

# Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC)

Stand: 2015-04

Autoren: Frank Griesinger, Wilfried Eberhardt, Martin Früh, Oliver Gautschi, Wolfgang Hilbe, Hans Hoffmann, Robert Pirker, Christoph Pöttgen, Ron Pritzkeleit, Jan Stöhlmacher-Williams, Michael Thomas, Dieter Ukena, Bernhard Josef Wörmann, Martin Wolf

## 1 Zusammenfassung

Das Lungenkarzinom ist bei Frauen der dritt-, bei Männern der zweihäufigste maligne Tumor in den deutschsprachigen Ländern. Das mittlere Erkrankungsalter liegt zwischen 68 und 70 Jahren. Hauptrisikofaktor ist Rauchen.

Screening asymptomatischer Risikopersonen mittels einer Computertomographie kann Lungenkarzinome in frühen Stadien erkennen und die Mortalität senken, ist aber nicht als Früherkennungsprogramm implementiert.

Die Prognose der Patienten wird vom Stadium, dem Genotyp, der Histologie, dem Geschlecht, dem Allgemeinzustand und der Komorbidität bestimmt. Für Patienten mit nicht-klein- und mit kleinzelligem Lungenkarzinom gelten unterschiedliche Therapieempfehlungen.

Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom haben in frühen und in einem Teil der mittleren Stadien einen kurativen Therapieanspruch. Therapieoptionen sind Operation, Bestrahlung, primäre (neoadjuvante) und adjuvante Chemotherapie, meist kombiniert als multimodale Therapie. Für die große Mehrzahl von Patienten im Stadium IIIB/IV hat die Therapie einen palliativen Anspruch mit dem Ziel der Linderung von Symptomen und Verlängerung der Überlebenszeit. Prädiktive Parameter sind Histologie und genetische Aberrationen. Zur Behandlung stehen Zytostatika, monoklonale Antikörper, Kinase-Inhibitoren und unterstützende Maßnahmen zur Verfügung.

Trotz der Fortschritte der letzten 10 Jahre ist die krebsspezifische Mortalität mit 80% sehr hoch.

## 2 Grundlagen

### 2.1 Definition und Basisinformationen

Lungenkarzinome sind primär in der Lunge entstandene, epitheliale Malignome. In Therapie-orientierten Leitlinien wird zwischen klein- und nichtkleinzelligen

Karzinomen, bei den nichtkleinzelligen Karzinomen weiter nach histologischen und genetischen Parametern differenziert.

