The surgical management of pulmonary metastasis: current concepts*. Surg.Oncol., 2001. **10**(1-2): p. 35-42.
355. Pastorino, U., et al., *Early lung-cancer detection with spiral CT and positron emission tomography in heavy smokers: 2-year results*. Lancet, 2003. **362**(9384): p. 593-597.
356. Henschke, C.I., et al., *Early lung cancer action project: initial findings on repeat screenings*. Cancer, 2001. **92**(1): p. 153-159.
357. Swensen, S.J., et al., *CT screening for lung cancer: five-year prospective experience*. Radiology, 2005. **235**(1): p. 259-265.
358. Nicholson, A.G., et al., *The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the Clinical and Pathologic Staging of Small Cell Lung Cancer in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer*. Journal of Thoracic Oncology. **11**(3): p. 300-311.
359. Robinson, L.A., H. Wagner, Jr., and J.C. Ruckdeschel, *Treatment of stage IIIA non-small cell lung cancer*. Chest, 2003. **123**(1 Suppl): p. 202S-220S.
360. Robinson, L.A., et al., *Treatment of non-small cell lung cancer-stage IIIA: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition)*. Chest, 2007. **132**(3 Suppl): p. 243S-265S.
361. Warth, A., et al., *Large-scale comparative analyses of immunomarkers for diagnostic subtyping of non-small-cell lung cancer biopsies*. Histopathology, 2012. **61**(6): p. 1017-25.
362. Rusch, V.W., et al., *The IASLC lung cancer staging project: a proposal for a new international lymph node map in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer*. J Thorac Oncol, 2009. **4**(5): p. 568-77.
363. Travis, W.D., et al., *The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification*. J Thorac Oncol, 2015. **10**(9): p. 1243-60.
364. Goldstraw, P., 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**(8): p. 706-714.
365. Detterbeck, F.C., D.J. Boffa, and L.T. Tanoue, *The new lung cancer staging system*. Chest, 2009. **136**(1): p. 260-71.
366. Travis, W.D., *Reporting lung cancer pathology specimens. Impact of the anticipated 7th Edition TNM classification based on recommendations of the IASLC Staging Committee*. Histopathology, 2009. **54**(1): p. 3-11.
367. Rami-Porta, R., et al., *The IASLC lung cancer staging project: the new database to inform the eighth edition of the TNM classification of lung cancer*. J Thorac Oncol, 2014. **9**(11): p. 1618-24.
368. Hattori, A., et al., *Surgical Management of Multifocal Ground-Glass Opacities of the Lung: Correlation of Clinicopathologic and Radiologic Findings*. Thorac Cardiovasc Surg, 2016.
369. Dienemann, H., et al., *[Incomplete resections in bronchial carcinoma: morbidity and prognosis]*. Chirurg, 1997. **68**(10): p. 1014-9.
370. Passlick, B., et al., *Significance of lymphangiosis carcinomatosa at the bronchial resection margin in patients with non-small cell lung cancer*. Ann Thorac Surg, 2001. **72**(4): p. 1160-4.
371. Kawaguchi, T., et al., *The impact of residual tumor morphology on prognosis, recurrence, and fistula formation after lung cancer resection*. J Thorac Oncol, 2008. **3**(6): p. 599-603.
372. Riquet, M., et al., *Microscopic residual disease after resection for lung cancer: a multifaceted but poor factor of prognosis*. Ann Thorac Surg, 2010. **89**(3): p. 870-5.
373. Hancock, J.G., et al., *Impact of adjuvant treatment for microscopic residual disease after non-small cell lung cancer surgery*. Ann Thorac Surg, 2015. **99**(2): p. 406-13.
374. Thomas, 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**(4): p. 1185.
375. Junker, K., *Therapieinduzierte Tumorregression und Regressionsgrading bei Lungenkarzinomen*. Der Pathologe, 2014. **35**(6): p. 574-577.
376. Moskalev, E.A., et al., *Increased detection rates of EGFR and KRAS mutations in NSCLC specimens with low tumour cell content by 454 deep sequencing*. Virchows Arch, 2013. **462**(4): p. 409-19.
377. Querings, S., et al., *Benchmarking of mutation diagnostics in clinical lung cancer specimens*. PLoS One, 2011. **6**(5): p. e19601.
378. Scheel, A.H., et al., *PD-L1 expression in non-small cell lung cancer: Correlations with genetic alterations*. Oncoimmunology, 2016. **5**(5): p. e1131379.
379. Scheel, A.H., et al., *Harmonized PD-L1 immunohistochemistry for pulmonary squamous-cell and adenocarcinomas*. Mod Pathol, 2016. **29**(10): p. 1165-72.

380. Scheel, A.H., et al., [*Predictive PD-L1 immunohistochemistry for non-small cell lung cancer : Current state of the art and experiences of the first German harmonization study*]. *Pathologe*, 2016. **37**(6): p. 557-567.
381. British Thoracic, S., B. Society of Cardiothoracic Surgeons of Great, and P. Ireland Working, *BTS guidelines: guidelines on the selection of patients with lung cancer for surgery*. *Thorax*, 2001. **56**(2): p. 89-108.
382. Bolliger, C.T. and A.P. Perruchoud, *Functional evaluation of the lung resection candidate*. *Eur.Respir.J.*, 1998. **11**(1): p. 198-212.
383. Bolliger, C.T., C.F. Koegelenberg, and R. Kendal, *Preoperative assessment for lung cancer surgery*. *Curr.Opin.Pulm.Med.*, 2005. **11**(4): p. 301-306.
384. de, P.M., et al., *Influence of age on operative mortality and long-term survival after lung resection for bronchogenic carcinoma*. *Eur.Respir.J.*, 1999. **14**(2): p. 419-422.
385. Bolliger, C.T., 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**(2): p. 341-348.
386. Bolliger, C.T., et al., *An Airway Wallstent for the treatment of tracheobronchial malignancies*. *Thorax*, 1996. **51**(11): p. 1127-1129.
387. Pneumologie, D.G.f., *Empfehlungen zur präoperativen Lungenfunktionsdiagnostik*, in *Pneumologie*. 1994. p. 296-299.
388. Assessment, A.G., *Geriatrisches Basisassessment*, in AGAST. 1997, Bach M. et al: München.
389. Teschner, M., F. Starp, and H. Lullig, *Die Resektion von (NSCLC-) Bronchialkarzinomen mit simultaner Lungenvolumenreduktion bei terminalem Lungenemphysem*. *Pneumologie*, 2003. **57**(7): p. 367-372.
390. Nakagawa, M., 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**(3): p. 705-710.
391. Barrera, R., et al., *Smoking and timing of cessation: impact on pulmonary complications after thoracotomy*. *Chest*, 2005. **127**(6): p. 1977-1983.
392. Miller, J.I., Jr., *Physiologic evaluation of pulmonary function in the candidate for lung resection*. *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.*, 1993. **105**(2): p. 347-351.
393. Licker, M.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**(5): p. 1830-1837.
394. Linden, P.A., et al., *Lung resection in patients with preoperative FEV1 < 35% predicted*. *Chest*, 2005. **127**(6): p. 1984-1990.
395. Brunelli, A., et al., *Peak Oxygen Consumption During Cardiopulmonary Exercise Test Improves Risk Stratification in Candidates to Major Lung Resectio*, in *Chest*. 2008.
396. Ferguson, M.K., et al., *Diffusing capacity predicts morbidity and mortality after pulmonary resection*. *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.*, 1988. **96**(6): p. 894-900.
397. Ferguson, M.K. and W.T. Vigneswaran, *Diffusing capacity predicts morbidity after lung resection in patients without obstructive lung disease*. *Ann.Thorac.Surg.*, 2008. **85**(4): p. 1158-1164.
398. Loewen, G.M., et al., *Preoperative exercise Vo2 measurement for lung resection candidates: results of Cancer and Leukemia Group B Protocol 9238*. *J.Thorac.Oncol.*, 2007. **2**(7): p. 619-625.
399. Brunelli, A., 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**(4): p. 567-570.
400. Brunelli, A., et al., *Predicted versus observed FEV1 and DLCO after major lung resection: a prospective evaluation at different postoperative periods*. *Ann.Thorac.Surg.*, 2007. **83**(3): p. 1134-1139.
401. Depierre, A., 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): p. S35-S49.
402. Pierce, R.J., 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**(4): p. 947-955.
403. Wang, J.S., R.T. Abboud, and L.M. Wang, *Effect of lung resection on exercise capacity and on carbon monoxide diffusing capacity during exercise*. *Chest*, 2006. **129**(4): p. 863-872.
404. Wyser, C., et al., *Prospective evaluation of an algorithm for the functional assessment of lung resection candidates*. *Am.J.Respir.Crit Care Med.*, 1999. **159**(5 Pt 1): p. 1450-1456.

405. Baldi, 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**(6): p. 1616-1622.
406. Epstein, S.K., et al., *Predicting complications after pulmonary resection. Preoperative exercise testing vs a multifactorial cardiopulmonary risk index.* Chest, 1993. **104**(3): p. 694-700.
407. Magdeleinat, P., 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**(6): p. 1099-1105.
408. Olsen, G.N., A.J. Block, and J.A. Tobias, *Prediction of postpneumonectomy pulmonary function using quantitative macroaggregate lung scanning.* Chest, 1974. **66**: p. 13-16.
409. Olsen, G.N., et al., *Pulmonary function evaluation of the lung resection candidate: a prospective study.* Am.Rev.Respir.Dis., 1975. **111**(4): p. 379-387.
410. Corris, P.A., et al., *Use of radionuclide scanning in the preoperative estimation of pulmonary function after pneumonectomy.* Thorax, 1987. **42**(4): p. 285-291.
411. Markos, J., et al., *Preoperative assessment as a predictor of mortality and morbidity after lung resection.* Am.Rev.Respir.Dis., 1989. **139**(4): p. 902-910.
412. Ohno, Y., et al., *Coregistered ventilation and perfusion SPECT using krypton-81m and Tc-99m-labeled macroaggregated albumin with multislice CT utility for prediction of postoperative lung function in non-small cell lung cancer patients.* Acad.Radiol., 2007. **14**(7): p. 830-838.
413. Epstein, S.K., et al., *Inability to perform bicycle ergometry predicts increased morbidity and mortality after lung resection.* Chest, 1995. **107**(2): p. 311-316.
414. Matsuoka, H., et al., *Prediction of morbidity after lung resection with risk factors using treadmill exercise test.* Eur.J.Cardiothorac.Surg., 2004. **26**(3): p. 480-482.
415. Walsh, G.L., et al., *Resection of lung cancer is justified in high-risk patients selected by exercise oxygen consumption.* Ann.Thorac.Surg., 1994. **58**(3): p. 704-710.
416. Smith, T.P., et al., *Exercise capacity as a predictor of post-thoracotomy morbidity.* Am.Rev.Respir.Dis., 1984. **129**(5): p. 730-734.
417. Singh, S.J., 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**(11): p. 2016-2020.
418. Bechard, D. and L. Wetstein, *Assessment of exercise oxygen consumption as preoperative criterion for lung resection.* Ann.Thorac.Surg., 1987. **44**(4): p. 344-349.
419. Brutsche, M.H., et al., *Exercise capacity and extent of resection as predictors of surgical risk in lung cancer.* Eur.Respir.J., 2000. **15**(5): p. 828-832.
420. Brunelli, A., 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**(1): p. 240-247.
421. Pate, P., et al., *Preoperative assessment of the high-risk patient for lung resection.* Ann.Thorac.Surg., 1996. **61**(5): p. 1494-1500.
422. Kearney, D.J., et al., *Assessment of operative risk in patients undergoing lung resection. Importance of predicted pulmonary function.* Chest, 1994. **105**(3): p. 753-759.
423. Larsen, K.R., et al., *Cardiopulmonary function at rest and during exercise after resection for bronchial carcinoma.* Ann.Thorac.Surg., 1997. **64**(4): p. 960-964.
424. Algar, F.J., et al., *Predicting pulmonary complications after pneumonectomy for lung cancer.* Eur.J.Cardiothorac.Surg., 2003. **23**(2): p. 201-208.
425. Ferguson, M.K. and A.G. Lehman, *Sleeve lobectomy or pneumonectomy: optimal management strategy using decision analysis techniques.* Ann.Thorac.Surg., 2003. **76**(6): p. 1782-1788.
426. Taube, K. and N. Konietzko, *Prediction of postoperative cardiopulmonary function in patients undergoing pneumonectomy.* Thorac.Cardiovasc.Surg., 1980. **28**(5): p. 348-351.
427. Mariano-Goulart, D., et al., *Accuracy and precision of perfusion lung scintigraphy versus ¹³³Xe-radiospirometry for preoperative pulmonary functional assessment of patients with lung cancer.* Eur.J.Nucl.Med.Mol.Imaging, 2006. **33**(9): p. 1048-1054.
428. Win, T., et al., *Use of quantitative lung scintigraphy to predict postoperative pulmonary function in lung cancer patients undergoing lobectomy.* Ann.Thorac.Surg., 2004. **78**(4): p. 1215-1218.
429. Ohno, Y., 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**(2): p. 400-408.
430. Wu, M.T., 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**(3): p. 667-672.
431. Brunelli, A., *Letter to the Editor.* Respiration, 2009.
432. Bolliger, C.T., *Functional reserve before lung resection: how low can we go?* Respiration, 2009. **78**(1): p. 20-22.

433. Hadeli, K.O., et al., *Predictors of oxygen desaturation during submaximal exercise in 8,000 patients*. Chest, 2001. **120**(1): p. 88-92.
434. Ninan, M., et al., *Standardized exercise oximetry predicts postpneumonectomy outcome*. Ann.Thorac.Surg., 1997. **64**(2): p. 328-332.
435. Varela, G., et al., *Utility of standardized exercise oximetry to predict cardiopulmonary morbidity after lung resection*. Eur.J.Cardiothorac.Surg., 2001. **19**(3): p. 351-354.
436. Bolliger, C.T., *Evaluation of operability before lung resection*. Curr.Opin.Pulm.Med., 2003. **9**(4): p. 321-326.
437. Holden, D.A., et al., *Exercise testing, 6-min walk, and stair climb in the evaluation of patients at high risk for pulmonary resection*. Chest, 1992. **102**(6): p. 1774-1779.
438. Datta, D. and B. Lahiri, *Preoperative evaluation of patients undergoing lung resection surgery*. Chest, 2003. **123**(6): p. 2096-2103.
439. Barnett, H.J., 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**(20): p. 1415-1425.
440. Hollaus, P.H., 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**(3): p. 966-972.
441. Eagle, K.A., 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**(13): p. 1464-1480.
442. Lee, T.H., et al., *Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery*. Circulation, 1999. **100**(10): p. 1043-1049.
443. Kelion, A.D. and A.P. Banning, *Is simple clinical assessment adequate for cardiac risk stratification before elective non-cardiac surgery?* Lancet, 1999. **354**(9193): p. 1837-1838.
444. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial, C., *Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis*. N.Engl.J.Med., 1991. **325**(7): p. 445-453.
445. Feld, R., R. Arriagada, and D. Ball, *Prognostic factors in non-small cell lung cancer: a consensus report*. Lung Cancer, 1991. **7**: p. 3-5.
446. Jagoe, R.T., T.H. Goodship, and G.J. Gibson, *The influence of nutritional status on complications after operations for lung cancer*. Ann.Thorac.Surg., 2001. **71**(3): p. 936-943.
447. Reeves, B.C., et al., *Effect of body mass index on early outcomes in patients undergoing coronary artery bypass surgery*. J.Am.Coll.Cardiol., 2003. **42**(4): p. 668-676.
448. Kappauf, H., *Kommunikation in der Onkologie*. Onkologe, 2004. **10**: p. 1251-1260.
449. Kuhlmann E., *Spannungsfeld zwischen Informed Consent und konfliktvermeidender Fehlinformation: Patientenaufklärung unter ökonomischen Zwängen. Ergebnisse einer empirischen Studie.*, in *Ethik Med.* 1999. p. 146-161.
450. Bundesministerium für Gesundheit. *Patientenrechtegesetz*. 2013 09.08.2016]; Available from: <http://www.bmg.bund.de/glossarbegriffe/p-q/patientenrechtegesetz.html>.
451. Schroder C., S.G., Brahler E., *Repräsentativbefragung der deutschen Bevölkerung zu Aufklärungswunsch und Patientenverfügung bei unheilbarer Krankheit*, in *Psychother Psychosom Med Psychol.* 2002. p. 236-243.
452. Baile, W.F., 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**(5): p. 887-897.
453. Keller M., W.A., *Aufklärung und Begleitung von Tumorpatienten -Trainingsprogramme für Ärzte*, in *Onkologe.* 2006. p. 55-61.
454. Beauchamp, T.L. and J.F. Childress, *Principles of Biomedical Ethics*. Vol. 4th. 1994, New York: Oxford University Press.
455. Dziejwas R., S.P., Henningsen H., *Informed Consent im klinischen Alltag - eine pragmatische Interpretation*, in *Ethik Med.* 2002. p. 151-159.
456. Ernst, J., O. Krauß, and R. Schwarz, *Die Einbeziehung von Tumorpatienten in medizinische Entscheidungsprozesse*. Onkologe, 2006. **12**: p. 48-54.
457. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, D.K. and AWMF):, *Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung, Langversion 1.1, 2015, AWMF-Registernummer: 128/001OL*, <http://leitlinienprogramm.onkologie.de/Palliativmedizin.80.0.html>. (Zugriff am: 29.10.2015).
458. Bruera, E., et al., *Treatment decisions for breast carcinoma: patient preferences and physician perceptions*. Cancer, 2002. **94**(7): p. 2076-80.

459. Butow, P., et al., *Health professional and consumer views on involving breast cancer patients in the multidisciplinary discussion of their disease and treatment plan*. *Cancer*, 2007. **110**(9): p. 1937-44.
460. Elkin, E.B., et al., *Desire for information and involvement in treatment decisions: elderly cancer patients' preferences and their physicians' perceptions*. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 2007. **25**(33): p. 5275-5280.
461. Ford, S., T. Schofield, and T. Hope, *Observing decision-making in the general practice consultation: who makes which decisions?* *Health Expect*, 2006. **9**(2): p. 130-7.
462. Politi, M.C., P.K. Han, and N.F. Col, *Communicating the uncertainty of harms and benefits of medical interventions*. *Med Decis Making*, 2007. **27**(5): p. 681-95.
463. National Institute for Clinical, E., *The Diagnosis and Treatment of Lung Cancer. NICE guideline*. URL: www.guidance.nice.org.uk/CG24, 2009.
464. Borrell-Carrio, F., A.L. Suchman, and R.M. Epstein, *The biopsychosocial model 25 years later: principles, practice, and scientific inquiry*. *Ann Fam Med*, 2004. **2**(6): p. 576-82.
465. Engel, G.L., *The biopsychosocial model and the education of health professionals*. *Gen Hosp Psychiatry*, 1979. **1**(2): p. 156-65.
466. Dowsett, S.M., et al., *Communication styles in the cancer consultation: preferences for a patient-centred approach*. *Psychooncology*, 2000. **9**(2): p. 147-156.
467. Friedrichsen, M.J., P.M. Strang, and M.E. Carlsson, *Breaking bad news in the transition from curative to palliative cancer care--patient's view of the doctor giving the information*. *Support Care Cancer*, 2000. **8**(6): p. 472-8.
468. Parker, P.A., et al., *What do we know about facilitating patient communication in the cancer care setting?* *Psychooncology*, 2005. **14**(10): p. 848-58; discussion 859-60.
469. Steinhäuser, K.E., et al., *Preparing for the end of life: preferences of patients, families, physicians, and other care providers*. *J Pain Symptom Manage*, 2001. **22**(3): p. 727-37.
470. Thorne, S.E., et al., *'Being known': patients' perspectives of the dynamics of human connection in cancer care*. *Psychooncology*, 2005. **14**(10): p. 887-98; discussion 899-900.
471. Zachariae, R., et al., *Association of perceived physician communication style with patient satisfaction, distress, cancer-related self-efficacy, and perceived control over the disease*. *Br J Cancer*, 2003. **88**(5): p. 658-65.
472. Fogarty, L., et al., *Can 40 seconds of compassion reduce patient anxiety?* *J Clin Oncol*, 1999. **17**(1): p. 371-9.
473. Tulskey, J.A., et al., *Enhancing communication between oncologists and patients with a computer-based training program: a randomized trial*. *Ann Intern Med*, 2011. **155**(9): p. 593-601.
474. Kahn, K.L., et al., *Patient centered experiences in breast cancer: predicting long-term adherence to tamoxifen use*. *Med Care*, 2007. **45**(5): p. 431-9.
475. Keller, M. and Y., *Patientenzentrierte Kommunikation in der Onkologie - Erfahrungen mit dem KOMPASS Training*. *Psychoonkologie*, 2013: p. 147-65.
476. Salmon, P. and B. Young, *Core assumptions and research opportunities in clinical communication*. *Patient education and counseling*, 2005. **58**(3): p. 225-34.
477. Schmid Mast, M., A. Kindlimann, and W. Langewitz, *Recipients' perspective on breaking bad news: how you put it really makes a difference*. *Patient Educ Couns*, 2005. **58**(3): p. 244-51.
478. Weeks, J.C., et al., *Patients' expectations about effects of chemotherapy for advanced cancer*. *N Engl J Med*, 2012. **367**(17): p. 1616-25.
479. Gabriël, S., et al., *Receiving the Diagnosis of Lung Cancer: Patient Recall of Information and Satisfaction With Physician Communication*. *J Clin Oncol*, 2008. **26**(2): p. 297-302.
480. Nehls, W., et al., *Physician Communication in a Lung Cancer Center - Does the Message Come Across?* *Journal of Respiratory Medicine*, 2013 **67**: p. 688-693.
481. Quirt, C., et al., *Do doctors know when their patients don't?: A survey of doctor-patient communication in lung cancer*. *Lung Cancer*, 1997. **18**(1): p. 1-20.
482. Fallowfield, L., et al., *Efficacy of a Cancer Research UK communication skills training model for oncologists: a randomised controlled trial*. *Lancet*, 2002. **359**(9307): p. 650-656.
483. Schofield, P.E., et al., *Psychological responses of patients receiving a diagnosis of cancer*. *Ann Oncol*, 2003. **14**(1): p. 48-56.
484. Fallowfield, L.J., V.A. Jenkins, and H.A. Beveridge, *Truth may hurt but deceit hurts more: communication in palliative care*. *Palliat Med*, 2002. **16**(4): p. 297-303.
485. Baile, W.F. and E.A. Beale, *Giving bad news to cancer patients: matching process and content*. *J Clin Oncol*, 2001. **19**(9): p. 2575-7.
486. Baile, W.F., et al., *Using sociodrama and psychodrama to teach communication in end-of-life care*. *J Palliat Med*, 2012. **15**(9): p. 1006-10.
487. Baile, W.F. and R. Walters, *Applying sociodramatic methods in teaching transition to palliative care*. *J Pain Symptom Manage*, 2013. **45**(3): p. 606-19.