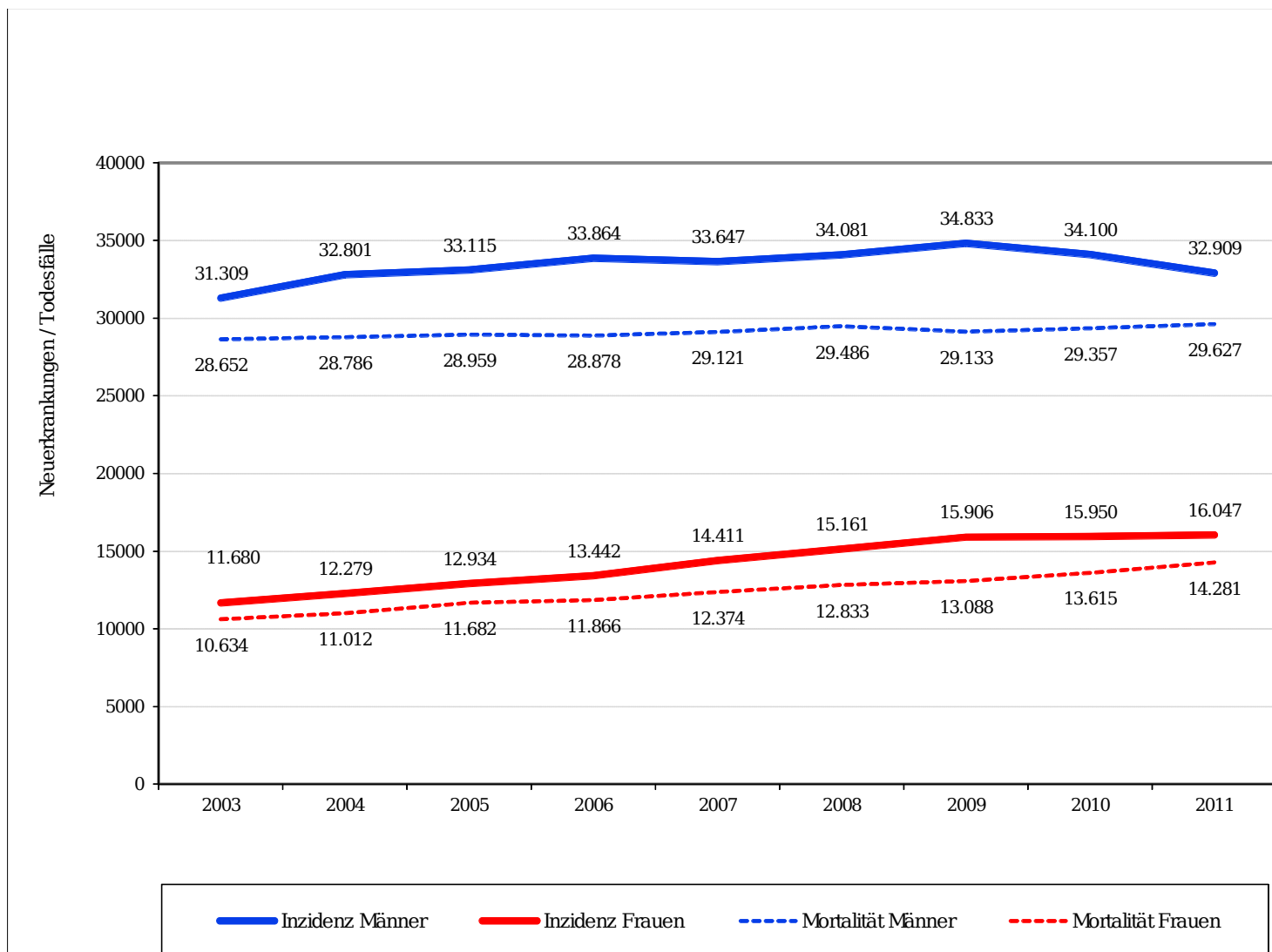
Die Lunge ist Prädilektionsstelle für Metastasen zahlreicher Malignome. Diese müssen anamnestisch und ggf. auch pathohistologisch ausgeschlossen werden.

Die folgenden Aussagen zur Epidemiologie, zu Risikofaktoren, zur Vorbeugung und zur Früherkennung beziehen sich auf alle Formen des Lungenkarzinoms. Thema der weiteren Abschnitte dieser Leitlinie sind die primären, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinome (engl.: Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)).