488. Evans, W.G., et al., *Communication at times of transitions: how to help patients cope with loss and re-define hope*. Cancer J, 2006. 12(5): p. 417-24.
489. Maguire, P. and C. Pitceathly, *Key communication skills and how to acquire them*. BMJ, 2002. 325(7366): p. 697-700.
490. Stiefel, F., et al., *Communication skills training in oncology: a position paper based on a consensus meeting among European experts in 2009*. Ann Oncol, 2010. 21(2): p. 204-7.
491. Vitinius, F., et al., [KoMPASS--design, implementation and experiences concerning a structured communication skills training for physicians dealing with oncology]. Psychother Psychosom Med Psychol, 2013. 63(12): p. 482-8.
492. Schildmann, J. and J. V., *Die Ausbildung kommunikativer Fähigkeiten in der Medizin*. Zeitschrift für Palliativmedizin, 2001. 2(4): p. 99-106.
493. Schildmann, J., et al., „Wahrheit am Krankenbett“: Evaluation einer ärztlichen Fortbildung zur professionellen Aufklärung schwer kranker Patienten. Deutsche Medizinische Wochenschrift, 2011. 136(15): p. 757-761.
494. Baile, W.F. and J. Aaron, *Patient-physician communication in oncology: past, present, and future*. Curr Opin Oncol, 2005. 17(4): p. 331-5.
495. Baile, W.F., et al., *Improving physician-patient communication in cancer care: outcome of a workshop for oncologists*. J Cancer Educ, 1997. 12(3): p. 166-73.
496. Campbell, E.M. and R.W. Sanson-Fisher, *Breaking bad news. 3: Encouraging the adoption of best practices*. Behav Med, 1998. 24(2): p. 73-80.
497. Davies, P., *Delivering bad news. Communication skills must be part of medical education in all specialties*. BMJ, 2001. 322(7290).
498. Langewitz, W., et al., *Improving communication skills--a randomized controlled behaviorally oriented intervention study for residents in internal medicine*. Psychosom Med., 1998. 60(3): p. 268-76.
499. Nehls, W., et al., *Communication Skills Training Significantly Improves Lung Cancer Patient`s Understanding*. J Palliat Care Med, 2014. 4(4): p. 182.
500. Baile, W.F., et al., *SPIKES-A six-step protocol for delivering bad news: application to the patient with cancer*. Oncologist., 2000. 5(4): p. 302-311.
501. Back, A.L., et al., *Approaching difficult communication tasks in oncology*. CA Cancer J Clin, 2005. 55(3): p. 164-77.
502. Turnbull, G. and e. al, *Psychosocial Health Care for Cancer Patients and Their Families*. 2010.
503. Gasper, M. and M. Weber, *Kommunikation in der Palliativmedizin*. Z Palliativmed, 2010. 11: p. 167-179.
504. Maguire, P., *Improving communication with cancer patients*. Eur J Cancer, 1999. 35(14): p. 2058-65.
505. Langewitz, W., *Arzt-Patienten-Kommunikation. Mitteilen schlechter Nachrichten*. Brähler ES, B., editor. Handlungsfelder in der psychosozialen Medizin. Göttingen: Hogrefe., 2002.
506. Epstein, R. and L. Richard, *Patient-Centered Communication in Cancer Care: Promoting Healing and Reducing Suffering*. Institute USDDHAHS-NC, editor: National Cancer Institute, 2007.
507. NationalInstituteOfClinicalExcellence, *Guidance on Cancer Services: Improving Supportive and Palliative Care for Adults with Cancer - Face-to-face communication*. 2004: London.
508. Smith, T.J., et al., *American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: the integration of palliative care into standard oncology care*. J Clin Oncol, 2012. 30(8): p. 880-7.
509. Baile W, P.P., *Breaking Bad News*. In: Kissane D, Bultz B, Butow P, Finlay I, editor. Handbook of Communication in Oncology and Palliative Care. Oxford: University Press, 2010: p. 101-12.
510. Arora, N.K., *Interacting with cancer patients: the significance of physicians' communication behavior*. Soc Sci Med, 2003. 57(5): p. 791-806.
511. Thompson, D., et al., *Breast cancer patients`narratives about positive and negative communication experiences*. Acta Oncol, 2007. 46(7): p. 900-8.
512. Wright, E.B., C. Holcombe, and P. Salmon, *Doctors' communication of trust, care, and respect in breast cancer: qualitative study*. BMJ, 2004. 328(7444): p. 864.
513. Parker, S.M., et al., *A systematic review of prognostic/end-of-life communication with adults in the advanced stages of a life-limiting illness: patient/caregiver preferences for the content, style, and timing of information*. J Pain Symptom Manage, 2007. 34(1): p. 81-93.
514. Temel, J.S., et al., *Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer*. N Engl J Med, 2010. 363(8): p. 733-42.
515. Schapira, L., et al., *Pessimism is no poison*. J Clin Oncol, 2010. 28 (4): p. 705-7.
516. Venetis, M.K., et al., *An evidence base for patient-centered cancer care: a meta-analysis of studies of observed communication between cancer specialists and their patients*. Patient Educ Couns, 2009. 77(3): p. 379-83.
517. Zolnieriek, K.B. and M.R. Dimatteo, *Physician communication and patient adherence to treatment: a meta-analysis*. Med Care, 2009. 47(8): p. 826-34.

518. Bakitas, M., et al., *Effects of a palliative care intervention on clinical outcomes in patients with advanced cancer: the Project ENABLE II randomized controlled trial*. JAMA, 2009. **302**(7): p. 741-9.
519. Dyar, S., et al., *A nurse practitioner directed intervention Improves the quality of life of patients with metastatic cancer: Results of a randomized pilot study*. Journal of Palliative Medicine, 2012. **15**(8): p. 890-895.
520. Mack, J.W., et al., *Associations between end-of-life discussion characteristics and care received near death: a prospective cohort study*. J Clin Oncol, 2012. **30**(35): p. 4387-95.
521. Wright, A., et al., *Association between end-of-life discussions, patient mental health, medical care near death, and caregiver bereavement adjustment*. JAMA, 2008. **300** (14): p. 1665-73.
522. Mack, J.W., et al., *End-of-life discussions, goal attainment, and distress at the end of life: predictors and outcomes of receipt of care consistent with preferences*. J Clin Oncol, 2010. **28**(7): p. 1203-8.
523. Clayton, J.M., P.N. Butow, and M.H. Tattersall, *When and how to initiate discussion about prognosis and end-of-life issues with terminally ill patients*. J Pain Symptom Manage, 2005. **30**(2): p. 132-44.
524. Huskamp, H., et al., *Discussions with physicians about hospice among patients with metastatic lung cancer*. Arch Intern Med, 2009. **169** (10): p. 954-62.
525. Keating, N., et al., *Physician factors associated with discussions about end-of-life care*. Cancer, 2010. **116** (4): p. 998-1006.
526. Gysels, M., A. Richardson, and I.J. Higginson, *Communication training for health professionals who care for patients with cancer: a systematic review of training methods*. Support Care Cancer, 2005. **13**(6): p. 356-66.
527. Baile, W.F., et al., *Oncologists' attitudes toward and practices in giving bad news: an exploratory study*. J Clin Oncol, 2002. **20**(8): p. 2189-96.
528. Christakis, N.A. and T.J. Iwashyna, *Attitude and self-reported practice regarding prognostication in a national sample of internists*. Arch Intern Med, 1998. **158**(21): p. 2389-95.
529. Arnold, E.M., et al., *Consideration of hastening death among hospice patients and their families*. J Pain Symptom Manage, 2004. **27**(6): p. 523-32.
530. Kohlwes, R.J., et al., *Physicians' responses to patients' requests for physician-assisted suicide*. Arch Intern Med, 2001. **161**(5): p. 657-63.
531. Hagerty, R.G., et al., *Cancer patient preferences for communication of prognosis in the metastatic setting*. J Clin Oncol, 2004. **22**(9): p. 1721-30.
532. Kirk, P., I. Kirk, and L.J. Kristjanson, *What do patients receiving palliative care for cancer and their families want to be told? A Canadian and Australian qualitative study*. BMJ, 2004. **328**(7452): p. 1343.
533. Yun, Y.H., et al., *The attitudes of cancer patients and their families toward the disclosure of terminal illness*. J Clin Oncol, 2004. **22**(2): p. 307-14.
534. Hagerty, R., et al., *Communicating prognosis in cancer care: a systematic review of the literature*. Ann Oncol, 2005. **16** (7): p. 1005-53.
535. Berry, S.R., *Just say die*. J Clin Oncol, 2008. **26**(1): p. 157-9.
536. Pardon, K., et al., *Are patients' preferences for information and participation in medical decision-making being met? Interview study with lung cancer patients*. Palliat Med, 2011. **25** (1): p. 62-70.
537. Clayton, J.M., et al., *Randomized controlled trial of a prompt list to help advanced cancer patients and their caregivers to ask questions about prognosis and end-of-life care*. J Clin Oncol, 2007. **25**(6): p. 715-23.
538. Clayton, J.M., et al., *Sustaining hope when communicating with terminally ill patients and their families: a systematic review*. Psychooncology, 2008. **17**(7): p. 641-59.
539. Birim, O., et al., *Validation of the Charlson comorbidity index in patients with operated primary non-small cell lung cancer*. Eur J Cardiothorac Surg, 2003. **23**(1): p. 30-34.
540. Sawada, S., 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**(3): p. 1557-1563.
541. Firat, S., 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**(3): p. 252-257.
542. Detterbeck, F.C., *General aspects of surgical treatment*. In: *Diagnosis and treatment of lung cancer: an evidence-based guide for the practicing clinician* (Eds. Detterbeck FC, Rivera MP, Socinski MA, Roseman JG.), 2001: p. 133-147.
543. Nagasaki, F., B.J. Flehinger, and N. Martini, *Complications of surgery in the treatment of carcinoma of the lung*. Chest, 1982. **82**(1): p. 25-29.

544. Pirl, W.F., et al., *Depression and survival in metastatic non-small-cell lung cancer: effects of early palliative care*. J Clin Oncol, 2012. **30**(12): p. 1310-5.
545. Greer, J.A., et al., *Effect of early palliative care on chemotherapy use and end-of-life care in patients with metastatic non-small-cell lung cancer*. J Clin Oncol, 2012. **30**(4): p. 394-400.
546. Temel, J.S., et al., *Longitudinal perceptions of prognosis and goals of therapy in patients with metastatic non-small-cell lung cancer: results of a randomized study of early palliative care*. J Clin Oncol, 2011. **29**(17): p. 2319-26.
547. El-Jawahri, A., J.A. Greer, and J.S. Temel, *Does palliative care improve outcomes for patients with incurable illness? A review of the evidence*. J Support Oncol, 2011. **9**(3): p. 87-94.
548. Jacobsen, J., et al., *Components of early outpatient palliative care consultation in patients with metastatic nonsmall cell lung cancer*. J Palliat Med, 2011. **14**(4): p. 459-64.
549. Irwin, K.E., et al., *Early palliative care and metastatic non-small cell lung cancer: potential mechanisms of prolonged survival*. Chron Respir Dis, 2013. **10**(1): p. 35-47.
550. Smith, M.E., et al., *Early warning system scores for clinical deterioration in hospitalized patients: a systematic review*. Ann Am Thorac Soc, 2014. **11**(9): p. 1454-65.
551. Ford, D.W., et al., *Palliative and end-of-life care in lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines*. Chest, 2013. **143**(5 Suppl): p. e498S-512S.
552. Badr, H., et al., *Dyadic psychosocial intervention for advanced lung cancer patients and their family caregivers: Results of a randomized pilot trial*. Cancer, 2014.
553. Zimmermann, C., et al., *Early palliative care for patients with advanced cancer: a cluster-randomised controlled trial*. Lancet, 2014. **383**(9930): p. 1721-30.
554. Bakitas, M.A., et al., *Early Versus Delayed Initiation of Concurrent Palliative Oncology Care: Patient Outcomes in the ENABLE III Randomized Controlled Trial*. J Clin Oncol, 2015. **33**(13): p. 1438-45.
555. Hui, D., et al., *Integration of oncology and palliative care: a systematic review*. Oncologist, 2015. **20**(1): p. 77-83.
556. Jackson, V.A., et al., *The cultivation of prognostic awareness through the provision of early palliative care in the ambulatory setting: a communication guide*. J Palliat Med, 2013. **16**(8): p. 894-900.
557. Lazenby, M., et al., *Comparing the distress thermometer (DT) with the patient health questionnaire (PHQ)-2 for screening for possible cases of depression among patients newly diagnosed with advanced cancer*. Palliative & Supportive Care, 2014. **12**(1): p. 63-68.
558. Gaertner, J., J. Wolf, and R. Voltz, *Early palliative care for patients with metastatic cancer*. Curr Opin Oncol, 2012. **24**(4): p. 357-62.
559. Gaertner, J., et al., *Standardizing integration of palliative care into comprehensive cancer therapy--a disease specific approach*. Support Care Cancer, 2011. **19**(7): p. 1037-43.
560. Mountain, C.F., *Revisions in the International System for Staging Lung Cancer*. Chest, 1997. **111**(6): p. 1710-1717.
561. Okada, M., et al., *Evolution of surgical outcomes for nonsmall cell lung cancer: time trends in 1465 consecutive patients undergoing complete resection*. Ann.Thorac Surg, 2004. **77**(6): p. 1926-1930.
562. Ginsberg, R.J., et al., *Modern thirty-day operative mortality for surgical resections in lung cancer*. J Thorac Cardiovasc Surg, 1983. **86**(5): p. 654-658.
563. Deslauriers, J., et al., *Prospective assessment of 30-day operative morbidity for surgical resections in lung cancer*. Chest, 1994. **106**(6 Suppl): p. 329S-330S.
564. Whittle, J., et al., *Use of Medicare claims data to evaluate outcomes in elderly patients undergoing lung resection for lung cancer*. Chest, 1991. **100**(3): p. 729-734.
565. Thomas, P., et al., *Clinical patterns and trends of outcome of elderly patients with bronchogenic carcinoma*. Eur J Cardiothorac.Surg., 1998. **13**(3): p. 266-274.
566. von Knorring, J., et al., *Cardiac arrhythmias and myocardial ischemia after thoracotomy for lung cancer*. Ann.Thorac.Surg., 1992. **53**(4): p. 642-647.
567. Romano, P.S. and D.H. Mark, *Patient and hospital characteristics related to in-hospital mortality after lung cancer resection*. Chest, 1992. **101**(5): p. 1332-1337.
568. Martini, N., et al., *Incidence of local recurrence and second primary tumors in resected stage I lung cancer*. J Thorac.Cardiovasc.Surg., 1995. **109**(1): p. 120-129.
569. Deslauriers, J., et al., *Current operative morbidity associated with elective surgical resection for lung cancer*. Can.J Surg, 1989. **32**(5): p. 335-339.
570. Damhuis, R.A. and P.R. Schutte, *Resection rates and postoperative mortality in 7,899 patients with lung cancer*. Eur Respir.J, 1996. **9**(1): p. 7-10.
571. Duque, J.L., 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**(4): p. 944-950.

572. Silvestri, G.A., et al., *Specialists achieve better outcomes than generalists for lung cancer surgery*. Chest, 1998. **114**(3): p. 675-680.
573. Wada, H., et al., *Thirty-day operative mortality for thoracotomy in lung cancer*. J.Thorac.Cardiovasc.Surg., 1998. **115**(1): p. 70-73.
574. Harpole, D.H., Jr., et al., *Prognostic models of thirty-day mortality and morbidity after major pulmonary resection*. J Thorac Cardiovasc Surg, 1999. **117**(5): p. 969-979.
575. van Rens, M.T., 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**(2): p. 374-379.
576. Licker, M., et al., *Management and outcome of patients undergoing thoracic surgery in a regional chest medical centre*. Eur.J Anaesthesiol., 2001. **18**(8): p. 540-547.
577. Bernard, A., et al., *Identification of prognostic factors determining risk groups for lung resection*. Ann.Thorac.Surg., 2000. **70**(4): p. 1161-1167.
578. Battafarano, R.J., 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**: p. 280-287.
579. Van Meerbeeck, J.P., R.A. Damhuis, and M.L. Vos de Wael, *High postoperative risk after pneumonectomy in elderly patients with right-sided lung cancer*. Eur.Respir.J., 2002. **19**(1): p. 141-145.
580. Weinmann, M., et al., *Treatment of lung cancer in the elderly. Part I: non-small cell lung cancer*. Lung Cancer, 2003. **39**(3): p. 233-253.
581. Sok, M., et al., *Sources of pathogens causing pleuropulmonary infections after lung cancer resection*. Eur.J.Cardiothorac.Surg., 2002. **22**(1): p. 23-27.
582. Wahi, R., et al., *Determinants of perioperative morbidity and mortality after pneumonectomy*. Ann.Thorac.Surg., 1989. **48**(1): p. 33-37.
583. Ginsberg, R.J. and L.V. Rubinstein, *Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 NO non-small cell lung cancer*. Lung Cancer Study Group. Ann.Thorac Surg, 1995. **60**(3): p. 615-622.
584. Harada, H., et al., *Functional advantage after radical segmentectomy versus lobectomy for lung cancer*. Ann.Thorac Surg, 2005. **80**(6): p. 2041-2045.
585. Keenan, R.J., et al., *Segmental resection spares pulmonary function in patients with stage I lung cancer*. Ann.Thorac.Surg., 2004. **78**(1): p. 228-233.
586. Okada, M., 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**(3): p. 956-960.
587. Date, H., A. Andou, and N. Shimizu, *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**(6): p. 422-426.
588. Allen, M.S., 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**(3): p. 1013-1019.
589. Wu, Y., et al., *A randomized trial of systematic nodal dissection in resectable non-small cell lung cancer*. Lung Cancer, 2002. **36**(1): p. 1-6.
590. Sugi, K., 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**(3): p. 290-294.
591. Izbicki, J.R., et al., *Radical systematic mediastinal lymphadenectomy in non-small cell lung cancer: a randomized controlled trial*. Br.J.Surg., 1994. **81**(2): p. 229-235.
592. Izbicki, J.R., 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**(1): p. 138-144.
593. Wright, G., et al., *Surgery for non-small cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials*. Thorax, 2006. **61**(7): p. 597-603.
594. Keller, S.M., 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**(17): p. 1217-1222.
595. Izbicki, J.R., et al., *Impact of radical systematic mediastinal lymphadenectomy on tumor staging in lung cancer*. Ann.Thorac.Surg., 1995. **59**(1): p. 209-214.
596. Perng, R.P., et al., *A phase I feasibility and pharmacokinetic study of intrapleural paclitaxel in patients with malignant pleural effusions*. Anticancer Drugs, 1997. **8**(6): p. 565-573.
597. Scott, W.J., J. Howington, and B. Movsas, *Treatment of stage II non-small cell lung cancer*. Chest, 2003. **123**(1 Suppl): p. 188S-201S.
598. Magdeleinat, P., et al., *Surgical treatment of lung cancer invading the chest wall: results and prognostic factors*. Ann.Thorac Surg, 2001. **71**(4): p. 1094-1099.
599. McCaughan, B.C., et al., *Chest wall invasion in carcinoma of the lung. Therapeutic and prognostic implications*. J Thorac Cardiovasc Surg, 1985. **89**(6): p. 836-841.

600. Albertucci, M., et al., *Surgery and the management of peripheral lung tumors adherent to the parietal pleura*. J Thorac.Cardiovasc.Surg., 1992. **103**(1): p. 8-12.
601. Trastek, V.F., et al., *En bloc (non-chest wall) resection for bronchogenic carcinoma with parietal fixation. Factors affecting survival*. J.Thorac.Cardiovasc.Surg., 1984. **87**(3): p. 352-358.
602. Downey, R.J., et al., *Extent of chest wall invasion and survival in patients with lung cancer*. Ann.Thorac Surg, 1999. **68**(1): p. 188-193.
603. Yim, A.P., et al., *Thoracoscopic major lung resections: an Asian perspective*. Semin.Thorac Cardiovasc Surg, 1998. **10**(4): p. 326-331.
604. McKenna, R.J., Jr., et al., *Is lobectomy by video-assisted thoracic surgery an adequate cancer operation?* Ann.Thorac Surg, 1998. **66**(6): p. 1903-1908.
605. Shigemura, N., 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**(3): p. 507-512.
606. Ohtsuka, T., et al., *Is major pulmonary resection by video-assisted thoracic surgery an adequate procedure in clinical stage I lung cancer?* Chest, 2004. **125**(5): p. 1742-1746.
607. Gharagozloo, F., et al., *Video-assisted thoracic surgery lobectomy for stage I lung cancer*. Ann.Thorac Surg, 2003. **76**(4): p. 1009-1014.
608. Thomas, P., et al., *VATS is an adequate oncological operation for stage I non-small cell lung cancer*. Eur.J.Cardiothorac.Surg., 2002. **21**(6): p. 1094-1099.
609. Sugi, K., Y. Kaneda, and K. Esato, *Video-assisted thoracoscopic lobectomy achieves a satisfactory long-term prognosis in patients with clinical stage IA lung cancer*. World J.Surg., 2000. **24**(1): p. 27-30.
610. Kirby, T.J., et al., *Lobectomy--video-assisted thoracic surgery versus muscle-sparing thoracotomy. A randomized trial*. J.Thorac.Cardiovasc.Surg., 1995. **109**(5): p. 997-1001.
611. Giudicelli, R., et al., *Video-assisted minithoracotomy versus muscle-sparing thoracotomy for performing lobectomy*. Ann.Thorac Surg, 1994. **58**(3): p. 712-717.
612. Kaseda, S., et al., *Better pulmonary function and prognosis with video-assisted thoracic surgery than with thoracotomy*. Ann.Thorac Surg, 2000. **70**(5): p. 1644-1646.
613. Gould, P.M., 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**(1): p. 91-95.
614. Depierre, A., 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**(1): p. 247-253.
615. Nicolson, M., 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**(18S): p. 7518.
616. Pisters, K., 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**(No 18S (Suppl)): p. 7520.
617. Scagliotti, G.V., et al., *Randomized phase III study of surgery alone or surgery plus preoperative cisplatin and gemcitabine in stages IB to IIIA non-small-cell lung cancer*. J Clin Oncol, 2012. **30**(2): p. 172-8.
618. Felip, E., et al., *Preoperative chemotherapy plus surgery versus surgery plus adjuvant chemotherapy versus surgery alone in early-stage non-small-cell lung cancer*. J Clin Oncol, 2010. **28**(19): p. 3138-45.
619. *Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data*. Lancet, 2014. **383**(9928): p. 1561-71.
620. *Immunostimulation with intrapleural BCG as adjuvant therapy in resected non-small cell lung cancer. The Ludwig Lung Cancer Study Group (LLCSG)*. Cancer, 1986. **58**(11): p. 2411-2416.
621. Gail, M.H., *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**(6 Suppl): p. 287S-292S.
622. Sedrakyan, A., et al., *Postoperative chemotherapy for non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis*. J.Thorac.Cardiovasc.Surg., 2004. **128**(3): p. 414-419.
623. Pignon, J.P. and L.A. Stewart, *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**(11): p. 2413-2414.
624. Lung Cancer Study, G., *The benefit of adjuvant treatment for resected locally advanced non-small-cell lung cancer. The Lung Cancer Study Group*. J Clin Oncol, 1988. **6**(1): p. 9-17.
625. Niiranen, A., et al., *Adjuvant chemotherapy after radical surgery for non-small-cell lung cancer: a randomized study*. J.Clin.Oncol., 1992. **10**(12): p. 1927-1932.

626. Feld, R., L. Rubinstein, and P.A. Thomas, *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**(6 Suppl): p. 307S-309S.
627. Scagliotti, G.V., et al., *Randomized study of adjuvant chemotherapy for completely resected stage I, II, or IIIA non-small-cell Lung cancer.* J.Natl.Cancer Inst., 2003. **95**(19): p. 1453-1461.
628. Postmus, P.E., 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**(9): p. 1498-1503.
629. Roselli, M., et al., *Postsurgical chemotherapy in stage IB nonsmall cell lung cancer: Long-term survival in a randomized study.* Int.J.Cancer, 2006. **119**(4): p. 955-960.
630. Arriagada, R., et al., *Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer.* N Engl J Med, 2004. **350**(4): p. 351-360.
631. Winton, T., et al., *Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer.* N.Engl.J.Med., 2005. **352**(25): p. 2589-2597.
632. Douillard, J.Y., 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**(9): p. 719-27.
633. Pignon, J.P., 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**(No 18S): p. 7008.
634. Park, J.H., et al., *Postoperative adjuvant chemotherapy for stage I non-small cell lung cancer.* Eur.J.Cardiothorac.Surg., 2005. **27**(6): p. 1086-1091.
635. Strauss, G.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**(18S): p. 7007.
636. Mineo, T.C., et al., *Postoperative adjuvant therapy for stage IB non-small-cell lung cancer.* Eur.J.Cardiothorac.Surg., 2001. **20**(2): p. 378-384.
637. Alam, N., 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**(3): p. 385-394.
638. Wakelee, H.A., et al., *Adjuvant chemotherapy with or without bevacizumab in patients with resected non-small-cell lung cancer (E1505): an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial.* Lancet Oncol, 2017. **18**(12): p. 1610-1623.
639. Wada, H., S. Hitomi, and T. Teramatsu, *Adjuvant chemotherapy after complete resection in non-small-cell lung cancer. West Japan Study Group for Lung Cancer Surgery.* J.Clin.Oncol., 1996. **14**(4): p. 1048-1054.
640. 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**(1): p. 85-94.
641. Endo, C., 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**(2): p. 181-186.
642. Kato, H., et al., *A randomized trial of adjuvant chemotherapy with uracil-tegafur for adenocarcinoma of the lung.* N.Engl.J.Med., 2004. **350**(17): p. 1713-1721.
643. Nakagawa, M., 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**(1): p. 75-80.
644. Hamada, C., et al., *Meta-analysis of postoperative adjuvant chemotherapy with tegafur-uracil in non-small-cell lung cancer.* J Clin Oncol, 2005. **23**(22): p. 4999-5006.
645. Wada, H., 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**(4): p. 438-443.
646. Sirzen, F., et al., *A systematic overview of radiation therapy effects in non-small cell lung cancer.* Acta Oncol., 2003. **42**(5-6): p. 493-515.
647. Bradley, J.D., 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**(15): p. 3480-3487.
648. Dautzenberg, B., et al., *Adjuvant radiotherapy versus combined sequential chemotherapy followed by radiotherapy in the treatment of resected nonsmall cell lung carcinoma. A randomized trial of 267 patients. GETCB (Groupe d'Etude et de Traitement des Cancers Bronchiques).* Cancer, 1995. **76**(5): p. 779-786.

649. Wakelee, H.A., 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**(3): p. 389-397.
650. Trodella, L., 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**(1): p. 11-19.
651. van Meerbeeck, J.P., 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**(6): p. 442-50.
652. Sawyer, T.E., 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**(5): p. 1402-1407.
653. Rowell, N.P. and C.J. Williams, *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(2): p. CD002935.
654. Jeremic, B., 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**(1): p. 161-167.
655. McGarry, R.C., 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**(4): p. 1010-1015.
656. Zimmermann, F.B., *Stereotactic hypofractionated radiation therapy for stage I non-small cell lung cancer.* Lung-cancer-Amsterdam,-Netherlands, 2005. **48**(1): p. 107-114.
657. 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**(1): p. 83-87.
658. Hof, H., *Stereotactic single-dose radiotherapy of stage I non-small-cell lung cancer (NSCLC).* International-journal-of-radiation-oncology,-biology,-physics, 2003. **56**(2): p. 335-341.
659. Onishi, H., 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**(1): p. 45-55.
660. Uematsu, M., 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**(3): p. 666-670.
661. 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**(7): p. 1546-1553.
662. Onishi, H., 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**(7 Suppl 3): p. S94-S100.
663. Chang, J.Y., et al., *Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials.* The Lancet Oncology, 2015. **16**(6): p. 630-637.
664. Rusch, V.W., 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**(3): p. 313-318.
665. Marra, A., et al., *Induction chemotherapy, concurrent chemoradiation and surgery for Pancoast tumour.* Eur Respir J, 2007. **29**(1): p. 117-126.
666. Kunitoh, H., 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**: p. 2549.
667. Martini, N., et al., *Preoperative chemotherapy for stage IIIa (N2) lung cancer: the Sloan-Kettering experience with 136 patients.* Ann.Thorac Surg, 1993. **55**(6): p. 1365-1373.
668. Detterbeck, F.C., *Pancoast (superior sulcus) tumors.* Ann.Thorac Surg, 1997. **63**(6): p. 1810-1818.
669. Rusch, V.W., *Management of Pancoast tumours.* Lancet Oncol., 2006. **7**(12): p. 997-1005.
670. Andre, F., et al., *Patterns of relapse of N2 nonsmall-cell lung carcinoma patients treated with preoperative chemotherapy: should prophylactic cranial irradiation be reconsidered?* Cancer, 2001. **91**(12): p. 2394-2400.
671. Trodella, L., 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**(3): p. 389-398.

672. Albain, K.S., 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**(16): p. 3454-3460.
673. Eberhardt, W.E., et al., *Induction treatment before surgery for non-small cell lung cancer*. Lung Cancer, 2003. **42 Suppl 1**: p. S9-14.
674. Charlson, M.E., et al., *A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation*. J Chronic.Dis., 1987. **40**(5): p. 373-383.
675. Grunenwald, D. and C.T. Le, *Re: Stage IIIA category of non-small-cell lung cancer: a new proposal*. J Natl Cancer Inst, 1997. **89**(1): p. 88-89.
676. Inoue, K., 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**(3): p. 407-411.
677. Rami-Porta, R., 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**(7): p. 593-602.
678. Nagai, K., et al., *Prognosis of resected non-small cell lung cancer patients with intrapulmonary metastases*. J Thorac Oncol, 2007. **2**(4): p. 282-286.
679. Van Raemdonck, D.E., A. Schneider, and R.J. Ginsberg, *Surgical treatment for higher stage non-small cell lung cancer*. Ann Thorac Surg, 1992. **54**(5): p. 999-1013.
680. DiPerna, C.A. and D.E. Wood, *Surgical management of T3 and T4 lung cancer*. Clin Cancer Res., 2005. **11**(13 Pt 2): p. 5038s-5044s.
681. Group, P.M.-A.T., *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**(9124): p. 257-263.
682. Lally, B.E., 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**(19): p. 2998-3006.
683. Wright, G., et al., *Surgery for early stage non-small cell lung cancer (Review)*. The Cochrane Library, 2006(4).
684. Johnstone, D.W., 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**(2): p. 365-369.
685. Stathopoulos, G., et al., *Chemo-radiotherapy versus chemo-surgery in stage IIIA non-small cell lung cancer*. Oncol Rep, 1996. **3**: p. 673-676.
686. Stephens, R.J., 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**(3): p. 395-400.
687. Shepherd, F.A., 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**(5): p. 683-685.
688. Albain, K.S., 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**: p. 7014.
689. Morrison, R., T.J. Deely, and W.P. Cleland, *The treatment of carcinoma. of the bronchus. A clinical trial to compare. surgery and supervoltage radiotherapy*. Lancet, 1963. **1**: p. 683-684.
690. Warram, J., *Preoperative irradiation of cancer of the lung: final report of a therapeutic trial. A collaborative study*. Cancer, 1975. **36**(3): p. 914-925.
691. Albain, K.S., 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**(9687): p. 379-86.
692. Roth, J.A., 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**(9): p. 673-680.
693. Rosell, R., 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**(3 Suppl 4): p. 28-33.
694. Depierre, A., V. Westeel, and P. Jacoulet, *Preoperative chemotherapy for non-small cell lung cancer*. Cancer Treat.Rev., 2001. **27**(2): p. 119-127.
695. Betticher, D.C., 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**(9): p. 1752-1759.

696. Lorent, N., 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**(11): p. 1645-1653.
697. Betticher, D.C., 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**(8): p. 1099-1106.
698. Thomas, L., Y. Kwok, and M.J. Edelman, *Management of paraneoplastic syndromes in lung cancer.* Curr.Treat.Options.Oncol, 2004. **5**(1): p. 51-62.
699. Albain, K.S., 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**: p. 1880-1892.
700. Eberhardt, W., 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**(2): p. 622-634.
701. Choy, H., 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**(4): p. 931-937.
702. Eberhardt, W.E., 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**: p. S310-311.
703. Stamatis, G., et al., *Preoperative chemoradiotherapy and surgery for selected non-small cell lung cancer IIIB subgroups: long-term results.* Ann.Thorac.Surg., 1999. **68**(4): p. 1144-1149.
704. Grunenwald, D.H., 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**(4): p. 796-802.
705. Fowler, W.C., et al., *Postoperative complications after combined neoadjuvant treatment of lung cancer.* Ann.Thorac Surg, 1993. **55**(4): p. 986-989.
706. Stamatis, G., 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**(2): p. 292-297.
707. Stamatis, G., W. Eberhard, and C. Pottgen, *Surgery after multimodality treatment for non-small-cell lung cancer.* Lung Cancer, 2004. **45 Suppl 2**: p. S107-S112.
708. Eberhardt, W.E., R. Hepp, and G. Stamatis, *The role of surgery in stage IIIA non-small cell lung cancer.* Hematol.Oncol Clin North Am., 2005. **19**(2): p. 303-vii.
709. Friedel, G., et al., *Neoadjuvant chemoradiotherapy of stage III non-small-cell lung cancer.* Lung Cancer, 2000. **30**(3): p. 175-185.
710. Cox, J.D., 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**(1): p. 7-12.
711. Le, C.T., 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**(6): p. 417-423.
712. Komaki, 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 nonsmall-cell lung cancer (NSCLC).* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1998. **42**(2): p. 263-267.
713. Auperin, A., et al., *Concomitant radio-chemotherapy based on platin 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**(3): p. 473-483.
714. Marino, P., 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): p. 1-12.
715. Pritchard, R.S. and S.P. Anthony, *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**(9): p. 723-729.
716. 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**(7010): p. 899-909.
717. Perez, C.A., 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**(11): p. 2744-2753.

718. Perez, C.A., 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**(11): p. 1874-1881.
719. Saunders, M., 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**(2): p. 137-148.
720. Senkus-Konefka, 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**(6): p. 1038-45.
721. 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**(5): p. 801-810.
722. Medical Research Council by its Lung Cancer Working, P., *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**(2): p. 265-270.
723. Medical Research Council by its Lung Cancer Working, P., *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**(6): p. 934-941.
724. Medical Research Council by its Lung Cancer Working, P., *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**: p. 167-175.
725. Erridge, S.C., *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**(1): p. 61-67.
726. Nestle, U., 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**(1): p. 95-103.
727. Abratt, R.P., L.J. Shepherd, and D.G. Salton, *Palliative radiation for stage 3 non-small cell lung cancer--a prospective study of two moderately high dose regimens.* Lung Cancer, 1995. **13**(2): p. 137-43.
728. Reinfuss, M., 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**(6): p. 475-9.
729. Kramer, G.W., 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**(13): p. 2962-70.
730. Lester, J.F., et al., *Palliative radiotherapy regimes for non-small cell lung cancer (Review).* Cochrane.Database.Syst.Rev., 2006: p. CD002143.
731. Tjan-Heijnen, V.C., 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**(2): p. 52-61.
732. Toy, E., et al., *Palliative thoracic radiotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review.* Am J Clin Oncol, 2003. **26**(2): p. 112-20.
733. Teo, P., 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**(5): p. 867-71.
734. Bezjak, A., 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**(3): p. 719-728.
735. Falk, S.J., 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**(7362): p. 465-471.
736. Senan, S., et al., *Literature-based recommendations for treatment planning and execution in high-dose radiotherapy for lung cancer.* Radiother.Oncol., 2004. **71**(2): p. 139-146.
737. Chang, D.T., R.A. Zlotecki, and K.R. Olivier, *Re-examining the role of elective nodal irradiation: finding ways to maximize the therapeutic ratio.* Am.J Clin Oncol, 2005. **28**(6): p. 597-602.
738. 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**(1): p. 5-24.

739. Kong, F.M., et al., *Non-small cell lung cancer therapy-related pulmonary toxicity: an update on radiation pneumonitis and fibrosis*. *Semin.Oncol.*, 2005. **32**(2 Suppl 3): p. S42-S54.
740. Rodrigues, G., et al., *Prediction of radiation pneumonitis by dose - volume histogram parameters in lung cancer--a systematic review*. *Radiother.Oncol.*, 2004. **71**(2): p. 127-138.
741. Dillman, R.O., 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**(17): p. 1210-5.
742. Le, C.T., et al., *Radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in unresectable non-small cell lung carcinoma*. *Lung Cancer*, 1994. **10 Suppl 1**: p. S239-S244.
743. Sause, W., 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**(2): p. 358-364.
744. Schaake-Koning, C., et al., *Effects of concomitant cisplatin and radiotherapy on inoperable non-small-cell lung cancer*. *N Engl J Med*, 1992. **326**(8): p. 524-530.
745. Furuse, K., 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**(9): p. 2692-2699.
746. Zatloukal, P., 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**(1): p. 87-98.
747. Marino, P., A. Preatoni, and A. Cantoni, *Randomized trials of radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in stages IIIa and IIIb nonsmall cell lung cancer. A meta-analysis*. *Cancer*, 1995. **76**(4): p. 593-601.
748. Rowell, N.P. and N.P. O'Rourke, *Concurrent chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004(4): p. CD002140.
749. Curran, W., 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**.
750. Fournel, 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**(25): p. 5910-5917.
751. Belani, C.P., 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**(16): p. 3760-3767.
752. Vokes, E.E., 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**(13): p. 1698-1704.
753. Clamon, G., 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**(1): p. 4-11.
754. Huber, R.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**(27): p. 4397-4404.
755. Belani, C.P., 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**(7): p. 1069-1075.
756. Gandara, D.R., 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**(10): p. 2004-2010.
757. Hanna, N.H., 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**: p. 7512.
758. Socinski, M.A., 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**(21): p. 4341-4350.
759. Yuan, S., et al., *A randomized study of involved-field irradiation versus elective nodal irradiation in combination with concurrent chemotherapy for inoperable stage III nonsmall cell lung cancer*. *Am.J Clin Oncol*, 2007. **30**(3): p. 239-244.

760. Belani, C.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**(25): p. 5883-5891.
761. Saunders, M., 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**(9072): p. 161-165.
762. 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**(4): p. 1007-1013.
763. Movsas, B., 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**(5): p. 1143-1149.
764. Gridelli, C., et al., *Lung cancer in the elderly*. J Clin Oncol, 2007. **25**(14): p. 1898-1907.
765. Bajard, A., et al., *Multivariate analysis of factors predictive of brain metastases in localised non-small cell lung carcinoma*. Lung Cancer, 2004. **45**(3): p. 317-323.
766. Gaspar, L.E., 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**(13): p. 2955-2961.
767. Pottgen, C., 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**(31): p. 4987-92.
768. Gore, E., 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**: p. 15 (abs. 7506).
769. Scagliotti, G.V., et al., *Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer*. J.Clin.Oncol., 2008. **26**(21): p. 3543-3551.
770. Crino, L., et al., *Safety and efficacy of first-line bevacizumab-based therapy in advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (SAiL, MO19390): a phase 4 study*. Lancet Oncol, 2010. **11**(8): p. 733-40.
771. Fidias, P.M., 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, 2009. **27**(4): p. 591-8.
772. Peppercorn, J.M., et al., *American society of clinical oncology statement: toward individualized care for patients with advanced cancer*. J Clin Oncol, 2011. **29**(6): p. 755-60.
773. Reck, M., et al., *Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer*. N Engl J Med, 2016.
774. de Castria, T.B., et al., *Cisplatin versus carboplatin in combination with third-generation drugs for advanced non-small cell lung cancer*. Cochrane Database Syst Rev, 2013. **8**: p. CD009256.
775. Ardizzoni, A., et al., *Cisplatin- versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis*. J Natl Cancer Inst, 2007. **99**(11): p. 847-57.
776. Rajeswaran, A., et al., *Efficacy and side effects of cisplatin- and carboplatin-based doublet chemotherapeutic regimens versus non-platinum-based doublet chemotherapeutic regimens as first line treatment of metastatic non-small cell lung carcinoma: a systematic review of randomized controlled trials*. Lung Cancer, 2008. **59**(1): p. 1-11.
777. Hotta, K., 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**(19): p. 3852-3859.
778. Cartei, G., 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**(10): p. 794-800.
779. Ranson, 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**(13): p. 1074-80.
780. D'Addario, G., 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**(13): p. 2926-36.
781. Thongprasert, S., 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**(1): p. 17-24.