## **2.2Epidemiologie**

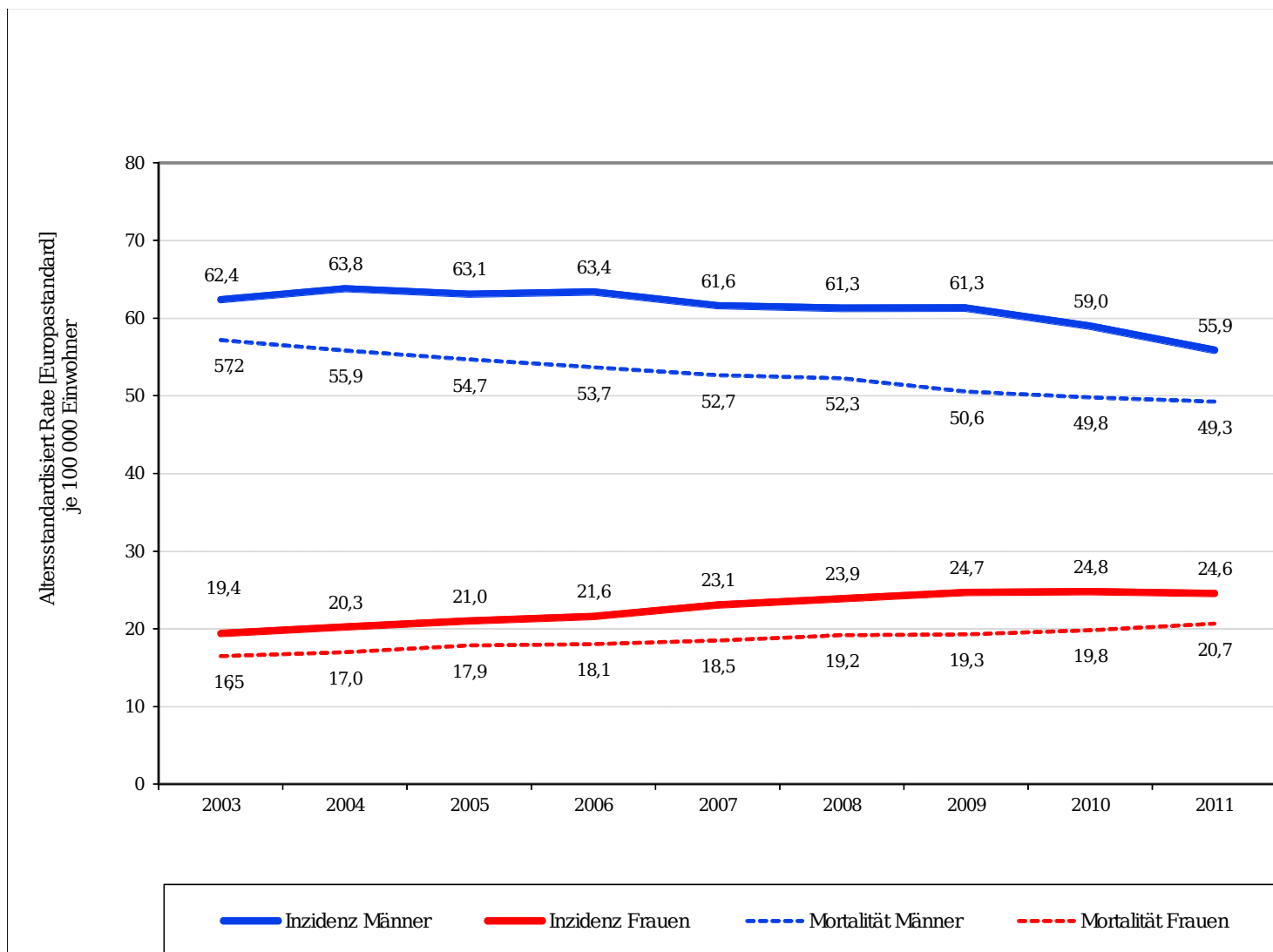
Das Lungenkarzinom ist weltweit eine der häufigsten Krebserkrankungen. Die Zahl der Neuerkrankungen in Deutschland wird für das Jahr 2014 auf insgesamt 55.600 geschätzt [1], siehe [Abbildung 1](#). Lungenkrebs liegt damit bei Frauen an dritter Stelle, bei Männern an zweiter Stelle der Häufigkeit aller Krebserkrankungen. In Österreich erkrankten 2011 2.723 Männer und 1.648 Frauen an bösartigen Lungentumoren. Lungenkrebs ist damit ebenfalls die zweithäufigste Krebserkrankung der Männer und die dritthäufigste Krebserkrankung der Frauen [2]. In der Schweiz wird jedes Jahr bei rund 2.500 Männern und 1.200 Frauen Lungenkrebs festgestellt [3].