782. Group, N.M.-A.C., *Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials*. J Clin Oncol, 2008. **26**(28): p. 4617-25.
783. Spiro, S.G., et al., *Chemotherapy versus supportive care in advanced non-small cell lung cancer: improved survival without detriment to quality of life*. Thorax, 2004. **59**(10): p. 828-836.
784. Rossi, A., et al., *Six versus fewer planned cycles of first-line platinum-based chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data*. Lancet Oncol, 2014. **15**(11): p. 1254-62.
785. Socinski, M.A., et al., *Weekly nab-paclitaxel in combination with carboplatin versus solvent-based paclitaxel plus carboplatin as first-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: final results of a phase III trial*. J Clin Oncol, 2012. **30**(17): p. 2055-62.
786. Socinski, M.A., et al., *Safety and efficacy analysis by histology of weekly nab-paclitaxel in combination with carboplatin as first-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer*. Ann Oncol, 2013. **24**(9): p. 2390-6.
787. Sandler, A., et al., *Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer*. N Engl J Med, 2006. **355**(24): p. 2542-50.
788. Reck, M., 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**(8): p. 1227-34.
789. Reck, M., et al., *Overall survival with cisplatin-gemcitabine and bevacizumab or placebo as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: results from a randomised phase III trial (AVAIL)*. Ann Oncol, 2010. **21**(9): p. 1804-9.
790. Leigh, N.B., et al., *Efficacy and safety of bevacizumab-based therapy in elderly patients with advanced or recurrent nonsquamous non-small cell lung cancer in the phase III BO17704 study (AVAIL)*. J Thorac Oncol, 2010. **5**(12): p. 1970-6.
791. Soria, J.C., et al., *Systematic review and meta-analysis of randomised, phase II/III trials adding bevacizumab to platinum-based chemotherapy as first-line treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer*. Ann Oncol, 2013. **24**(1): p. 20-30.
792. Zhou, C., et al., *BEYOND: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Phase III Study of First-Line Carboplatin/Paclitaxel Plus Bevacizumab or Placebo in Chinese Patients With Advanced or Recurrent Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer*. J Clin Oncol, 2015. **33**(19): p. 2197-204.
793. Reck, C., et al., *Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non- cell lung cancer: AVAIL*. J Clin Oncol, 2009. **27**: p. 1227-1234.
794. Barlesi, F., et al., *Maintenance bevacizumab-pemetrexed after first-line cisplatin-pemetrexed-bevacizumab for advanced nonsquamous nonsmall-cell lung cancer: updated survival analysis of the AVAPERL (MO22089) randomized phase III trial*. Ann Oncol, 2014. **25**(5): p. 1044-52.
795. Barlesi, F., et al., *Randomized phase III trial of maintenance bevacizumab with or without pemetrexed after first-line induction with bevacizumab, cisplatin, and pemetrexed in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAPERL (MO22089)*. J Clin Oncol, 2013. **31**(24): p. 3004-11.
796. Zinner, R.G., et al., *PRONOUNCE: randomized, open-label, phase III study of first-line pemetrexed + carboplatin followed by maintenance pemetrexed versus paclitaxel + carboplatin + bevacizumab followed by maintenance bevacizumab in patients ith advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer*. J Thorac Oncol, 2015. **10**(1): p. 134-42.
797. Cui, J., et al., *The efficacy of bevacizumab compared with other targeted drugs for patients with advanced NSCLC: a meta-analysis from 30 randomized controlled clinical trials*. PLoS One, 2013. **8**(4): p. e62038.
798. Thatcher, N., et al., *Necitumumab plus gemcitabine and cisplatin versus gemcitabine and cisplatin alone as first-line therapy in patients with stage IV squamous non-small-cell lung cancer (SQUIRE): an open-label, randomised, controlled phase 3 trial*. Lancet Oncol, 2015. **16**(7): p. 763-74.
799. Paz-Ares, L., et al., *Correlation of EGFR-expression with safety and efficacy outcomes in SQUIRE: a randomized, multicenter, open-label, phase III study of gemcitabine-cisplatin plus necitumumab versus gemcitabine-cisplatin alone in the first-line treatment of patients with stage IV squamous non-small-cell lung cancer*. Ann Oncol, 2016. **27**(8): p. 1573-9.
800. Reck, M., et al., *The Effect of Necitumumab in Combination with Gemcitabine plus Cisplatin on Tolerability and on Quality of Life: Results from the Phase 3 SQUIRE Trial*. J Thorac Oncol, 2016. **11**(6): p. 808-18.
801. Pirker, R., 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**: p. 1525-1531.

802. Oken, M.M., et al., *Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group*. Am J Clin Oncol, 1982. 5(6): p. 649-55.
803. Lilenbaum, R., et al., *Randomized phase II trial of erlotinib or standard chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer and a performance status of 2*. J Clin Oncol, 2008. 26(6): p. 863-9.
804. Morth, C. and A. Valachis, *Single-agent versus combination chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer and performance status 2: a literature-based meta-analysis of randomized studies*. Lung Cancer, 2014. 84(3): p. 209-14.
805. Gridelli, C., et al., *Treatment of advanced non-small-cell lung cancer patients with ECOG performance status 2: results of an European Experts Panel*. Ann Oncol, 2004. 15(3): p. 419-26.
806. Masters, G.A., et al., *Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update*. J Clin Oncol, 2015. 33(30): p. 3488-515.
807. Quoix, E., et al., *Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: IFCT-0501 randomised, phase 3 trial*. Lancet, 2011. 378(9796): p. 1079-88.
808. Le Chevalier, T., et al., *Long term analysis of survival in the European randomized trial comparing vinorelbine/cisplatin to vindesine/cisplatin and vinorelbine alone in advanced non-small cell lung cancer*. Oncologist, 2001. 6 Suppl 1: p. 8-11.
809. Billingham, L.J. and M.H. Cullen, *The benefits of chemotherapy in patient subgroups with unresectable non-small-cell lung cancer*. Ann Oncol, 2001. 12(12): p. 1671-5.
810. Sweeney, C.J., et al., *Outcome of patients with a performance status of 2 in Eastern Cooperative Oncology Group Study E1594: a Phase II trial in patients with metastatic nonsmall cell lung carcinoma*. Cancer, 2001. 92(10): p. 2639-47.
811. Lilenbaum, R.C., et al., *Single-agent versus combination chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: the cancer and leukemia group B (study 9730)*. J Clin Oncol, 2005. 23(1): p. 190-6.
812. Langer, C., et al., *Randomized phase II trial of paclitaxel plus carboplatin or gemcitabine plus cisplatin in Eastern Cooperative Oncology Group performance status 2 non-small-cell lung cancer patients: ECOG 1599*. J Clin Oncol, 2007. 25(4): p. 418-23.
813. Kosmidis, P.A., et al., *Gemcitabine versus gemcitabine-carboplatin for patients with advanced non-small cell lung cancer and a performance status of 2: a prospective randomized phase II study of the Hellenic Cooperative Oncology Group*. J Thorac Oncol, 2007. 2(2): p. 135-40.
814. Goss, G., et al., *Randomized phase II study of gefitinib compared with placebo in chemotherapy-naïve patients with advanced non-small-cell lung cancer and poor performance status*. J Clin Oncol, 2009. 27(13): p. 2253-60.
815. Reynolds, C., et al., *Randomized phase III trial of gemcitabine-based chemotherapy with in situ RRM1 and ERCC1 protein levels for response prediction in non-small-cell lung cancer*. J Clin Oncol, 2009. 27(34): p. 5808-15.
816. Langer, C.J., et al., *Phase III trial comparing paclitaxel poliglumex (CT-2103, PPX) in combination with carboplatin versus standard paclitaxel and carboplatin in the treatment of PS 2 patients with chemotherapy-naïve advanced non-small cell lung cancer*. J Thorac Oncol, 2008. 3(6): p. 623-30.
817. Zukin, M., et al., *Randomized phase III trial of single-agent pemetrexed versus carboplatin and pemetrexed in patients with advanced non-small-cell lung cancer and Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 2*. J Clin Oncol, 2013. 31(23): p. 2849-53.
818. Lee, S.M., et al., *First-line erlotinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer unsuitable for chemotherapy (TOPICAL): a double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial*. Lancet Oncol, 2012. 13(11): p. 1161-70.
819. Morabito, A., et al., *Randomized phase III trial of gemcitabine and cisplatin vs. gemcitabine alone in patients with advanced non-small cell lung cancer and a performance status of 2: the CAPPA-2 study*. Lung Cancer, 2013. 81(1): p. 77-83.
820. Ciuleanu, T., 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. 374(9699): p. 1432-40.
821. Pujol, J.L., et al., *Long-term and low-grade safety results of a phase III study (PARAMOUNT): maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care immediately after induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer*. Clin Lung Cancer, 2014. 15(6): p. 418-25.
822. Scagliotti, G.V., et al., *Efficacy and safety of maintenance pemetrexed in patients with advanced nonsquamous non-small cell lung cancer following pemetrexed plus cisplatin*

- induction treatment: A cross-trial comparison of two phase III trials. *Lung Cancer*, 2014. **85**(3): p. 408-14.
823. Reck, M., et al., *PARAMOUNT: Descriptive subgroup analyses of final overall survival for the phase III study of maintenance pemetrexed versus placebo following induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer*. *J Thorac Oncol*, 2014. **9**(2): p. 205-13.
824. Paz-Ares, L.G., et al., *PARAMOUNT: Final overall survival results of the phase III study of maintenance pemetrexed versus placebo immediately after induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer*. *J Clin Oncol*, 2013. **31**(23): p. 2895-902.
825. Belani, C.P., et al., *Multicenter, randomized trial for stage IIIB or IV non-small-cell lung cancer using weekly paclitaxel and carboplatin followed by maintenance weekly paclitaxel or observation*. *J Clin Oncol*, 2003. **21**(15): p. 2933-9.
826. Westeel, V., et al., *Randomized study of maintenance vinorelbine in responders with advanced non-small-cell lung cancer*. *J Natl Cancer Inst*, 2005. **97**(7): p. 499-506.
827. Brodowicz, T., et al., *Cisplatin and gemcitabine first-line chemotherapy followed by maintenance gemcitabine or best supportive care in advanced non-small cell lung cancer: a phase III trial*. *Lung Cancer*, 2006. **52**(2): p. 155-63.
828. Socinski, M.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**(5): p. 1335-1343.
829. Smith, I.E., 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**(5): p. 1336-1343.
830. Borget, I., et al., *Cost-utility analysis of maintenance therapy with gemcitabine or erlotinib vs observation with predefined second-line treatment after cisplatin-gemcitabine induction chemotherapy for advanced NSCLC: IFCT-GFPC 0502-Eco phase III study*. *BMC Cancer*, 2014. **14**: p. 953.
831. Bylicki, O., et al., *Efficacy of pemetrexed as second-line therapy in advanced NSCLC after either treatment-free interval or maintenance therapy with gemcitabine or erlotinib in IFCT-GFPC 05-02 phase III study*. *J Thorac Oncol*, 2013. **8**(7): p. 906-14.
832. Perol, M., et al., *Randomized, phase III study of gemcitabine or erlotinib maintenance therapy versus observation, with predefined second-line treatment, after cisplatin-gemcitabine induction chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer*. *J Clin Oncol*, 2012. **30**(28): p. 3516-24.
833. Cappuzzo, F., et al., *Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study*. *Lancet Oncol*, 2010. **11**(6): p. 521-9.
834. Brugger, W., et al., *Prospective molecular marker analyses of EGFR and KRAS from a randomized, placebo-controlled study of erlotinib maintenance therapy in advanced non-small-cell lung cancer*. *J Clin Oncol*, 2011. **29**(31): p. 4113-20.
835. Tsao, M.S., et al., *Erlotinib in lung cancer - molecular and clinical predictors of outcome*. *N Engl J Med*, 2005. **353**(2): p. 133-44.
836. Shepherd, F.A., 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**(10): p. 2095-103.
837. Fossella, F.V., 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**(12): p. 2354-2362.
838. Hanna, N., 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**(9): p. 1589-1597.
839. Soria, J.C., et al., *Afatinib versus erlotinib as second-line treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung (LUX-Lung 8): an open-label randomised controlled phase 3 trial*. *Lancet Oncol*, 2015. **16**(8): p. 897-907.
840. Brahmer, J., et al., *Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer*. *N Engl J Med*, 2015. **373**(2): p. 123-35.
841. Garon, E.B., et al., *Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial*. *Lancet*, 2014.

842. Herbst, R.S., et al., *Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial*. *Lancet*, 2016. **387**(10027): p. 1540-50.
843. Borghaei, H., et al., *Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer*. *N Engl J Med*, 2015. **373**(17): p. 1627-39.
844. Shepherd, F.A., et al., *Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer*. *N Engl J Med*, 2005. **353**(2): p. 123-32.
845. Reck, M., et al., *Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial*. *Lancet Oncol*, 2014. **15**(2): p. 143-55.
846. Garon, E.B., et al., *Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer*. *N Engl J Med*, 2015. **372**(21): p. 2018-28.
847. Brahmer, J.R., et al., *Health-related quality-of-life results for pembrolizumab versus chemotherapy in advanced, PD-L1-positive NSCLC (KEYNOTE-024): a multicentre, international, randomised, open-label phase 3 trial*. *Lancet Oncol*, 2017. **18**(12): p. 1600-1609.
848. Schuette, W., et al., *EGFR mutation status and first-line treatment in patients with stage III/IV non-small cell lung cancer in Germany: an observational study*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2015. **24**(8): p. 1254-61.
849. *A genomics-based classification of human lung tumors*. *Sci Transl Med*, 2013. **5**(209): p. 209ra153.
850. Mok, T., et al., *Gefitinib or Carboplatin-Paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma*. *N Engl J Med*, 2009. **361**: p. 947-957.
851. Rosell, R., et al., *Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer*. *N Engl J Med*, 2009. **361**(10): p. 958-67.
852. Fukuoka, M., et al., *Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asia (IPASS)*. *J Clin Oncol*, 2011. **29**(21): p. 2866-74.
853. Han, J.Y., et al., *First-SIGNAL: first-line single-agent irressa versus gemcitabine and cisplatin trial in never-smokers with adenocarcinoma of the lung*. *J Clin Oncol*, 2012. **30**(10): p. 1122-8.
854. Greenhalgh, J., et al., *First-line treatment of advanced epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation positive non-squamous non-small cell lung cancer*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016(5): p. Cd010383.
855. Maemondo, M., et al., *Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR*. *N Engl J Med*, 2010. **362**(25): p. 2380-8.
856. Mitsudomi, T., et al., *Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial*. *Lancet Oncol*, 2010. **11**(2): p. 121-8.
857. Sequist, L.V., et al., *Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations*. *J Clin Oncol*, 2013. **31**(27): p. 3327-34.
858. Yang, J.C., et al., *Symptom control and quality of life in LUX-Lung 3: a phase III study of afatinib or cisplatin/pemetrexed in patients with advanced lung adenocarcinoma with EGFR mutations*. *J Clin Oncol*, 2013. **31**(27): p. 3342-50.
859. Yang, J.C., et al., *Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials*. *Lancet Oncol*, 2015. **16**(2): p. 141-51.
860. Zhou, C., et al., *Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study*. *Lancet Oncol*, 2011. **12**(8): p. 735-42.
861. Yang, J.C., et al., *Clinical activity of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring uncommon EGFR mutations: a combined post-hoc analysis of LUX-Lung 2, LUX-Lung 3, and LUX-Lung 6*. *Lancet Oncol*, 2015. **16**(7): p. 830-8.
862. Park, K., et al., *Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial*. *Lancet Oncol*, 2016. **17**(5): p. 577-89.
863. Janne, P.A., et al., *AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer*. *N Engl J Med*, 2015. **372**(18): p. 1689-99.
864. Mok, T.S., et al., *Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma*. *N Engl J Med*, 2009. **361**(10): p. 947-57.
865. Rosell, R., et al., *Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial*. *Lancet Oncol*, 2012. **13**(3): p. 239-46.

866. Wu, Y.L., et al., *Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial*. *Lancet Oncol*, 2014. **15**(2): p. 213-22.
867. Lee, C.K., et al., *Gefitinib or Erlotinib vs Chemotherapy for EGFR Mutation-Positive Lung Cancer: Individual Patient Data Meta-Analysis of Overall Survival*. *J Natl Cancer Inst*, 2017. **109**(6).
868. Paz-Ares, L., et al., *Afatinib versus gefitinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: overall survival data from the phase IIb LUX-Lung 7 trial*. *Ann Oncol*, 2017. **28**(2): p. 270-277.
869. Seto, T., et al., *Erlotinib alone or with bevacizumab as first-line therapy in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (JO25567): an open-label, randomised, multicentre, phase 2 study*. *Lancet Oncol*, 2014. **15**(11): p. 1236-44.
870. Mok, T.S., et al., *Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer*. *New England Journal of Medicine*, 2017. **376**(7): p. 629-640.
871. Solomon, B.J., et al., *First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer*. *N Engl J Med*, 2014. **371**(23): p. 2167-77.
872. Soria, J.-C., et al., *First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study*. *The Lancet*, 2017. **389**(10072): p. 917-929.
873. Cho, B.C., et al., *ASCEND-8: A Randomized Phase 1 Study of Ceritinib, 450 mg or 600 mg, Taken with a Low-Fat Meal versus 750 mg in Fasted State in Patients with Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Rearranged Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)*. *J Thorac Oncol*, 2017. **12**(9): p. 1357-1367.
874. Peters, S., et al., *Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer*. *New England Journal of Medicine*, 2017. **377**(9): p. 829-838.
875. Shaw, A.T., et al., *Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer*. *N Engl J Med*, 2013. **368**(25): p. 2385-94.
876. Shaw, A.T., et al., *Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer*. *N Engl J Med*, 2014. **370**(13): p. 1189-97.
877. Shaw, A.T., et al., *Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial*. *Lancet Oncol*, 2017. **18**(7): p. 874-886.
878. Shaw, A.T., et al., *Alectinib in ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: a single-group, multicentre, phase 2 trial*. *Lancet Oncol*, 2016. **17**(2): p. 234-42.
879. Gettinger, S.N., et al., *Activity and safety of brigatinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer and other malignancies: a single-arm, open-label, phase 1/2 trial*. *Lancet Oncol*, 2016. **17**(12): p. 1683-1696.
880. Shaw, A.T., et al., *Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer*. *N Engl J Med*, 2014. **371**(21): p. 1963-71.
881. Mazieres, J., et al., *Crizotinib therapy for advanced lung adenocarcinoma and a ROS1 rearrangement: results from the EUROS1 cohort*. *J Clin Oncol*, 2015. **33**(9): p. 992-9.
882. De Greve, J., et al., *Clinical activity of afatinib (BIBW 2992) in patients with lung adenocarcinoma with mutations in the kinase domain of HER2/neu*. *Lung Cancer*, 2012. **76**(1): p. 123-7.
883. Kris, M.G., et al., *Targeting HER2 aberrations as actionable drivers in lung cancers: phase II trial of the pan-HER tyrosine kinase inhibitor dacomitinib in patients with HER2-mutant or amplified tumors*. *Ann Oncol*, 2015. **26**(7): p. 1421-7.
884. Janne, P.A., et al., *Dacomitinib as first-line treatment in patients with clinically or molecularly selected advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, open-label, phase 2 trial*. *Lancet Oncol*, 2014. **15**(13): p. 1433-41.
885. Mazieres, J., et al., *Lung cancer that harbors an HER2 mutation: epidemiologic characteristics and therapeutic perspectives*. *J Clin Oncol*, 2013. **31**(16): p. 1997-2003.
886. Gautschi, O., et al., *A patient with lung adenocarcinoma and RET fusion treated with vandetanib*. *J Thorac Oncol*, 2013. **8**(5): p. e43-4.
887. Drilon, A., et al., *Response to Cabozantinib in patients with RET fusion-positive lung adenocarcinomas*. *Cancer Discov*, 2013. **3**(6): p. 630-5.
888. Schildhaus, H.U., et al., *MET amplification status in therapy-naive adeno- and squamous cell carcinomas of the lung*. *Clin Cancer Res*, 2015. **21**(4): p. 907-15.
889. Camidge, D.R., et al., *Efficacy and safety of crizotinib in patients with advanced c-MET-amplified non-small cell lung cancer (NSCLC)*. *Journal of Clinical Oncology*, 2014. **32**(15_suppl): p. 8001-8001.
890. Ho, C., et al., *Less toxic chemotherapy improves uptake of all lines of chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a 10-year retrospective population-based review*. *J Thorac Oncol*, 2014. **9**(8): p. 1180-6.