Abbildung 1: Inzidenz und Mortalität des Lungenkarzinoms in Deutschland (Neuerkrankungen/Todesfälle)



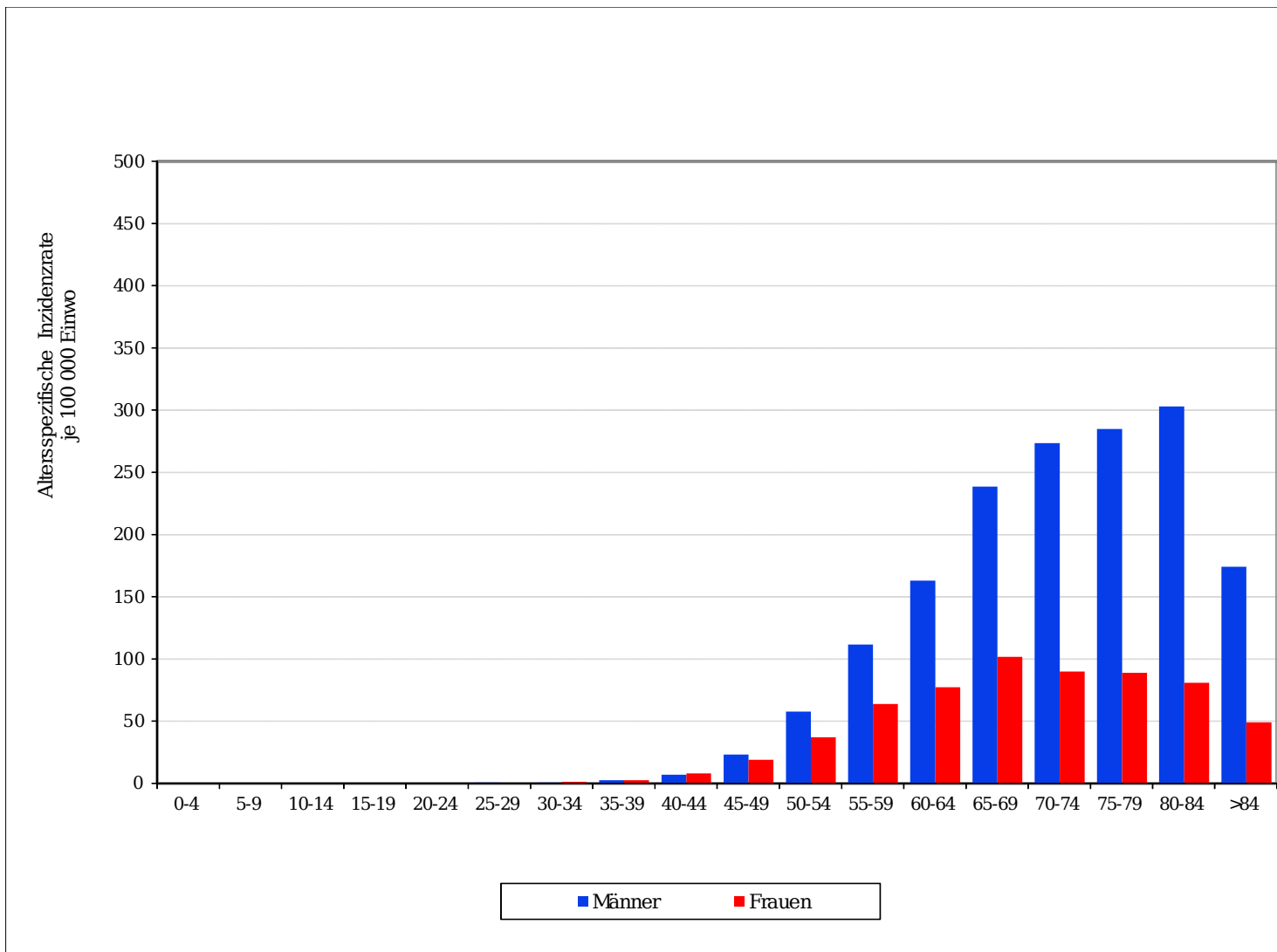
Den Rauchgewohnheiten folgend, steigen die altersstandardisierten Erkrankungsraten bei den Frauen kontinuierlich, in Deutschland seit dem Ende der 1990er um 30%. Bei den Männern sind sie im gleichen Zeitraum um 20% gesunken, siehe [Abbildung 2](#).