891. Schuler, M., et al., *Afatinib beyond progression in patients with non-small-cell lung cancer following chemotherapy, erlotinib/ gefitinib and afatinib: phase III randomized LUX-Lung 5 trial*. *Ann Oncol*, 2016. **27**(3): p. 417-23.
892. Ashworth, A., et al., *Is there an oligometastatic state in non-small cell lung cancer? A systematic review of the literature*. *Lung Cancer*, 2013. **82**(2): p. 197-203.
893. Ashworth, A.B., et al., *An individual patient data metaanalysis of outcomes and prognostic factors after treatment of oligometastatic non-small-cell lung cancer*. *Clin Lung Cancer*, 2014. **15**(5): p. 346-55.
894. Cheufou, D.H., et al., *Surgery of primary lung cancer with oligometastatic m1b synchronous single brain metastasis: analysis of 37 cases*. *Thorac Cardiovasc Surg*, 2014. **62**(7): p. 612-5.
895. Collaud, S., et al., *Survival of patients treated surgically for synchronous single-organ metastatic NSCLC and advanced pathologic TN stage*. *Lung Cancer*, 2012. **78**(3): p. 234-8.
896. Congedo, M.T., et al., *Surgery for oligometastatic non-small cell lung cancer: long-term results from a single center experience*. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2012. **144**(2): p. 444-52.
897. Griffioen, G.H., et al., *Radical treatment of synchronous oligometastatic non-small cell lung carcinoma (NSCLC): patient outcomes and prognostic factors*. *Lung Cancer*, 2013. **82**(1): p. 95-102.
898. Liu, T., et al., *Survival of M1a Non-Small Cell Lung Cancer Treated Surgically: A Retrospective Single-Center Study*. *Thorac Cardiovasc Surg*, 2015. **63**(7): p. 577-82.
899. Mussi, A., et al., *[Pulmonary carcinoma and solitary intracranial metastasis: results of the combined surgical treatment]*. *Minerva Chir*, 1995. **50**(10): p. 849-58.
900. Raz, D.J., et al., *Outcomes of patients with isolated adrenal metastasis from non-small cell lung carcinoma*. *Ann Thorac Surg*, 2011. **92**(5): p. 1788-92; discussion 1793.
901. Rossi, N.P., D.C. Zavala, and J.C. VanGilder, *A combined surgical approach to non-oat-cell pulmonary carcinoma with single cerebral metastasis*. *Respiration*, 1987. **51**(3): p. 170-8.
902. Salah, S., T. Tanvetyanon, and S. Abbasi, *Metastectomy for extra-cranial extra-adrenal non-small cell lung cancer solitary metastases: systematic review and analysis of reported cases*. *Lung Cancer*, 2012. **75**(1): p. 9-14.
903. Schreiner, W., et al., *[Oligometastatic non-small cell lung cancer--surgical options and therapy strategies]*. *Zentralbl Chir*, 2014. **139**(3): p. 335-41.
904. Sundaresan, N. and J.H. Galicich, *Surgical treatment of single brain metastases from non-small-cell lung cancer*. *Cancer Invest*, 1985. **3**(2): p. 107-13.
905. Tanvetyanon, T., et al., *Prognostic factors for survival after complete resections of synchronous lung cancers in multiple lobes: pooled analysis based on individual patient data*. *Ann Oncol*, 2013. **24**(4): p. 889-94.
906. Tanvetyanon, T., et al., *Outcomes of adrenalectomy for isolated synchronous versus metachronous adrenal metastases in non-small-cell lung cancer: a systematic review and pooled analysis*. *J Clin Oncol*, 2008. **26**(7): p. 1142-7.
907. Tonnies, M., et al., *Metastectomy for synchronous solitary non-small cell lung cancer metastases*. *Ann Thorac Surg*, 2014. **98**(1): p. 249-56.
908. Torre, M., et al., *Surgical therapy in lung cancer with single brain metastasis*. *Eur J Cardiothorac Surg*, 1988. **2**(5): p. 336-9.
909. Varela, G. and P.A. Thomas, *Surgical management of advanced non-small cell lung cancer*. *J Thorac Dis*, 2014. **6 Suppl 2**: p. S217-23.
910. Villarreal-Garza, C., et al., *Aggressive treatment of primary tumor in patients with non-small-cell lung cancer and exclusively brain metastases*. *Clin Lung Cancer*, 2013. **14**(1): p. 6-13.
911. Postmus, P.E., 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**(8): p. 686-693.
912. Loukeri, A.A., et al., *Metachronous and synchronous primary lung cancers: diagnostic aspects, surgical treatment, and prognosis*. *Clin Lung Cancer*, 2015. **16**(1): p. 15-23.
913. Dacic, S., et al., *Patterns of allelic loss of synchronous adenocarcinomas of the lung*. *Am J Surg Pathol*, 2005. **29**(7): p. 897-902.
914. Wang, X., et al., *Evidence for common clonal origin of multifocal lung cancers*. *J Natl Cancer Inst*, 2009. **101**(8): p. 560-70.
915. Gray, P.J., et al., *Aggressive therapy for patients with non-small cell lung carcinoma and synchronous brain-only oligometastatic disease is associated with long-term survival*. *Lung Cancer*, 2014. **85**(2): p. 239-44.
916. Boda-Heggemann, J., et al., *Clinical outcome of hypofractionated breath-hold image-guided SABR of primary lung tumors and lung metastases*. *Radiat Oncol*, 2014. **9**: p. 10.
917. Chan, N.K., et al., *Stereotactic radiosurgery for metastatic spine tumors*. *J Neurosurg Sci*, 2014. **58**(1): p. 37-44.

918. Collen, C., et al., *Phase II study of stereotactic body radiotherapy to primary tumor and metastatic locations in oligometastatic non-small-cell lung cancer patients*. *Ann Oncol*, 2014. **25**(10): p. 1954-9.
919. Feddock, J., et al., *Stereotactic body radiation therapy can be used safely to boost residual disease in locally advanced non-small cell lung cancer: a prospective study*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013. **85**(5): p. 1325-31.
920. Xanthopoulos, E.P., et al., *Definitive dose thoracic radiation therapy in oligometastatic non-small cell lung cancer: A hypothesis-generating study*. *Pract Radiat Oncol*, 2015. **5**(4): p. e355-63.
921. De Ruyscher, D., et al., *Radical treatment of non-small-cell lung cancer patients with synchronous oligometastases: long-term results of a prospective phase II trial (Nct01282450)*. *J Thorac Oncol*, 2012. **7**(10): p. 1547-55.
922. Goldstraw, P., et al., *The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer*. *J Thorac Oncol*, 2016. **11**(1): p. 39-51.
923. Eberhardt, W.E., et al., *The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the M Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer*. *J Thorac Oncol*, 2015. **10**(11): p. 1515-22.
924. MacManus, M.R., et al., *FDG-PET-detected extracranial metastasis in patients with non-small cell lung cancer undergoing staging for surgery or radical radiotherapy--survival correlates with metastatic disease burden*. *Acta Oncol*, 2003. **42**(1): p. 48-54.
925. Reed, C.E., et al., *Results of the American College of Surgeons Oncology Group Z0050 trial: the utility of positron emission tomography in staging potentially operable non-small cell lung cancer*. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2003. **126**(6): p. 1943-51.
926. Tonnies, S., et al., *Impact of preoperative 18F-FDG PET/CT on survival of resected mono-metastatic non-small cell lung cancer*. *Lung Cancer*, 2016. **93**: p. 28-34.
927. Reveiz, L., J.R. Rueda, and A.F. Cardona, *Chemotherapy for brain metastases from small cell lung cancer*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012. **6**: p. CD007464.
928. Andrews, D.W., 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**(9422): p. 1665-1672.
929. Patchell, R.A., et al., *Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial*. *JAMA*, 1998. **280**(17): p. 1485-1489.
930. Kalkanis, S.N., et al., *The role of surgical resection in the management of newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline*. *J Neurooncol*, 2010. **96**(1): p. 33-43.
931. Kocher, M., et al., *Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study*. *J Clin Oncol*, 2011. **29**(2): p. 134-41.
932. Park, S., S. Urm, and H. Cho, *Analysis of biologically equivalent dose of stereotactic body radiotherapy for primary and metastatic lung tumors*. *Cancer Res Treat*, 2014. **46**(4): p. 403-10.
933. Roberge, D., et al., *Whole-brain radiotherapy and tumor bed radiosurgery following resection of solitary brain metastases*. *J Neurooncol*, 2009. **95**(1): p. 95-9.
934. Aoyama, H., M. Tago, and H. Shirato, *Stereotactic Radiosurgery With or Without Whole-Brain Radiotherapy for Brain Metastases: Secondary Analysis of the JROSG 99-1 Randomized Clinical Trial*. *JAMA Oncol*, 2015. **1**(4): p. 457-64.
935. Chang, E.L., et al., *Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial*. *Lancet Oncol*, 2009. **10**(11): p. 1037-44.
936. Sahgal, A., et al., *Phase 3 trials of stereotactic radiosurgery with or without whole-brain radiation therapy for 1 to 4 brain metastases: individual patient data meta-analysis*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2015. **91**(4): p. 710-7.
937. Sperduto, P.W., et al., *Secondary analysis of RTOG 9508, a phase 3 randomized trial of whole-brain radiation therapy versus WBRT plus stereotactic radiosurgery in patients with 1-3 brain metastases; poststratified by the graded prognostic assessment (GPA)*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2014. **90**(3): p. 526-31.
938. Mintz, A.H., 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**(7): p. 1470-1476.
939. Vecht, C.J., 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**(4): p. 675-680.

940. Rao, G., et al., *215 Postoperative Stereotactic Radiosurgery vs Observation for Completely Resected Brain Metastases: Results of a Prospective Randomized Study*. *Neurosurgery*, 2016. **63 Suppl 1**: p. 184.
941. Aoyama, H., et al., *Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial*. *Jama*, 2006. **295**(21): p. 2483-91.
942. Brown, P.D., et al., *Effect of Radiosurgery Alone vs Radiosurgery With Whole Brain Radiation Therapy on Cognitive Function in Patients With 1 to 3 Brain Metastases: A Randomized Clinical Trial*. *Jama*, 2016. **316**(4): p. 401-9.
943. Sheehan, J.P., et al., *Radiosurgery for non-small cell lung carcinoma metastatic to the brain: long-term outcomes and prognostic factors influencing patient survival time and local tumor control*. *J Neurosurg*, 2002. **97**(6): p. 1276-81.
944. Trifiletti, D.M., et al., *Stereotactic Radiosurgery for Brainstem Metastases: An International Cooperative Study to Define Response and Toxicity*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2016. **96**(2): p. 280-8.
945. Shaw, E., 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**(2): p. 291-298.
946. Navarria, P., et al., *Hypo-fractionated stereotactic radiotherapy alone using volumetric modulated arc therapy for patients with single, large brain metastases unsuitable for surgical resection*. *Radiat Oncol*, 2016. **11**: p. 76.
947. Wegner, R.E., et al., *Fractionated stereotactic radiosurgery for large brain metastases*. *Am J Clin Oncol*, 2015. **38**(2): p. 135-9.
948. Muacevic, A., et al., *Microsurgery plus whole brain irradiation versus Gamma Knife surgery alone for treatment of single metastases to the brain: a randomized controlled multicentre phase III trial*. *J Neurooncol*, 2008. **87**(3): p. 299-307.
949. Lim, S.H., et al., *A randomized phase III trial of stereotactic radiosurgery (SRS) versus observation for patients with asymptomatic cerebral oligo-metastases in non-small-cell lung cancer*. *Ann Oncol*, 2015. **26**(4): p. 762-8.
950. Soffietti, R., et al., *A European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trial of adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation in patients with one to three brain metastases from solid tumors after surgical resection or radiosurgery: quality-of-life results*. *J Clin Oncol*, 2013. **31**(1): p. 65-72.
951. Mulvenna, P., et al., *Dexamethasone and supportive care with or without whole brain radiotherapy in treating patients with non-small cell lung cancer with brain metastases unsuitable for resection or stereotactic radiotherapy (QUARTZ): results from a phase 3, non-inferiority, randomised trial*. *Lancet*, 2016. **388**(10055): p. 2004-2014.
952. Scorsetti, M., et al., *Long-term local control achieved after hypofractionated stereotactic body radiotherapy for adrenal gland metastases: a retrospective analysis of 34 patients*. *Acta Oncol*, 2012. **51**(5): p. 618-23.
953. Casamassima, F., et al., *Stereotactic radiotherapy for adrenal gland metastases: university of Florence experience*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012. **82**(2): p. 919-23.
954. Deberne, M., et al., *Inaugural bone metastases in non-small cell lung cancer: a specific prognostic entity?* *BMC Cancer*, 2014. **14**: p. 416.
955. Laufer, I., et al., *Local disease control for spinal metastases following "separation surgery" and adjuvant hypofractionated or high-dose single-fraction stereotactic radiosurgery: outcome analysis in 186 patients*. *J Neurosurg Spine*, 2013. **18**(3): p. 207-14.
956. Tang, W.H., et al., *Prognostic factors in patients with non-small cell lung carcinoma and brain metastases: a Malaysian perspective*. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015. **16**(5): p. 1901-6.
957. Wang, X.S., et al., *Stereotactic body radiation therapy for management of spinal metastases in patients without spinal cord compression: a phase 1-2 trial*. *Lancet Oncol*, 2012. **13**(4): p. 395-402.
958. Sahgal, A., et al., *The Canadian Association of Radiation Oncology scope of practice guidelines for lung, liver and spine stereotactic body radiotherapy*. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2012. **24**(9): p. 629-39.
959. Kirkpatrick, J.P., A.J. van der Kogel, and T.E. Schultheiss, *Radiation dose-volume effects in the spinal cord*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010. **76**(3 Suppl): p. S42-9.
960. Guckenberger, M., et al., *Safety and efficacy of stereotactic body radiotherapy as primary treatment for vertebral metastases: a multi-institutional analysis*. *Radiat Oncol*, 2014. **9**: p. 226.
961. Howell, G.M., et al., *Outcome and prognostic factors after adrenalectomy for patients with distant adrenal metastasis*. *Ann Surg Oncol*, 2013. **20**(11): p. 3491-6.

962. Jabbour, S.K., et al., *A novel paradigm in the treatment of oligometastatic non-small cell lung cancer*. J Thorac Dis, 2011. **3**(1): p. 4-9.
963. Lopez Guerra, J.L., et al., *Prognostic impact of radiation therapy to the primary tumor in patients with non-small cell lung cancer and oligometastasis at diagnosis*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012. **84**(1): p. e61-7.
964. Parikh, R.B., et al., *Definitive primary therapy in patients presenting with oligometastatic non-small cell lung cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2014. **89**(4): p. 880-7.
965. Shimada, Y., et al., *Survival outcomes for oligometastasis in resected non-small cell lung cancer*. Asian Cardiovasc Thorac Ann, 2015. **23**(8): p. 937-44.
966. Sheu, T., et al., *Propensity Score-Matched Analysis of Comprehensive Local Therapy for Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer That Did Not Progress After Front-Line Chemotherapy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2014.
967. Pignon, J.P., et al., *Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group*. J Clin Oncol, 2008. **26**(21): p. 3552-9.
968. Auperin, A., et al., *Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer*. J Clin Oncol, 2010. **28**(13): p. 2181-90.
969. Weickhardt, A.J., et al., *Local ablative therapy of oligoprogressive disease prolongs disease control by tyrosine kinase inhibitors in oncogene-addicted non-small-cell lung cancer*. J Thorac Oncol, 2012. **7**(12): p. 1807-14.
970. Govindan, R., 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**(28): p. 4539-4544.
971. Osterlind, K., et al., *Long-term disease-free survival in small-cell carcinoma of the lung: a study of clinical determinants*. J Clin Oncol, 1986. **4**(9): p. 1307-1313.
972. Souhami, R.L. and K. Law, *Longevity in small cell lung cancer*. Br J Cancer, 1990. **61**: p. 584-589.
973. Colice, G.L., J. Rubins, and M. Unger, *Follow-up and surveillance of the lung cancer patient following curative-intent therapy 1*. Chest, 2003. **123**(1 Suppl): p. 272S-283S.
974. Albain, K.S., 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**(9): p. 1563-74.
975. Rawson, N.S. and J. Peto, *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**(4): p. 597-604.
976. Bremnes, R.M., 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**(3): p. 303-313.
977. Cerny, T., et al., *Pretreatment prognostic factors and scoring system in 407 small-cell lung cancer patients*. Int.J.Cancer, 1987. **39**(2): p. 146-149.
978. Spiegelman, D., et al., *Prognostic factors in small-cell carcinoma of the lung: an analysis of 1,521 patients*. J.Clin.Oncol., 1989. **7**(3): p. 344-354.
979. Sagman, U., et al., *Small-cell carcinoma of the lung: derivation of a prognostic staging system*. J.Clin.Oncol., 1991. **9**(9): p. 1639-1649.
980. Wolf, M., 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**(6): p. 986-992.
981. Singh, S., et al., *Influence of sex on toxicity and treatment outcome in small-cell lung cancer*. J.Clin.Oncol., 2005. **23**(4): p. 850-856.
982. Ludbrook, J.J., 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**(5): p. 1321-1330.
983. Johnson, P.W., et al., *Tumour markers for prediction of survival and monitoring of remission in small cell lung cancer*. Br J Cancer, 1993. **67**(4): p. 760-766.
984. Earl, H.M., 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**(3): p. 566-572.
985. Lowenbraun, S., et al., *The superiority of combination chemotherapy over single agent chemotherapy in small cell lung carcinoma*. Cancer, 1979. **44**(2): p. 406-413.
986. Wolf, M., 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**(8): p. 1197-1205.
987. Osterlind, K., et al., *Continuous versus alternating combination chemotherapy for advanced small cell carcinoma of the lung*. Cancer Res., 1983. **43**(12 Pt 1): p. 6085-6089.
988. Daniels, J.R., et al., *Chemotherapy of small-cell carcinoma of lung: a randomized comparison of alternating and sequential combination chemotherapy programs*. J Clin Oncol, 1984. **2**(11): p. 1192-1199.

989. Evans, W.K., 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**(4): p. 451-458.
990. Feld, R., 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**(9): p. 1401-1409.
991. Havemann, K., et al., *Alternating versus sequential chemotherapy in small cell lung cancer. A randomized German multicenter trial.* Cancer, 1987. **59**(6): p. 1072-1082.
992. Ettinger, D.S., D.M. Finkelstein, and M.D. Abeloff, *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**: p. 230-240.
993. Wolf, M., 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**: p. 614-624.
994. Urban, T., 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**(2): p. 105-113.
995. Spiro, S.G., et al., *Duration of chemotherapy in small cell lung cancer. Research Campaign trial.* Br J Cancer, 1989. **59**: p. 578-583.
996. Sculier, J.P., 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**(2): p. 141-151.
997. Fox, W. and J.G. Scadding, *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**(7820): p. 63-5.
998. Maassen, W., D. Greschuchna, and I. Martinez, *The role of surgery in the treatment of small cell carcinoma of the lung.* Recent Results Cancer Res., 1985. **97**: p. 107-115.
999. Osterlind, K., 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**(4): p. 272-277.
1000. Waddell, T.K. and F.A. Shepherd, *Should aggressive surgery ever be part of the management of small cell lung cancer?* Thorac.Surg.Clin., 2004. **14**(2): p. 271-281.
1001. Ulsperger, E., K. Karrer, and H. Denck, *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**: p. 306-309.
1002. Shepherd, F.A., et al., *Surgical treatment for limited small-cell lung cancer.* J Thorac Cardiovasc Surg, 1991. **101**: p. 385-393.
1003. Tsuchiya, R., 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**(5): p. 977-983.
1004. Lad, T., 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**(6 Suppl): p. 320S-323S.
1005. Reck, M., 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**(8): p. S 821.
1006. Mascaux, C., 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**(1): p. 23-36.
1007. Pujol, J.L., L. Carestia, and J.P. Daures, *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**(1): p. 8-15.
1008. Maksymiuk, A.W., 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**(1): p. 70-76.
1009. Sundstrom, 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**: p. 4665-4672.
1010. Thatcher, N., 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**(33): p. 8371-8379.

1011. Einhorn, L.H., et al., *Cisplatin plus etoposide consolidation following cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine in limited small-cell lung cancer.* J Clin Oncol, 1988. 6(3): p. 451-456.
1012. Wolf, M., et al., *Cisplatin/etoposide versus ifosfamide/etoposide combination chemotherapy in small-cell lung cancer: a multicenter German randomized trial.* J Clin Oncol, 1987. 5(12): p. 1880-1889.
1013. Jackson, D.V., Jr., 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(12): p. 1343-1351.
1014. Jett, J.R., 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: p. 33-38.
1015. Goodman, G.E., 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(1): p. 39-47.
1016. Fukuoka, M., 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(12): p. 855-861.
1017. Skarlos, D.V., 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(7): p. 601-607.
1018. Lassen, U., 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(4): p. 365-371.
1019. Hirsch, F.R., 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(5): p. 647-653.
1020. Gregor, A., 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(8): p. 2840-2849.
1021. Perry, M.C., et al., *Chemotherapy with or without radiation therapy in limited small-cell carcinoma of the lung.* N.Engl.J Med., 1987. 316(15): p. 912-918.
1022. Perry, M.C., 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(7): p. 2466-2467.
1023. Lebeau, B., 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(8): p. 1480-1487.
1024. Ettinger, D.S., 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(22): p. 4991-4998.
1025. Bremnes, R.M., 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(15): p. 3532-3538.
1026. Edelman, M.J., 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(1): p. 127-132.
1027. Glisson, B., 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(16): p. 2990-2995.
1028. Hanna, N., 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(3): p. 293-297.
1029. Bunn, P.A., Jr., 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(5): p. 655-662.
1030. Kies, M.S., 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(4): p. 592-600.
1031. Lung Cancer Working, P., *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): p. 1-10.
1032. Osterlind, K., 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(1): p. 7-17.
1033. Perez, C.A., 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(11): p. 1200-1208.
1034. Souhami, R.L., 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(6431): p. 1643-1646.
1035. Pignon, J.P., et al., *A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer*. *N.Engl J Med.*, 1992. 327(23): p. 1618-1624.
1036. Warde, P. and D. Payne, *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(6): p. 890-895.
1037. McCracken, J.D., et al., *Concurrent chemotherapy/radiotherapy for limited small-cell lung carcinoma: a Southwest Oncology Group Study*. *J Clin Oncol*, 1990. 8(5): p. 892-898.
1038. Thomas, C.R., Jr., 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(2-3): p. 213-219.
1039. Takada, 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(14): p. 3054-3060.
1040. Coy, P., 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(2): p. 219-226.
1041. Choi, N.C., 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(11): p. 3528-3536.
1042. Bogart, J.A., 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(2): p. 460-468.
1043. Komaki, R., 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(2): p. 342-350.
1044. Murray, N., 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(2): p. 336-344.
1045. Spiro, S.G., 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(24): p. 3823-3830.
1046. Jeremic, B., 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(3): p. 893-900.
1047. Skarlos, D.V., 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(9): p. 1231-1238.
1048. Work, E., 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(9): p. 3030-3037.
1049. Fried, D.B., 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(23): p. 4837-4845.
1050. Huncharek, M. and R. McGarry, *A meta-analysis of the timing of chest irradiation in the combined modality treatment of limited-stage small cell lung cancer*. *Oncologist.*, 2004. 9(6): p. 665-672.
1051. Pijls-Johannesma, M.C., et al., *Early versus late chest radiotherapy for limited stage small cell lung cancer*. *Cochrane.Database.Syst.Rev.*, 2005(1): p. CD004700.

1052. De Ruyscher, D., 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**(7): p. 1057-1063.
1053. Turrisi, A.T., III, 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**(4): p. 265-271.
1054. Bonner, J.A., 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**(9): p. 2681-2691.
1055. Schild, S.E., 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**(4): p. 943-951.
1056. Arriagada, R., et al., *Patterns of failure after prophylactic cranial irradiation in small-cell lung cancer: analysis of 505 randomized patients.* Ann.Oncol., 2002. **13**(5): p. 748-754.
1057. Auperin, A., 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**(7): p. 476-484.
1058. Meert, A.P., et al., *Prophylactic cranial irradiation in small cell lung cancer: a systematic review of the literature with meta-analysis.* BMC.Cancer, 2001. **1**: p. 5.
1059. Le Pechoux, C., 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**(5): p. 467-474.
1060. Eberhardt, W., 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**(7): p. 1206-1212.
1061. Klasa, R.J., N. Murray, and A.J. Coldman, *Dose-intensity meta-analysis of chemotherapy regimens in small-cell carcinoma of the lung.* J Clin Oncol, 1991. **9**(3): p. 499-508.
1062. Souhami, L., 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**(1806): p. 77-80.
1063. Crawford, J., 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**(3): p. 164-170.
1064. Trillet-Lenoir, V., et al., *Recombinant granulocyte colony stimulating factor reduces the infectious complications of cytotoxic chemotherapy.* Eur.J.Cancer, 1993. **29A**(3): p. 319-324.
1065. Bunn, P.A., Jr., 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**(7): p. 1632-1641.
1066. Steward, W.P., 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**(2): p. 642-650.
1067. Thatcher, N., 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**(2): p. 395-404.
1068. Ardizzoni, A., 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**(19): p. 3947-3955.
1069. Tjan-Heijnen, V.C., 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**(10): p. 1359-1368.
1070. Tjan-Heijnen, V.C., 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**(2): p. 248-257.
1071. Woll, P.J., 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**(3): p. 712-719.
1072. Lorigan, P., 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**(9): p. 666-674.

1073. Arriagada, R., et al., *Initial chemotherapeutic doses and survival in patients with limited small-cell lung cancer*. N.Engl.J.Med., 1993. **329**(25): p. 1848-1852.
1074. Le Chevalier, T., 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**: p. abs. 1172.
1075. Humblet, Y., 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**(12): p. 1864-1873.
1076. Elias, A., et al., *Dose-intensive therapy for limited-stage small-cell lung cancer: long-term outcome*. J.Clin.Oncol., 1999. **17**(4): p. 1175.
1077. Fetscher, S., et al., *Dose-intense therapy with etoposide, ifosfamide, cisplatin, and epirubicin (VIP-E) in 107 consecutive patients with limited- and extensive-stage non-small-cell lung cancer*. Ann Oncol, 1997. **8**(1): p. 57-64.
1078. Brugger, W., et al., *Multimodality treatment including early high-dose chemotherapy with peripheral blood stem cell transplantation in limited-disease small cell lung cancer*. Semin Oncol, 1998. **25**(1 Suppl 2): p. 42-8.
1079. Kiura, K., 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: p. abs. 2540.
1080. Leyvraz, S., 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**(11): p. 3531-3539.
1081. Leyvraz, S., 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**(8): p. 533-541.
1082. Agra, Y., et al., *Chemotherapy versus best supportive care for extensive small cell lung cancer*. Cochrane.Database.Syst.Rev., 2003(4): p. CD001990.
1083. Roth, B.J., 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**(2): p. 282-291.
1084. Postmus, P.E., 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**(1): p. 96-100.
1085. Urban, T., 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**(11): p. 2238-2245.
1086. Veronesi, A., et al., *Cisplatin and etoposide versus cyclophosphamide, epirubicin and vincristine in small cell lung cancer: a randomised study*. Eur.J.Cancer, 1994. **30A**(10): p. 1474-1478.
1087. Niell, H.B., 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**(16): p. 3752-3759.
1088. Reck, M., 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**(15): p. 1118-1127.
1089. Baka, S., et 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: p. abs. 7059.
1090. Noda, K., et al., *Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer*. N.Engl.J.Med., 2002. **346**(2): p. 85-91.
1091. Hanna, N., 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**(13): p. 2038-2043.
1092. Natale, R.B., 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: p. abs. 7512.
1093. Eckardt, J.R., 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**(13): p. 2044-2051.

1094. Heigener, D.F., 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 randomised phase III trial.* ASCO, 2008: p. abs. 7513.
1095. Steele, J.P., *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**(3 Suppl 10): p. 15-18.
1096. de Marinis, F., 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**(4): p. 772-779.
1097. James, L.E., 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: p. abs. 1170.
1098. Hirsch, F.R., 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**(4): p. 585-591.
1099. Hong, W.K., 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**(4): p. 450-456.
1100. Jackson, D.V., Jr., et al., *Improvement of long-term survival in extensive small-cell lung cancer.* J Clin Oncol, 1988. **6**(7): p. 1161-1169.
1101. Loehrer, P.J., Sr., 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**(10): p. 2594-2599.
1102. Pujol, J.L., 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**(4): p. 300-308.
1103. Johnson, D.H., 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**(11): p. 1731-1738.
1104. Ihde, D.C., 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**(10): p. 2022-2034.
1105. Pujol, J.L., 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**(5): p. 2082-2089.
1106. Fetscher, S., et al., *Standard- and high-dose etoposide, ifosfamide, carboplatin, and epirubicin in 107 patients with non-small-cell lung cancer: a mature follow-up report.* Ann Oncol, 1999. **10**(5): p. 605-7.
1107. Sculier, J.P., 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**(10): p. 1858-1865.
1108. Murray, N., et al., *Intensive weekly chemotherapy for the treatment of extensive-stage small-cell lung cancer.* J Clin Oncol, 1991. **9**(9): p. 1632-8.
1109. Murray, N., 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**(8): p. 2300-2308.
1110. Furuse, K., 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**(6): p. 2126-2132.
1111. Sculier, J.P., et al., *A three-arm phase III randomised 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**(10): p. 1444-1451.
1112. Miller, A.A., 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**(8): p. 1871-1879.
1113. Girling, D.J., *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.* Lancet, 1996. **348**(9027): p. 563-6.

1114. Souhami, R.L., et al., *Five-day oral etoposide treatment for advanced small-cell lung cancer: randomized comparison with intravenous chemotherapy*. J Natl Cancer Inst, 1997. **89**(8): p. 577-80.
1115. White, S.C., 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**(2): p. 201-206.
1116. Gatzemeier, U., 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**(3 Suppl 6): p. 31-35.
1117. Wolf, M., 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)(abs 349): p. 92.
1118. Lung Cancer Working, P., *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**(3): p. 406-413.
1119. Sculier, J.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**(2): p. 128-133.
1120. Jeremic, B., 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**(7): p. 2092-2099.
1121. Kristensen, C.A., P.E. Kristjansen, and H.H. Hansen, *Systemic chemotherapy of brain metastases from small-cell lung cancer: a review*. J.Clin.Oncol., 1992. **10**(9): p. 1498-1502.
1122. Seute, T., et al., *Response of asymptomatic brain metastases from small-cell lung cancer to systemic first-line chemotherapy*. J.Clin.Oncol., 2006. **24**(13): p. 2079-2083.
1123. Postmus, P.E., 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**(19): p. 3400-3408.
1124. Slotman, B., et al., *Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer*. N.Engl.J.Med., 2007. **357**(7): p. 664-672.
1125. Slotman, B.J., 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**(1): p. 78-84.
1126. Neubauer, M., 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**(10): p. 1872-1877.
1127. Ardizzoni, A., 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**(3): p. 569-575.
1128. Okamoto, 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*. Proc.ASCO, 2005: p. abs. 7003.
1129. Schild, S.E., et al., *Results of combined-modality therapy for limited-stage small cell lung carcinoma in the elderly*. Cancer, 2005. **103**(11): p. 2349-2354.
1130. Cullen, M., et al., *Maintenance chemotherapy for anaplastic small cell carcinoma of the bronchus: a randomised, controlled trial*. Cancer Chemother.Pharmacol., 1986. **17**(2): p. 157-160.
1131. Lebeau, B., 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**(3): p. 286-290.
1132. Giaccone, G., 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**(7): p. 1230-1240.
1133. Sculier, J.P., 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**(8): p. 2337-2344.
1134. Bleehen, N.M., et al., *Controlled trial of twelve versus six courses of chemotherapy in the treatment of small-cell lung cancer*. Br J Cancer, 1989. **59**: p. 584-590.

1135. Schiller, J.H., 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**(8): p. 2114-2122.
1136. Bozcuk, H., 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**(12): p. 2650-2657.
1137. Mattson, K., et al., *Natural interferon alfa as maintenance therapy for small cell lung cancer*. Eur J Cancer, 1992. **28A**(8-9): p. 1387-1391.
1138. Ruotsalainen, T.M., et al., *Concomitant chemotherapy and IFN-alpha for small cell lung cancer: a randomized multicenter phase III study*. J Interferon Cytokine Res, 1999. **19**(3): p. 253-9.
1139. van Zandwijk, N., et al., *Role of recombinant interferon-gamma maintenance in responding patients with small cell lung cancer. A randomised 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**(11): p. 1759-1766.
1140. Maurer, L.H., 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**(11): p. 3378-3387.
1141. Chahinian, A.P., 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**(8): p. 993-1002.
1142. Altinbas, M., 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**(8): p. 1266-1271.
1143. Lebeau, B., 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**(5): p. 1741-1745.
1144. McCracken, J.D., et al., *Combination chemotherapy, radiotherapy, and BCG immunotherapy in limited small-cell carcinoma of the lung: a Southwest Oncology Group Study*. Cancer, 1982. **49**(11): p. 2252-2258.
1145. Jackson, D.V., Jr., 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**(1): p. 48-52.
1146. Maurer, L.H., 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**(7): p. 969-976.
1147. Shepherd, F.A., 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**(22): p. 4434-4439.
1148. Giaccone, G., 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**(28): p. 6854-6864.
1149. Pujol, J.L., 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**: p. 3945-3951.
1150. Lee, S.M., 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**(8): p. S306-S307.
1151. Ardizzoni, A., 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**(5): p. 2090-2096.
1152. Kakolyris, S., 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**(2): p. 193-197.
1153. Masuda, N., et al., *Combination of irinotecan and etoposide for treatment of refractory or relapsed small-cell lung cancer*. J Clin.Oncol, 1998. **16**(10): p. 3329-3334.

1154. O'Brien, M.E., 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**(34): p. 5441-7.
1155. Groen, H.J., 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**(3): p. 927-932.
1156. Kosmas, C., 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**(1): p. 119-126.
1157. Naka, N., et al., *Phase II study of weekly irinotecan and carboplatin for refractory or relapsed small-cell lung cancer*. Lung Cancer, 2002. **37**(3): p. 319-323.
1158. von Pawel, J., et al., *Topotecan versus cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer*. J.Clin.Oncol., 1999. **17**(2): p. 658-667.
1159. von Pawel, J., et al., *Phase ii comparator study of oral versus intravenous topotecan in patients with chemosensitive small-cell lung cancer*. J.Clin.Oncol., 2001. **19**(6): p. 1743-1749.
1160. Eckardt, J.R., 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**(15): p. 2086-2092.
1161. Evans, W.K., et al., *Etoposide (VP-16) and cisplatin: an effective treatment for relapse in small-cell lung cancer*. J.Clin.Oncol., 1985. **3**(1): p. 65-71.
1162. Sundstrom, 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**(2): p. 251-261.
1163. Goto, K., et al., *Multi-institutional phase II trial of irinotecan, cisplatin, and etoposide for sensitive relapsed small-cell lung cancer*. Br.J.Cancer, 2004. **91**(4): p. 659-665.
1164. Inoue, A., 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**(33): p. 5401-5406.
1165. Giaccone, G., et al., *Reinduction chemotherapy in small cell lung cancer*. Eur.J.Cancer Clin.Oncol., 1987. **23**(11): p. 1697-1699.
1166. McClay, E.F., 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**(1): p. 81-90.
1167. Rowland, K.M., 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**(1): p. 135-141.
1168. Wood, L., 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**(4): p. 627-631.
1169. 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**(4): p. 813-818.
1170. Johnson, B.E., et al., *Phase II study of imatinib in patients with small cell lung cancer*. Clin.Cancer Res., 2003. **9**(16 Pt 1): p. 5880-5887.
1171. Krug, L.M., et al., *Imatinib mesylate lacks activity in small cell lung carcinoma expressing c-kit protein: a phase II clinical trial*. Cancer, 2005. **103**(10): p. 2128-2131.
1172. Dy, G.K., 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**(11): p. 1811-1816.
1173. Thompson, D.S., J.D. Hainsworth, and D.R. Spiegel, *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: p. abs. 7049.
1174. Arnold, A.M., 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: p. abs. 7522.
1175. Sandler, 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: p. abs. 7564.
1176. Ready, N., 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: p. abs. 7563.
1177. Rudin, C.M., 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**(6): p. 1110-1117.

1178. Rudin, C.M., 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**(6): p. 870-876.
1179. Heymach, J.V., et al., *Phase II study of the farnesyl transferase inhibitor R115777 in patients with sensitive relapse small-cell lung cancer*. Ann.Oncol., 2004. **15**(8): p. 1187-1193.
1180. Diacon, A.H., 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**(4 Pt 1): p. 1445-1449.
1181. Dresler, C.M., et al., *Phase III intergroup study of talc poudrage vs talc slurry sclerosis for malignant pleural effusion*. Chest, 2005. **127**(3): p. 909-915.
1182. Shaw, P. and R. Agarwal, *Pleurodesis for malignant pleural effusion*. Cochrane-database-of-systematic-reviews, 2004. **(1)**(CD002916).
1183. Shaw, P. and R. Agarwal, *Pleurodesis for malignant pleural effusion*. Cochrane-database-of-systematic-reviews, 2009. **(1)**(CD002916).
1184. Yim, A.P., et al., *Thoracoscopic talc insufflation versus talc slurry for symptomatic malignant pleural effusion*. Ann.Thorac.Surg., 1996. **62**(6): p. 1655-1658.
1185. Maskel, N.A., et al., *Randomized trials describing lung inflammation after pleurodesis with talc of varying particle size*. Am J Respir Crit Care Med, 2004. **170**: p. 377-382.
1186. Janssen, J.P., et al., *Safety of pleurodesis with talc poudrage in malignant pleural effusion: a prospective cohort study*. Lancet, 2007. **369**: p. 1535-1539.
1187. Cardillo, G., et al., *Long-term follow-up of video-assisted talc pleurodesis in malignant recurrent pleural effusions*. Eur.J.Cardiothorac.Surg., 2002. **21**(2): p. 302-305.
1188. de, C., Jr., et al., *Thoracoscopy talc poudrage : a 15-year experience*. Chest, 2001. **119**(3): p. 801-806.
1189. Kolschmann, S., A. Ballin, and A. Gillissen, *Clinical efficacy and safety of thoracoscopic talc pleurodesis in malignant pleural effusions*. Chest, 2005. **128**(3): p. 1431-1435.
1190. Tan, C., et al., *The evidence on the effectiveness of management for malignant pleural effusion: a systematic review*. Eur.J.Cardiothorac.Surg., 2006. **29**(5): p. 829-838.
1191. Viallat, J.R., et al., *Thoracoscopic talc poudrage pleurodesis for malignant effusions. A review of 360 cases*. Chest, 1996. **110**(6): p. 1387-1393.
1192. Sorensen, P.G., T.L. Svendsen, and B. Enk, *Treatment of malignant pleural effusion with drainage, with and without instillation of talc*. Eur.J.Respir.Dis., 1984. **65**(2): p. 131-135.
1193. Ukale, V., et al., *Pleurodesis in recurrent pleural effusions: a randomized comparison of a classical and a currently popular drug*. Lung Cancer, 2004. **43**(3): p. 323-328.
1194. Walker-Renard, P.B., L.M. Vaughan, and S.A. Sahn, *Chemical pleurodesis for malignant pleural effusions*. Ann.Intern.Med., 1994. **120**(1): p. 56-64.
1195. Mager, H.J., et al., *Distribution of talc suspension during treatment of malignant pleural effusion with talc pleurodesis*. Lung Cancer, 2002. **36**(1): p. 77-81.
1196. Genc, O., et al., *The long-term morbidity of pleuroperitoneal shunts in the management of recurrent malignant effusions*. Eur.J.Cardiothorac.Surg., 2000. **18**(2): p. 143-146.
1197. Musani, A.I., et al., *Outpatient management of malignant pleural effusions with small-bore, tunneled pleural catheters*. Respiration, 2004. **71**(6): p. 559-566.
1198. Ohm, C., et al., *Use of an indwelling pleural catheter compared with thorascopic talc pleurodesis in the management of malignant pleural effusions*. Am.Surg., 2003. **69**(3): p. 198-202.
1199. Herth, F., A. Ernst, and H.D. Becker, *Long-term outcome and lung cancer incidence in patients with hemoptysis of unknown origin*. Chest, 2001. **120**: p. 1592-1594.
1200. Fidan, A., et al., *Hemoptysis: a retrospective analysis of 108 cases*. Respir Med, 2002. **96**: p. 677-680.
1201. Hirshberg, B., et al., *Hemoptysis: etiology, evaluation, and outcome in a tertiary referral hospital*. Chest, 1997. **112**: p. 440-444.
1202. Conlan, A.A., et al., *Massive hemoptysis. Review of 123 cases*. J Thorac Cardiovasc Surg, 1983. **85**: p. 120-124.
1203. Tsoumakidou, M., et al., *A prospective analysis of 184 hemoptysis cases - diagnostic impact of chest x-ray, computed tomography, bronchoscopy*. Respiration, 2006. **73**: p. 808-814.
1204. Freitag, L., et al., *Three years experience with a new balloon catheter for the management of haemoptysis*. Eur Respir J, 1994. **7**: p. 2033-2037.
1205. Kato, A., et al., *Bronchial artery embolization for hemoptysis due to benign diseases: immediate and long-term results*. Cardiovasc.Intervent.Radiol., 2000. **23**: p. 351-357.
1206. Mal, H., et al., *Immediate and long-term results of bronchial artery embolization for life-threatening hemoptysis*. Chest, 1999. **115**: p. 996-1001.
1207. Schmidt, B., et al., *[Bronchial artery embolisation using platinum coils in 52 patients with severe pulmonary hemorrhage]*. Dtsch Med Wochenschr, 2005. **130**(9): p. 440-3.

1208. Swanson, K.L., et al., *Bronchial artery embolization: experience with 54 patients*. Chest, 2002. **121**: p. 789-795.
1209. Witt, C., et al., *Value of bronchial artery embolisation with platinum coils in tumorous pulmonary bleeding*. Eur J Cancer, 2000. **36**: p. 1949-1954.
1210. Yoon, W., et al., *Bronchial and nonbronchial systemic artery embolization for life-threatening hemoptysis: a comprehensive review*. Radiographics, 2002. **22**: p. 1395-1409.
1211. Hetzel.M.R, et al., *Laser therapy in 100 tracheobronchial tumours*. Thorax, 1985. **40**: p. 341-345.
1212. Morice, R.C., et al., *Endobronchial argon plasma coagulation for treatment of hemoptysis and neoplastic airway obstruction*. Chest, 2001. **119**: p. 781-787.
1213. Ahmann, F.R., *A reassessment of the clinical implications of the superior vena caval syndrome*. J Clin.Oncol., 1984. **2**(8): p. 961-969.
1214. Varricchio, C., *Clinical management of superior vena cava syndrome*. Heart Lung, 1985. **14**(4): p. 411-416.
1215. Garcia, M.R., et al., *Use of self-expanding vascular endoprostheses in superior vena cava syndrome*. Eur J Cardiothorac.Surg, 2003. **24**(2): p. 208-211.
1216. Hennequin, L.M., et al., *Superior vena cava stent placement: results with the Wallstent endoprosthesis*. Radiology, 1995. **196**(2): p. 353-361.
1217. Stock, K.W., et al., *Treatment of malignant obstruction of the superior vena cava with the self-expanding Wallstent*. Thorax, 1995. **50**(11): p. 1151-1156.
1218. Wilhelm, K., et al., *Stentimplantation zur palliativen Therapie der oberen Einflußstauung bei Bronchialkarzinomen*. Dtsch.Med Wochenschr., 1995. **120**(42): p. 1419-1425.
1219. Rowell, N.P. and F.V. Gleeson, *Steroids, radiotherapy, chemotherapy and stents for superior vena caval obstruction in carcinoma of the bronchus*. Cochrane.Database.Syst.Rev., 2001(4): p. CD001316.
1220. Ostler, P.J., et al., *Superior vena cava obstruction: a modern management strategy*. Clin.Oncol.(R.Coll.Radiol.), 1997. **9**(2): p. 83-89.
1221. Mason, B.A., *Axillary-subclavian vein occlusion in patients with lung neoplasms*. Cancer, 1981. **48**(8): p. 1886-1889.
1222. Bolliger, C.T., et al., *Therapeutic bronchoscopy with immediate effect: laser, electrocautery, argon plasma coagulation and stents*. Eur Respir J, 2006. **27**(6): p. 1258-1271.
1223. Carlin, B.W., J.H. Harrell, and K.M. Moser, *The treatment of endobronchial stenosis using balloon catheter dilatation*. Chest, 1988. **93**(6): p. 1148-1151.
1224. Mathisen, D.J. and H.C. Grillo, *Endoscopic relief of malignant airway obstruction*. Ann.Thorac Surg, 1989. **48**(4): p. 469-473.
1225. Hautmann, H., et al., *Fiberoptic bronchoscopic balloon dilatation in malignant tracheobronchial disease: indications and results*. Chest, 2001. **120**(1): p. 43-49.
1226. Dumon, J.F., et al., *Principles for safety in application of neodymium-YAG laser in bronchology*. Chest, 1984. **86**(2): p. 163-168.
1227. Cavaliere, S., et al., *Endoscopic treatment of malignant airway obstructions in 2,008 patients*. Chest, 1996. **110**(6): p. 1536-1542.
1228. Macha, H.N., K.O. Becker, and H.P. Kemmer, *Pattern of failure and survival in endobronchial laser resection. A matched pair study*. Chest, 1994. **105**(6): p. 1668-1672.
1229. Fujisawa, T., et al., *Endoscopic Nd:YAG laser surgery on malignant and benign lesions of the trachea and carina*. Jpn.J.Surg., 1990. **20**(6): p. 650-659.
1230. George, P.J., et al., *Changes in regional ventilation and perfusion of the lung after endoscopic laser treatment*. Thorax, 1990. **45**(4): p. 248-253.
1231. Casey, K.R., et al., *Intratracheal fire ignited by the Nd-YAG laser during treatment of tracheal stenosis*. Chest, 1983. **84**(3): p. 295-296.
1232. Vanderschueren, R.G. and C.J. Westermann, *Complications of endobronchial neodymium-Yag (Nd:Yag) laser application*. Lung, 1990. **168 Suppl**: p. 1089-1094.
1233. Freitag, L., et al., *Laser smoke effect on the bronchial system*. Lasers Surg Med, 1987. **7**(3): p. 283-288.
1234. Chan, A.L., et al., *Nd:YAG laser bronchoscopy. Rigid or fiberoptic mode?* Chest, 1990. **98**(2): p. 271-275.
1235. Desai, S.J., et al., *Survival experience following Nd:YAG laser photoresection for primary bronchogenic carcinoma*. Chest, 1988. **94**(5): p. 939-944.
1236. Hetzel, M.R. and S.G. Smith, *Endoscopic palliation of tracheobronchial malignancies*. Thorax, 1991. **46**(5): p. 325-333.
1237. Personne, C., 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**(5): p. 710-715.