Abbildung 2: Inzidenz und Mortalität des Lungenkarzinoms in Deutschland (europastandardisierte Rate)



Das mediane Erkrankungsalter liegt für Frauen bei 68, für Männer bei 70 Jahren, siehe [Abbildung 3](#).

Abbildung 3: Altersspezifische Inzidenzrate des Lungenkarzinoms in Deutschland (Frauen/Männer)



Die Mortalität ist bei Patienten mit Lungenkrebs hoch. Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten liegen für Frauen bei 21%, für Männer bei 16%. Bei Männern ist das Lungenkarzinom für 25% aller krebisbedingten Todesfälle verantwortlich und liegt damit mit weitem Abstand an erster Stelle der krebispezifischen Mortalität.

## 2.3 Pathogenese

Lungenkarzinome entstehen in einem komplexen, stufenförmigen Prozess durch die Akkumulation veränderter Moleküle und die Deregulation von Signalübertragungswegen auf der Basis genetischer Aberrationen. Das Lungenkarzinom gehört zu den bösartigen Erkrankungen mit der höchsten Zahl an genetischen Veränderungen. Genom-basierte Klassifikationen führen zunehmend zu einer Diversifikation der bisher histologisch geprägten Unterteilungen. Sie zeigen unterschiedliche pathogenetische Wege, z. B. zwischen Rauchern und Nichtrauchern, aber auch innerhalb der histologischen Subgruppen. Für einige der zentralen onkogenen Mutationen stehen inzwischen gezielte Medikamente zur Verfügung.

## 2.4 Risikofaktoren

Das Risiko, an einem Lungenkarzinom zu erkranken, wird durch folgende Faktoren erhöht:

- erworben, exogen
  - Rauchen, auch Passivrauchen
  - ionisierende Strahlen (hohe Radonbelastung, medizinische Strahlenexposition)
  - Feinstaub
  - Dieselmotorabgase
  - Asbest
  - Quarzstäube
  - berufliche Exposition (nach deutscher Berufskrankheiten-Verordnung: Arsen, Beryllium, Cadmium, Chrom, Kokereirohgase, Nickel, polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK), Siliziumdioxid [[4](#)])
- genetisch, endogen
  - Personen mit einer positiven Lungenkrebs-Anamnese bei einem oder mehreren Verwandten ersten Grades haben ein erhöhtes Erkrankungsrisiko

Insgesamt ist Rauchen, insbesondere in aktiver Form, bei weitem der wichtigste Risikofaktor. Die Interaktion von Rauchen mit anderen exogenen oder endogenen Risikofaktoren ist nicht abschließend geklärt.

## 3 Vorbeugung und Früherkennung

### 3.1 Vorbeugung

Die allgemeinen Empfehlungen zur Vorbeugung beziehen sich auf die bisher identifizierten Risikofaktoren und den privaten Lebensstil:

- nicht rauchen
- Passivrauchen vermeiden
- berufliche Exposition gegenüber Risikostoffen vermeiden

- körperliche Aktivität
- erhöhter Konsum von Obst und Gemüse
- bauliche Maßnahmen zur Reduktion der Radonbelastung in Risikogebieten

Das Vermeiden von Rauchen ist die entscheidende Präventionsmaßnahme (WHO Framework Convention on Tobacco Control) [5]. Der erhöhte Konsum von Obst und Gemüse reduziert das Risiko für Lungenkrebs, besonders bei Rauchern [6].

Randomisierte Studien bei Risikopersonen für Lungenkrebs haben keinen positiven, präventiven Effekt für die Einnahme von  $\beta$ -Carotin, verschiedene Formen der Retinoide, Vitamin E, Folsäure, Tee-Extrakte, N-Acetylcystein, Acetylsalicylsäure, Metformin, Celecoxib, inhalierte Steroide und andere Substanzen gezeigt [7]. Spezifische Formen der Nahrungsergänzung oder Medikamente zur Prävention von Lungenkarzinom werden nicht empfohlen.

## **3.2Früherkennung**

### **3.2.1Bevölkerung (Screening)**

Da die Prognose des Lungenkarzinoms stadienabhängig ist, ist grundsätzlich die Rationale für eine Früherkennung gegeben. Die Berechnungen der medianen Zeitspanne zwischen ersten, bildgebend nachweisbaren Veränderungen und der klinischen Diagnose eines Lungenkarzinoms (sojourn time) variieren stark und liegen für die Computertomographie zwischen 1,38 und 3,86 Jahren [8]. Auf der Basis von mit konventionellen Röntgenaufnahmen erhobenen Daten wurde eine mediane Zeitspanne (sojourn time) zwischen 0,5 und 3,35 Jahren errechnet mit der kürzesten Zeitspanne für kleinzellige Karzinome. Es ist anzunehmen, dass die verschiedenen biologischen Entitäten des Lungenkarzinoms auch unterschiedlich schnell wachsen.

Im deutschsprachigen europäischen Raum gibt es kein Früherkennungsprogramm für asymptomatische Personen (Screening). Die großen randomisierten Studien haben sich auf das Risikokollektiv der intensiven Raucher und Exraucher konzentriert.

### **3.2.2Risikogruppen**

#### **3.2.2.1Raucher**

Rauchen ist der dominierende Risikofaktor für Lungenkarzinome. Das individuelle Risiko korreliert mit der Intensität des täglichen Konsums und der Dauer in Jahren. Studien zur Früherkennung wurden bei intensiven Rauchern und Exrauchern durchgeführt. Die Einschlusskriterien variierten in Bezug auf die Zahl der Packyears, der Altersgruppen und dem Anteil von Frauen.

Frühere Ansätze zum Einsatz von Röntgenaufnahmen des Thorax oder der Sputumzytologie hatten keinen signifikanten Einfluss auf die Mortalität. Die Früherkennung mittels niedrigzeiliger Computertomographie des Thorax steigert die Detektionsrate von Lungenkarzinomen. Im National Lung Cancer Screening Trial der USA hat sie die krebsspezifische Mortalität um 20% und die Gesamtmortalität um 6,7% bei starken Rauchern bzw. Exrauchern im Alter von 55-74 Jahren statistisch signifikant gesenkt. Risiken sind die hohe Rate falsch positiver Befunde, Komplikationen invasiver Diagnostik und Überdiagnostik von Karzinomen mit geringer Progredienz. Die Ergebnisse weiterer randomisierter Studien zum CT-Screening, auch aus Europa, stehen aus.

Erkenntnisse zu weiteren Risikofaktoren können die Hochrisikogruppe für Lungenkarzinom möglicherweise weiter begrenzen.

Eine ausführlichere Darstellung von Chancen und Risiken der Früherkennung beim Lungenkarzinom findet sich in der [Wissensdatenbank Lungenkarzinom](#), eine Auflistung der Ergebnisse randomisierter Studien unter [Studienergebnisse Lungenkarzinom](#).

## 4Klinisches Bild

Charakteristische Symptome sind in [Tabelle 1](#) zusammengefasst. Im frühen Stadium ist das Lungenkarzinom oft asymptomatisch. Symptome wie Schmerzen sind oft Ausdruck fortgeschrittener Stadien.

Tabelle 1: Symptome bei Patienten mit Lungenkarzinom

Ursache	Symptom
lokal tumorbedingt	• Husten
	• Dyspnoe
	• Thoraxschmerzen
	• Hämoptysen
	• blutig tingiertes Sputum beim Husten
	• obere Einflusstauung (Vena cava superior Syndrom)
	• Dysphagie
	• Stridor



## **Ursache**

## **Symptom**

### **metastasenbedingt**

- Heiserkeit (Stimmbandparese bei Infiltration des N. recurrens)
- Armschwäche (Infiltration des Plexus brachialis)
- Horner Syndrom (Infiltration des Ganglion stellatum)
- Knochenschmerzen
- Schwindel, Kopfschmerzen, neurologische Ausfälle, Verwirrtheit, Krampfanfälle
- Lymphknotenschwellung (supraklavikulär)
- Ikterus
- Gewichtsverlust
- Fieber
- Nachtschweiß
- Schwäche
- paraneoplastische Syndrome\*