1238. Ross, D.J., Z. Mohsenifar, and S.K. Koerner, *Survival characteristics after neodymium: YAG laser photoresection in advanced stage lung cancer*. Chest, 1990. **98**(3): p. 581-585.
1239. Gerasin, V.A. and B.B. Shafirovsky, *Endobronchial electrocautery*. Chest, 1988. **93**(2): p. 270-274.
1240. Sutedja, T.G., et al., *Endobronchial electrocautery is an excellent alternative for Nd: YAG laser to treat airway tumors*. J Bronchol, 1997. **4**: p. 101-105.
1241. Reichle, G., et al., *[Argon plasma coagulation in bronchology: a new method--alternative or complementary?]*. Pneumologie, 2000. **54**(11): p. 508-516.
1242. Mahmood, K., et al., *Therapeutic bronchoscopy improves spirometry, quality of life, and survival in central airway obstruction*. Respiration, 2015. **89**(5): p. 404-13.
1243. Oviatt, P.L., et al., *Exercise capacity, lung function, and quality of life after interventional bronchoscopy*. J Thorac Oncol, 2011. **6**(1): p. 38-42.
1244. Neumann, K., et al., *Changes in quality of life, dyspnea scores, and lung function in lung cancer patients with airway obstruction after a therapeutic bronchoscopy*. J Bronchology Interv Pulmonol, 2013. **20**(2): p. 134-9.
1245. Amjadi, K., et al., *Impact of interventional bronchoscopy on quality of life in malignant airway obstruction*. Respiration, 2008. **76**(4): p. 421-8.
1246. Ost, D.E., et al., *Therapeutic bronchoscopy for malignant central airway obstruction: success rates and impact on dyspnea and quality of life*. Chest, 2015. **147**(5): p. 1282-98.
1247. Boxem, T., et al., *Nd-YAG laser vs bronchoscopic electrocautery for palliation of symptomatic airway obstruction: a cost-effectiveness study*. Chest, 1999. **116**(4): p. 1108-1112.
1248. Vonk-Noordegraaf, A., P.E. Postmus, and T.G. Sutedja, *Bronchoscopic treatment of patients with intraluminal microinvasive radiographically occult lung cancer not eligible for surgical resection: a follow-up study*. Lung Cancer, 2003. **39**(1): p. 49-53.
1249. Reddy, C., et al., *Gas embolism following bronchoscopic argon plasma coagulation: a case series*. Chest, 2008. **134**(5): p. 1066-1069.
1250. Mathur, P.N., et al., *Fiberoptic bronchoscopic cryotherapy in the management of tracheobronchial obstruction*. Chest, 1996. **110**(3): p. 718-723.
1251. Vergnon, J.M., R.M. Huber, and K. Moghissi, *Place of cryotherapy, brachytherapy and photodynamic therapy in therapeutic bronchoscopy of lung cancers*. Eur Respir J, 2006. **28**(1): p. 200-218.
1252. Marasso, A., et al., *Cryosurgery in bronchoscopic treatment of tracheobronchial stenosis. Indications, limits, personal experience*. Chest, 1993. **103**(2): p. 472-474.
1253. Maiwand, M.O., *The role of cryosurgery in palliation of tracheo-bronchial carcinoma*. Eur J Cardiothorac.Surg, 1999. **15**(6): p. 764-768.
1254. Marasso, A., et al., *Radiofrequency resection of bronchial tumours in combination with cryotherapy: evaluation of a new technique*. Thorax, 1998. **53**(2): p. 106-109.
1255. Vergnon, J.M., et al., *Initial combined cryotherapy and irradiation for unresectable non-small cell lung cancer. Preliminary results*. Chest, 1992. **102**(5): p. 1436-1440.
1256. Homasson, J.P., et al., *Tumor fixation of bleomycin labeled with 57 cobalt before and after cryotherapy of bronchial carcinoma*. Cryobiology, 1992. **29**(5): p. 543-548.
1257. Deygas, N., et al., *Cryotherapy in early superficial bronchogenic carcinoma*. Chest, 2001. **120**(1): p. 26-31.
1258. Maziak, D.E., et al., *Photodynamic therapy in nonsmall cell lung cancer: a systematic review*. Ann.Thorac.Surg., 2004. **77**(4): p. 1484-1491.
1259. Lam, S., et al., *Laser treatment of obstructive endobronchial tumors: factors which determine response*. Lasers Surg Med, 1987. **7**(1): p. 29-35.
1260. Moghissi, K. and K. Dixon, *Is bronchoscopic photodynamic therapy a therapeutic option in lung cancer?* Eur Respir J, 2003. **22**(3): p. 535-541.
1261. Furukawa, K., et al., *Locally recurrent central-type early stage lung cancer < 1.0 cm in diameter after complete remission by photodynamic therapy*. Chest, 2005. **128**(5): p. 3269-3275.
1262. Miyazu, Y., 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**(6): p. 832-837.
1263. az-Jimenez, J.P., et al., *Efficacy and safety of photodynamic therapy versus Nd-YAG laser resection in NSCLC with airway obstruction*. Eur.Respir.J., 1999. **14**(4): p. 800-805.
1264. Furuse, K., 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**(10): p. 1852-1857.
1265. Kato, H., *Photodynamic therapy for lung cancer--a review of 19 years' experience*. J Photochem.Photobiol.B, 1998. **42**(2): p. 96-99.

1266. Freitag, L., et al., *Sequential photodynamic therapy (PDT) and high dose brachytherapy for endobronchial tumour control in patients with limited bronchogenic carcinoma*. Thorax, 2004. **59**(9): p. 790-793.
1267. Kato, H., et al., *Preoperative laser photodynamic therapy in combination with operation in lung cancer*. J Thorac Cardiovasc Surg, 1985. **90**(3): p. 420-429.
1268. Freitag, L., et al., *Erfahrung mit laserinduzierter Fluoreszenz und photodynamischer Therapie im multimodalen Konzept bei operiertem, rezidivierendem Bronchialkarzinom*. Pneumologie, 1996. **50**(10): p. 693-699.
1269. Mortman, K.D. and K.M. Frankel, *Pulmonary resection after successful downstaging with photodynamic therapy*. Ann.Thorac.Surg., 2006. **82**(2): p. 722-724.
1270. Allison, R., 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**(6): p. 368-373.
1271. Bolliger, C.T., et al., *Silicone stents in the management of inoperable tracheobronchial stenoses. Indications and limitations*. Chest, 1993. **104**(6): p. 1653-1659.
1272. Bolliger, C.T., et al., *Use of studded Polyflex stents in patients with neoplastic obstructions of the central airways*. Respiration, 2004. **71**(1): p. 83-87.
1273. Davis, N., et al., *Airway management of patients with tracheobronchial stents*. Br.J.Anaesth., 2006. **96**(1): p. 132-135.
1274. Dumon, J.F., *A dedicated tracheobronchial stent*. Chest, 1990. **97**(2): p. 328-332.
1275. Hauck, R.W., et al., *Implantation of Accuflex and Strecker stents in malignant bronchial stenoses by flexible bronchoscopy*. Chest, 1997. **112**(1): p. 134-144.
1276. Miyazawa, T., et al., *Implantation of ultraflex nitinol stents in malignant tracheobronchial stenoses*. Chest, 2000. **118**(4): p. 959-965.
1277. Miyazawa, T., et al., *Stenting at the flow-limiting segment in tracheobronchial stenosis due to lung cancer*. Am.J.Respir.Crit Care Med., 2004. **169**(10): p. 1096-1102.
1278. Mohnke, M., L. Freitag, and D. Greschuchna, *Endobronchiale Prothesen; ein Erfahrungsbericht*. Pneumologie, 1992. **46**(4): p. 148-152.
1279. Nakajima, Y., et al., *Efficacy and complications of the Gianturco-Z tracheobronchial stent for malignant airway stenosis*. Cardiovasc.Intervent.Radiol., 1999. **22**(4): p. 287-292.
1280. Nam, D.H., et al., *Malignant esophageal-tracheobronchial strictures: parallel placement of covered retrievable expandable nitinol stents*. Acta Radiol., 2006. **47**(1): p. 3-9.
1281. Nomori, H., H. Horio, and K. Suemasu, *Bougienage and balloon dilation using a conventional tracheal tube for tracheobronchial stenosis before stent placement*. Surg.Endosc., 2000. **14**(6): p. 587-591.
1282. Nomori, H., et al., *Double stenting for esophageal and tracheobronchial stenoses*. Ann.Thorac.Surg., 2000. **70**(6): p. 1803-1807.
1283. Rieger, J., et al., *[Interdisciplinary interventional therapy for tracheobronchial stenosis with modern metal net stents]*. Rofo, 2002. **174**(8): p. 1009-1014.
1284. Sawada, S., et al., *Malignant tracheobronchial obstructive lesions: treatment with Gianturco expandable metallic stents*. Radiology, 1993. **188**(1): p. 205-208.
1285. Schmitz, E., et al., *[Metal endoprotheses for endoscopic therapy in malignant bronchial tumors]*. Dtsch.Med.Wochenschr., 1992. **117**(44): p. 1663-1668.
1286. Shin, J.H., et al., *Malignant tracheobronchial strictures: palliation with covered retrievable expandable nitinol stent*. J.Vasc.Interv.Radiol., 2003. **14**(12): p. 1525-1534.
1287. Shin, J.H., et al., *Esophagorespiratory fistula: long-term results of palliative treatment with covered expandable metallic stents in 61 patients*. Radiology, 2004. **232**(1): p. 252-259.
1288. Shiraishi, T., et al., *Stenting for airway obstruction in the carinal region*. Ann.Thorac.Surg., 1998. **66**(6): p. 1925-1929.
1289. Stockton, P.A., et al., *Bronchoscopic insertion of Gianturco stents for the palliation of malignant lung disease: 10 year experience*. Lung Cancer, 2003. **42**(1): p. 113-117.
1290. Urschel, J.D., *Delayed massive hemoptysis after expandable bronchial stent placement*. J.Laparoendosc.Adv.Surg.Tech.A, 1999. **9**(2): p. 155-158.
1291. Vonk-Noordegraaf, A., P.E. Postmus, and T.G. Sutedja, *Tracheobronchial stenting in the terminal care of cancer patients with central airways obstruction*. Chest, 2001. **120**(6): p. 1811-1814.
1292. Wassermann, K., 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**(4): p. 859-866.
1293. Wassermann, K., 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**(4): p. 527-534.

1294. Wassermann, K., 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**(2): p. 149-154.
1295. Wilhelm, K., et al., *[Stent implantation as a palliative therapeutic measure in stenosing tumors of central airways]*. *Rofo*, 1996. **164**(6): p. 496-501.
1296. Wilson, G.E., M.J. Walshaw, and C.R. Hind, *Treatment of large airway obstruction in lung cancer using expandable metal stents inserted under direct vision via the fiberoptic bronchoscope*. *Thorax*, 1996. **51**(3): p. 248-252.
1297. Witt, C., et al., *Temporary tracheobronchial stenting in malignant stenoses*. *Eur.J.Cancer*, 1997. **33**(2): p. 204-208.
1298. Xu, X., et al., *Study on the treatment of tracheobronchial stenosis using expandable metallic stents*. *J.Nippon Med.Sch*, 2001. **68**(4): p. 318-327.
1299. Yamamoto, R., et al., *Double stent for malignant combined esophago-airway lesions*. *Jpn.J.Thorac.Cardiovasc.Surg.*, 2002. **50**(1): p. 1-5.
1300. Chella, 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**(3): p. 169-75.
1301. Stout, R., 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**(3): p. 323-7.
1302. Langendijk, H., 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**(3): p. 257-268.
1303. Huber, R.M., 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**(3): p. 533-540.
1304. Ung, Yc, 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**: p. 189-202.
1305. Macha, H.N., et al., *šberleben und Todesursachen nach palliativer endobronchialer Brachytherapie mit Iridium 192-High-dose bei rezidivierendem Bronchialkarzinom*. *Pneumologie*, 2005. **59**: p. 12-17.
1306. Nag, S., 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**(5): p. 1241-1244.
1307. Horneber M., B.M., Kaiser G., et al, *Unkonventionelle Verfahren - Chancen für die Arzt-Patient-Beziehung*, in *Der Onkologe*. 2003. p. 1335-1342.
1308. Cassileth, B.R., *Alternative and Complementary Cancer Treatments*. *Oncologist.*, 1996. **1**(3): p. 173-179.
1309. Vickers, A.J., J. Kuo, and B.R. Cassileth, *Unconventional anticancer agents: a systematic review of clinical trials*. *J.Clin.Oncol.*, 2006. **24**(1): p. 136-140.
1310. Verhoef, M.J., 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**(4): p. 274-286.
1311. Weiger, W.A., et al., *Advising patients who seek complementary and alternative medical therapies for cancer*. *Ann.Intern.Med.*, 2002. **137**(11): p. 889-903.
1312. Horneber, M.A., et al., *Mistletoe therapy in oncology*. *Cochrane Database Syst.Rev.*, 2008(2): p. CD003297.
1313. Cohen, L., et al., *Discussing complementary therapies in an oncology setting*. *J.Soc.Integr.Oncol.*, 2007. **5**(1): p. 18-24.
1314. Adler, S.R. and J.R. Fosket, *Disclosing complementary and alternative medicine use in the medical encounter: a qualitative study in women with breast cancer*. *J.Fam.Pract.*, 1999. **48**(6): p. 453-458.
1315. Montbriand, M.J., *Abandoning biomedicine for alternate therapies: oncology patients' stories*. *Cancer Nurs.*, 1998. **21**(1): p. 36-45.
1316. Tasaki, K., et al., *Communication between physicians and cancer patients about complementary and alternative medicine: exploring patients' perspectives*. *Psychooncology.*, 2002. **11**(3): p. 212-220.
1317. Dennert, G. and M. Horneber, *Selenium for alleviating the side effects of chemotherapy, radiotherapy and surgery in cancer patients*. *Cochrane Database Syst.Rev.*, 2006. **3**: p. CD005037.

1318. Tascilar, M., et al., *Complementary and alternative medicine during cancer treatment: beyond innocence*. *Oncologist.*, 2006. **11**(7): p. 732-741.
1319. Bairati, I., 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**(24): p. 5805-5813.
1320. Camphausen, K., et al., *Implications for tumor control during protection of normal tissues with antioxidants*. *J.Clin.Oncol.*, 2005. **23**(24): p. 5455-5457.
1321. Bairati, I., 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**(7): p. 481-488.
1322. Pace, A., et al., *Neuroprotective effect of vitamin E supplementation in patients treated with cisplatin chemotherapy*. *J.Clin.Oncol.*, 2003. **21**(5): p. 927-931.
1323. Ravasco, P., et al., *Dietary counseling improves patient outcomes: a prospective, randomized, controlled trial in colorectal cancer patients undergoing radiotherapy*. *J.Clin.Oncol.*, 2005. **23**(7): p. 1431-1438.
1324. Rock, C.L., *Dietary counseling is beneficial for the patient with cancer*. *J.Clin.Oncol.*, 2005. **23**(7): p. 1348-1349.
1325. Champetier, S., et al., *[Good clinical practice in the dietetic management of cancer patients]*. *Bull.Cancer*, 2000. **87**(12): p. 917-926.
1326. Deng, G., B.R. Cassileth, and K.S. Yeung, *Complementary therapies for cancer-related symptoms*. *J.Support.Oncol.*, 2004. **2**(5): p. 419-426.
1327. Barsevick, A., et al., *A systematic qualitative analysis of psychoeducational interventions for depression in patients with cancer*. *Oncol Nurs Forum* 2002; **29** (1):73-84. *Oncol Nurs Forum*, 2009. **29**: p. 73-84.
1328. Cassileth, B., C. Trevisan, and J. Gubili, *Complementary therapies for cancer pain*. *Curr Pain Headache Rep*, 2007.
1329. Pan, C.X., 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**(5): p. 374-87.
1330. Bardia, A., et al., *Efficacy of complementary and alternative medicine therapies in relieving cancer pain: a systematic review*. *J Clin Oncol* 2006; **24**(34):5457-5464. *J Clin Oncol*, 2006. **24**(34): p. 5457-5464.
1331. Syrjala, K.L., et al., *Relaxation and imagery and cognitive-behavioral training reduce pain during cancer treatment: a controlled clinical trial*. *Pain*, 1995. **63**(2): p. 189-198.
1332. Speca, M., 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**(5): p. 613-622.
1333. Savard, J., 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**(25): p. 6083-6096.
1334. Montgomery, G.H., 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**: p. 1304-1312.
1335. Leon-Pizarro, C., 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**(11):971-979. *Psychooncology*, 2007. **16**: p. 971-979.
1336. Gielissen, M.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**(30):4882-4887. *J Clin Oncol*, 2006. **24**: p. 4882-4887.
1337. Gielissen, M.F., C.A. Verhagen, and G. Bleijenberg, *Cognitive behaviour therapy for fatigued cancer survivors: long-term follow-up*. *Br J Cancer*, 2007. **97**: p. 612-618.
1338. Carlson, L.E., 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**: p. 448-474.
1339. Bridge, L.R., et al., *Relaxation and imagery in the treatment of breast cancer*. *BMJ*, 1988. **297**: p. 1169-1172.
1340. Streitberger, K., 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**(7): p. 2538-2544.
1341. Shen, J., et al., *Electroacupuncture for control of myeloablative chemotherapy-induced emesis: a randomized controlled trial*. *JAMA*, 2000. **284**: p. 2755-2761.
1342. Roscoe, J.A., 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(2): p. 731-742.
1343. Nystrom, E., G. Ridderstrom, and A.S. Leffler, *Manual acupuncture as an adjunctive treatment of nausea in patients with cancer in palliative care--a prospective, observational pilot study.* 26(1):27-32. Acupunct Med, 2008. 26: p. 27-32.
1344. Ezzo, J.M., et al., *Acupuncture-point stimulation for chemotherapy-induced nausea or vomiting.* Cochrane Database Syst Rev. 2006 Apr 19;(2):CD002285. Cochrane Database Syst Rev, 2006. 2: p. CD002285.
1345. Dudgeon, D.J. and M. Lertzman, *Dyspnea in the advanced cancer patient.* J Pain Symptom Manage, 1998. 16(4): p. 212-219.
1346. Jennings, A.L., et al., *A systematic review of the use of opioids in the management of dyspnoea.* Thorax, 2002. 57(11): p. 939-944.
1347. Bredin, M., et al., *Multicentre randomised controlled trial of nursing intervention for breathlessness in patients with lung cancer.* BMJ, 1999. 318(7188): p. 901-904.
1348. Altfelder, N. and e. al, *Characteristics of patients with breathlessness - a German national survey on palliative care in-patient units.* Palliative Med, 2010. 24: p. 37.
1349. Reuben, D.B. and V. Mor, *Dyspnea in terminally ill cancer patients.* Chest, 1986. 89(2): p. 234-6.
1350. Walsh, D., S. Donnelly, and L. Rybicki, *The symptoms of advanced cancer: relationship to age, gender, and performance status in 1,000 patients.* Support Care Cancer, 2000. 8(3): p. 175-9.
1351. Currow, D.C. and e. al., *Do the trajectories of dyspnea differ in prevalence and intensity by diagnosis at the end of life? A consecutive cohort study.* J Pain Symptom Manage, 2010. 39(4): p. 680-90.
1352. Alt-Epping, B. and e. al., *What is special about patients with lung cancer and pulmonary metastases in palliative care? Results from a nationwide survey.* J Palliat Med, 2012. 19(9): p. 971-7.
1353. Conill, C., et al., *Symptom prevalence in the last week of life.* J Pain Symptom Manage, 1997. 14(6): p. 328-31.
1354. Bausewein, C., et al., *Individual breathlessness trajectories do not match summary trajectories in advanced cancer and chronic obstructive pulmonary disease: results from a longitudinal study.* Palliat Med, 2010. 24(8): p. 777-86.
1355. Eakin, E.G., R.M. Kaplan, and A.L. Ries, *Measurement of dyspnoea in chronic obstructive pulmonary disease.* Qual Life Res, 1993. 2(3): p. 181-91.
1356. Abernethy, A.P. and J.L. Wheeler, *Total dyspnoea.* Curr Opin Support Palliat Care, 2008. 2(2): p. 110-3.
1357. Parshall, M.B., et al., *An official American Thoracic Society statement: update on the mechanisms, assessment, and management of dyspnea.* Am J Respir Crit Care Med, 2012. 185(4): p. 435-52.
1358. Abernethy, A.P., et al., *Randomised, double blind, placebo controlled crossover trial of sustained release morphine for the management of refractory dyspnoea.* BMJ, 2003. 327(7414): p. 523-528.
1359. Allard, P., et al., *How effective are supplementary doses of opioids for dyspnea in terminally ill cancer patients? A randomized continuous sequential clinical trial.* J Pain Symptom Manage, 1999. 17(4): p. 256-65.
1360. Bruera, E., et al., *Nebulized versus subcutaneous morphine for patients with cancer dyspnea: a preliminary study.* Journal of Pain & Symptom Management, 2005. 29(6): p. 613-8.
1361. Charles, M.A., L. Reymond, and F. Israel, *Relief of incident dyspnea in palliative cancer patients: A pilot, randomized, controlled trial comparing nebulized hydromorphone, systemic hydromorphone, and nebulized saline.* Journal of Pain and Symptom Management, 2008. 36(1): p. 29-38.
1362. Grimbirt, D., et al., *[Dyspnea and morphine aerosols in the palliative care of lung cancer].* Rev Mal Respir, 2004. 21(6 Pt 1): p. 1091-7.
1363. Jennings, A.L., et al., *Opioids for the palliation of breathlessness in terminal illness.* Cochrane Database Syst Rev, 2001(4): p. CD002066.
1364. Jensen, D., et al. *Inhaled Fentanyl Citrate Improves Dynamic Airway Function, Exertional Dyspnea And Exercise Endurance In COPD [Abstract].* American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2011. A5627.
1365. Johnson, M.J., et al., *Morphine for the relief of breathlessness in patients with chronic heart failure - A pilot study.* European journal of heart failure, 2002. 4(6): p. 753-756.

1366. Mazzocato, C., T. Buclin, and C.H. Rapin, *The effects of morphine on dyspnea and ventilatory function in elderly patients with advanced cancer: A randomized double-blind controlled trial.* *Annals of Oncology*, 1999. **10**(12): p. 1511-1514.
1367. Navigante, A.H., et al., *Midazolam as adjunct therapy to morphine in the alleviation of severe dyspnea perception in patients with advanced cancer.* *J Pain Symptom Manage*, 2006. **31**(1): p. 38-47.
1368. Navigante, A.H., M.A. Castro, and C. Cerchietti Leandro, *Morphine Versus Midazolam as Upfront Therapy to Control Dyspnea Perception in Cancer Patients While Its Underlying Cause Is Sought or Treated.* *Journal of pain and symptom management*, 2010. **39**(5): p. 820-830.
1369. Oxberry, S.G., et al., *Short-term opioids for breathlessness in stable chronic heart failure: a randomized controlled trial.* *Eur J Heart Fail*, 2011. **13**(9): p. 1006-12.
1370. Johnson, M.J., A.P. Abernethy, and D.C. Currow, *Gaps in the evidence base of opioids for refractory breathlessness. A future work plan?* *J Pain Symptom Manage*, 2012. **43**(3): p. 614-24.
1371. Perna, G.P., et al., *Plasma beta-endorphin response to exercise in patients with congestive heart failure.* *Chest*, 1997. **111**(1): p. 19-22.
1372. von Leupoldt, A., et al., *Dyspnea and pain share emotion-related brain network.* *Neuroimage*, 2009. **48**(1): p. 200-6.
1373. von Leupoldt, A., et al., *Down-regulation of insular cortex responses to dyspnea and pain in asthma.* *Am J Respir Crit Care Med*, 2009. **180**(3): p. 232-8.
1374. von Leupoldt, A., et al., *The unpleasantness of perceived dyspnea is processed in the anterior insula and amygdala.* *Am J Respir Crit Care Med*, 2008. **177**(9): p. 1026-32.
1375. Pattinson, K.T., et al., *Opioids depress cortical centers responsible for the volitional control of respiration.* *J Neurosci*, 2009. **29**(25): p. 8177-86.
1376. Clemens, K.E. and E. Klaschik, *Effect of hydromorphone on ventilation in palliative care patients with dyspnea.* *Support Care Cancer*, 2008. **16**(1): p. 93-9.
1377. Woodcock, A.A., et al., *Effects of dihydrocodeine, alcohol, and caffeine on breathlessness and exercise tolerance in patients with chronic obstructive lung disease and normal blood gases.* *N Engl J Med*, 1981. **305**(27): p. 1611-6.
1378. Simon, S.T., et al., *Fentanyl for the relief of refractory breathlessness: a systematic review.* *J Pain Symptom Manage*, 2013. **46**(6): p. 874-86.
1379. Currow, D.C., et al., *Once-daily opioids for chronic dyspnea: a dose increment and pharmacovigilance study.* *J Pain Symptom Manage*, 2011. **42**(3): p. 388-99.
1380. Clemens, K.E. and E. Klaschik, *Symptomatic therapy of dyspnea with strong opioids and its effect on ventilation in palliative care patients.* *J Pain Symptom Manage*, 2007. **33**(4): p. 473-81.
1381. Simon, S.T., et al., *Benzodiazepines for the relief of breathlessness in advanced malignant and non-malignant diseases in adults.* *Cochrane Database Syst Rev*, 2010(1): p. CD007354.
1382. Stege, G., et al., *Temazepam 10mg does not affect breathing and gas exchange in patients with severe normocapnic COPD.* *Respir Med*, 2010. **104**(4): p. 518-24.
1383. Allcroft, P., et al., *The role of benzodiazepines in breathlessness: a single site, open label pilot of sustained release morphine together with clonazepam.* *J Palliat Med*, 2013. **16**(7): p. 741-4.
1384. Abernethy, A.P., et al., *Effect of palliative oxygen versus room air in relief of breathlessness in patients with refractory dyspnoea: a double-blind, randomised controlled trial.* *Lancet*, 2010. **376**(9743): p. 784-93.
1385. Cranston, J.M., A. Crockett, and D. Currow, *Oxygen therapy for dyspnoea in adults.* *Cochrane Database Syst Rev*, 2008(3): p. CD004769.
1386. Uronis, H.E., et al., *Oxygen for relief of dyspnoea in mildly- or non-hypoxaemic patients with cancer: a systematic review and meta-analysis.* *Br J Cancer*, 2008. **98**(2): p. 294-9.
1387. von Leupoldt, A., et al., *Verbal descriptors of dyspnea in patients with COPD at different intensity levels of dyspnea.* *Chest*, 2007. **132**(1): p. 141-7.
1388. Booth, S., S.H. Moosavi, and I.J. Higginson, *The etiology and management of intractable breathlessness in patients with advanced cancer: a systematic review of pharmacological therapy.* *Nat Clin Pract Oncol*, 2008. **5**(2): p. 90-100.
1389. Booth, S., et al., *Developing a breathlessness intervention service for patients with palliative and supportive care needs, irrespective of diagnosis.* *J Palliat Care*, 2011. **27**(1): p. 28-36.
1390. Probst, V.S., et al., *Mechanisms of improvement in exercise capacity using a rollator in patients with COPD.* *Chest*, 2004. **126**(4): p. 1102-7.
1391. Bausewein, C., et al., *Non-pharmacological interventions for breathlessness in advanced stages of malignant and non-malignant diseases.* *Cochrane Database Syst Rev*, 2008(2): p. CD005623.
1392. Bausewein, C., et al., *Effectiveness of a hand-held fan for breathlessness: a randomised phase II trial.* *BMC Palliat Care*, 2010. **9**: p. 22.

1393. Galbraith, S., et al., *Does the use of a handheld fan improve chronic dyspnea? A randomized, controlled, crossover trial.* J Pain Symptom Manage, 2010. **39**(5): p. 831-8.
1394. Ripamonti, C., *Management of dyspnea in advanced cancer patients.* Support Care Cancer, 1999. **7**(4): p. 233-43.
1395. Merskey, H., *Classification of chronic pain: description of chronic pain syndromes and definition of pain terms.* Pain, 1986. **Suppl. (3)**: p. 1.
1396. Price, D.D., *Psychological and neural mechanisms of the affective dimension of pain.* Science, 2000. **288**(5472): p. 1769-72.
1397. Saunders, C., *The evolution of palliative care.* J R Soc Med, 2001. **94**(9): p. 430-2.
1398. Caraceni, A., et al., *Pain measurement tools and methods in clinical research in palliative care: recommendations of an Expert Working Group of the European Association of Palliative Care.* J Pain Symptom Manage, 2002. **23**(3): p. 239-55.
1399. Caraceni, A., et al., *Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC.* Lancet Oncol, 2012. **13**(2): p. e58-68.
1400. Tassinari, D., et al., *Transdermal opioids as front line treatment of moderate to severe cancer pain: a systemic review.* Palliat Med, 2011. **25**(5): p. 478-87.
1401. Leppert, W. and M. Majkovicz, *The impact of tramadol and dihydrocodeine treatment on quality of life of patients with cancer pain.* Int J Clin Pract, 2010. **64**(12): p. 1681-7.
1402. Caraceni, A., A. Pigni, and C. Brunelli, *Is oral morphine still the first choice opioid for moderate to severe cancer pain? A systematic review within the European Palliative Care Research Collaborative guidelines project.* Palliative Medicine, 2011. **25**(5): p. 402-409.
1403. King, S., et al., *A systematic review of the use of opioid medication for those with moderate to severe cancer pain and renal impairment: A European Palliative Care Research Collaborative opioid guidelines project.* Palliative Medicine, 2011. **25**(5): p. 525-552.
1404. King, S.J., et al., *A systematic review of oxycodone in the management of cancer pain.* Palliative Medicine, 2011. **25**(5): p. 454-470.
1405. Pigni, A., C. Brunelli, and A. Caraceni, *The role of hydromorphone in cancer pain treatment: a systematic review.* Palliat Med, 2011. **25**(5): p. 471-7.
1406. Mercadante, S., et al., *Morphine versus oxycodone in pancreatic cancer pain: a randomized controlled study.* Clin J Pain, 2010. **26**(9): p. 794-7.
1407. Gourlay, G.K., D.A. Cherry, and M.J. Cousins, *A comparative study of the efficacy and pharmacokinetics of oral methadone and morphine in the treatment of severe pain in patients with cancer.* Pain, 1986. **25**(3): p. 297-312.
1408. Gourlay, G.K., *Treatment of cancer pain with transdermal fentanyl.* Lancet Oncol, 2001. **2**(3): p. 165-72.
1409. Bruera, E., et al., *Use of the subcutaneous route for the administration of narcotics in patients with cancer pain.* Cancer, 1988. **62**(2): p. 407-11.
1410. Ventafridda, V., et al., *A randomized study on oral administration of morphine and methadone in the treatment of cancer pain.* J Pain Symptom Manage, 1986. **1**(4): p. 203-7.
1411. Candy, B., et al., *Laxatives or methylalnaltrexone for the management of constipation in palliative care patients.* Cochrane Database Syst Rev, 2011(1): p. CD003448.
1412. Zeppetella, G., *Opioids for the management of breakthrough cancer pain in adults: A systematic review undertaken as part of an EPCRC opioid guidelines project.* Palliative Medicine, 2011. **25**(5): p. 516-524.
1413. Zeppetella, G. and A.N. Davies, *Opioids for the management of breakthrough pain in cancer patients.* Cochrane Database Syst Rev, 2013. **10**: p. CD004311.
1414. Siegel, R., et al., *Cancer statistics, 2014.* CA Cancer J Clin, 2014. **64**(1): p. 9-29.
1415. Hopwood, P. and R.J. Stephens, *Depression in patients with lung cancer: prevalence and risk factors derived from quality-of-life data.* J Clin Oncol, 2000. **18**(4): p. 893-903.
1416. Hopwood, P. and R.J. Stephens, *Symptoms at presentation for treatment in patients with lung cancer: implications for the evaluation of palliative treatment.* The Medical Research Council (MRC) Lung Cancer Working Party. Br J Cancer, 1995. **71**(3): p. 633-6.
1417. Lutz, S., et al., *Symptom frequency and severity in patients with metastatic or locally recurrent lung cancer: a prospective study using the Lung Cancer Symptom Scale in a community hospital.* J Palliat Med, 2001. **4**(2): p. 157-65.
1418. Raijmakers, N.J.H., et al., *Artificial nutrition and hydration in the last week of life in cancer patients. A systematic literature review of practices and effects.* Annals of Oncology, 2011. **22**(7): p. 1478-86.
1419. Bruera, E., et al., *Parenteral hydration in patients with advanced cancer: a multicenter, double-blind, placebo-controlled randomized trial.* J Clin Oncol, 2013. **31**(1): p. 111-8.
1420. Nakajima, N., Y. Hata, and K. Kusumoto, *A clinical study on the influence of hydration volume on the signs of terminally ill cancer patients with abdominal malignancies.* J Palliat Med, 2013. **16**(2): p. 185-9.

1421. Steinhauser, K.E., et al., *Factors considered important at the end of life by patients, family, physicians, and other care providers*. JAMA, 2000. **284**(19): p. 2476-82.
1422. Moneymaker, K., *Comfort measures only*. J Palliat Med, 2005. **8**(3): p. 688.
1423. Bundesärztekammer, *Grundsätze der Bundesärztekammer zur ärztlichen Sterbebegleitung*. Deutsches Ärzteblatt, 2011. **108**(7): p. A346-A348.
1424. !!! INVALID CITATION !!! [].
1425. *Liverpool Care Pathway (LCP) - Unterstützung und Begleitung des sterbenden Patienten in den letzten Tagen und Stunden seines Lebens*. Informationsblatt für Angehörige. Available from: http://palliativzentrum.uk-koeln.de/zentrum-palliativmedizin/dateien/lcp-version-12-deutschsprachige-mutterversion_092012_hochformat_mitinfo_safe.pdf, 2012.
1426. Lindqvist, O., et al., *Four essential drugs needed for quality care of the dying: a Delphi-study based international expert consensus opinion*. J Palliat Med, 2013. **16**(1): p. 38-43.
1427. Dodson, J.A., et al., *Patient preferences for deactivation of implantable cardioverter-defibrillators*. JAMA Intern Med, 2013. **173**(5): p. 377-9.
1428. Carlsson, J., et al., *The deactivation of implantable cardioverter-defibrillators: medical, ethical, practical, and legal considerations*. Dtsch Arztebl Int, 2012. **109**(33-34): p. 535-41.
1429. Wee, B. and R. Hillier, *Interventions for noisy breathing in patients near to death*. Cochrane Database Syst Rev, 2008(1): p. CD005177.
1430. Fainsinger, R.L. and E. Bruera, *When to treat dehydration in a terminally ill patient?* Support Care Cancer, 1997. **5**(3): p. 205-11.
1431. Noble, H., et al., *Exploring symptoms in patients managed without dialysis: a qualitative research study*. J Ren Care, 2010. **36**(1): p. 9-15.
1432. Mercadante, S., et al., *Patients' and relatives' perceptions about intravenous and subcutaneous hydration*. J Pain Symptom Manage, 2005. **30**(4): p. 354-8.
1433. Wee, B.L., et al., *The sound of death rattle I: are relatives distressed by hearing this sound?* Palliat Med, 2006. **20**(3): p. 171-5.
1434. Lübke A. S., *Prinzipien und Standards der onkologischen Rehabilitation*, in *TumorDiagn u Ther.* 2004. p. 65-71.
1435. Lübke A. S., K.V., *Konzepte onkologischer Rehabilitation*, in *Therapiekonzepte Onkologie*, S.J. Seeber S., Editor. 2003, Springer Verlag.
1436. Fialka-Moser, V., et al., *Cancer rehabilitation: particularly with aspects on physical impairments*. J.Rehabil.Med., 2003. **35**(4): p. 153-162.
1437. Nazarian, J., *Cardiopulmonary rehabilitation after treatment for lung cancer*. Curr.Treat Options.Oncol, 2004. **5**(1): p. 75-82.
1438. Spruit, M.A., et al., *Exercise capacity before and after an 8-week multidisciplinary inpatient rehabilitation program in lung cancer patients: a pilot study*. Lung Cancer, 2006. **52**(2): p. 257-260.
1439. Thompson, E., I. Sola, and M. Subirana, *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**(2): p. 163-176.
1440. Sola, I., et al., *Non-invasive interventions for improving well-being and quality of life in patients with lung cancer (Review)*. The Cochrane Library, Issue 1, 2007.
1441. Christman, N.J. and L.B. Cain, *The effects of concrete objective information and relaxation on maintaining usual activity during radiation therapy*. Oncol.Nurs.Forum, 2004. **31**(2): p. E39-E45.
1442. Doorenbos, A., et al., *Physical functioning: effect of behavioral intervention for symptoms among individuals with cancer*. Nurs.Res., 2006. **55**(3): p. 161-171.
1443. Dimeo, F.C., et al., *Aerobic exercise in the rehabilitation of cancer patients after high dose chemotherapy and autologous peripheral stem cell transplantation*. Cancer, 1997. **79**(9): p. 1717-1722.
1444. Dimeo, F.C., et al., *Effects of physical activity on the fatigue and psychologic status of cancer patients during chemotherapy*. Cancer, 1999. **85**(10): p. 2273-2277.
1445. Dimeo, F.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**(11): p. 774-779.
1446. Schultz, K., et al., *Effektivität der pneumologischen Anschluss-Rehabilitation (AHB)*. Dtsch Med Wochenschr., 2006. **131**(33): p. 1793-1798.
1447. Riesenberger H., L.A.S., *Prädiktoren und Outcome stationärer Rehabilitation bei Patienten mit Bronchialkarzinom*, in *TumorDiagnostik und Therapie*. 2007. p. 1-6.
1448. Egermann, U., et al., *Regular follow-up after curative resection of nonsmall cell lung cancer: a real benefit for patients?* Eur Respir J, 2002. **19**(3): p. 464-468.
1449. Pisters, K.M. and C.T. Le, *Adjuvant chemotherapy in completely resected non-small-cell lung cancer*. J Clin Oncol, 2005. **23**(14): p. 3270-3278.

1450. Abratt, R.P. and G.W. Morgan, *Lung toxicity following chest irradiation in patients with lung cancer*. Lung Cancer, 2002. **35**(2): p. 103-109.
1451. Cox, J.D., 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**(9): p. 1543-1555.
1452. Handy, J.R., Jr., et al., *Hospital readmission after pulmonary resection: prevalence, patterns, and predisposing characteristics*. Ann Thorac.Surg., 2001. **72**(6): p. 1855-1859.
1453. Pairolero, P.C., et al., *Postsurgical stage I bronchogenic carcinoma: morbid implications of recurrent disease*. Ann Thorac.Surg., 1984. **38**(4): p. 331-338.
1454. Chiu, C.H., 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**(6): p. 1300-1305.
1455. Lamont, J.P., 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**(8): p. 935-8; discussion 938-40.
1456. Walsh, G.L., et al., *Is follow-up of lung cancer patients after resection medically indicated and cost-effective?* Ann Thorac.Surg., 1995. **60**(6): p. 1563-1570.
1457. Virgo, K.S., et al., *Cost of patient follow-up after potentially curative lung cancer treatment*. J Thorac.Cardiovasc.Surg., 1996. **112**(2): p. 356-363.
1458. Younes, R.N., J.L. Gross, and D. Deheinzeln, *Follow-up in lung cancer: how often and for what purpose?* Chest, 1999. **115**(6): p. 1494-1499.
1459. Westeel, V., et al., *Relevance of an intensive postoperative follow-up after surgery for non-small cell lung cancer*. Ann Thorac.Surg., 2000. **70**(4): p. 1185-1190.
1460. Brundage, M.D., D. Davies, and W.J. Mackillop, *Prognostic factors in non-small cell lung cancer: a decade of progress*. Chest, 2002. **122**(3): p. 1037-1057.
1461. Moore, S., et al., *Nurse led follow up and conventional medical follow up in management of patients with lung cancer: randomised trial*. BMJ, 2002. **325**(7373): p. 1145.
1462. (ÄZQ), Ä.Z.f.Q.i.d.M., et al., *Kompendium Q-M-A. Qualitätsmanagement in der ambulanten Versorgung*. 3. ed. 2008: Dt. Ärzte-Verl.
1463. Wittekind, C., *[2010 TNM system: on the 7th edition of TNM classification of malignant tumors]*. Pathologe, 2010. **31**(5): p. 331-2.

Erstveröffentlichung:	02/2010
Überarbeitung von:	02/2018
Nächste Überprüfung geplant:	12/2022

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online