### **allgemein**

- autoimmun (Kollagenosen)
- endokrin
- hämatologisch einschl. Gerinnung
- kutan, z. B. Dermatomyositis
- metabolisch, z. B. SIADH (Schwartz-Bartter-Syndrom) mit Hyponatriämie
- neurologisch, z. B. Lambert-Eaton Syndrom, Anti-Hu-Syndrom

## Ursache

## Symptom

- ossär, z. B. hypertrophe Osteoarthropathie (Pierre-Marie-Bamberger Syndrom)
- renal

\* paraneoplastische Syndrome treten häufiger bei Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom auf, siehe [Lungenkarzinom, kleinzellig \(SCLC\)](#), [Tabelle 1](#)

Bei einem Teil der Patienten wird das Lungenkarzinom zufällig im Rahmen bildgebender Thoraxdiagnostik aus anderer Indikation entdeckt.

# 5Diagnose

## 5.1Diagnostik

### 5.1.1Erstdiagnose

Der erste Schritt ist die Bestätigung der klinischen und / oder bildgebenden Verdachtsdiagnose, s. [Tabelle 2](#).

Tabelle 2: Diagnostik bei neu aufgetretenen Symptomen [9]

Untersuchung	Empfehlung
Labor	Blutbild, Elektrolyte, Nierenparameter, Leberparameter, LDH, Gerinnung
CT <sup>1</sup> Thorax / Oberbauch mit Kontrastmittel	Methode der ersten Wahl
MRT <sup>2</sup> Thorax / Oberbauch mit Kontrastmittel	Alternative zu CT <sup>1</sup> , falls CT nicht durchführbar
Bronchoskopie mit Biopsie <sup>3</sup>	bei bildgebendem Verdacht und zugänglicher Raumforderung

## Untersuchung

## Empfehlung

transthorakale Biopsie

bei bildgebendem Verdacht und peripherem Rundherd

<sup>1</sup> CT – Computertomographie;

<sup>2</sup> MRT – Magnetresonanztomographie;

<sup>3</sup> Alternative bei peripheren Raumforderungen: Bürste, Nadel o. a.;

Nach Sicherung und Differenzierung eines primären Lungenkarzinoms durch die Pathologie ist eine gezielte Ausbreitungsdiagnostik (Staging) unter Berücksichtigung klinischer Symptome ([Tabelle 3](#)) indiziert. Metastasen können beim Nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom in fast allen Regionen des Körpers auftreten. Die häufigsten Lokalisationen sind Lymphknoten, ipsi- oder kontralaterale Lunge, Skelett, Leber, Nebennieren und ZNS.

Tabelle 3: Ausbreitungsdiagnostik

## Untersuchung

## Anmerkung

Pleurapunktion

bei Pleuraerguss, ggf. Pleurabiopsie und Thorakoskopie

Sonographie Oberbauch

PET-CT<sup>1</sup>

bei kurativem Therapiekonzept

EUS / EBUS<sup>2</sup> mit Biopsie

bei V. a. mediastinalen Lymphknotenbefall

Mediastinoskopie

Alternative zu EUS / EBUS<sup>2</sup>

MRT<sup>4</sup> Schädel

Methode der ersten Wahl zur Diagnostik zerebraler Metastasen

CT<sup>3</sup> Schädel

falls MRT<sup>4</sup> Schädel nicht durchführbar

Untersuchung	Anmerkung
Knochenszintigraphie	falls PET-CT <sup>1</sup> nicht durchführbar
CT <sup>3</sup> Abdomen (einschl. Nebennieren und unterer Leberrand)	falls PET-CT <sup>2</sup> nicht durchführbar
MRT <sup>4</sup> Ganzkörper	Alternative, falls PET-CT nicht möglich; bei fehlendem kurativen Therapieanspruch nicht indiziert

<sup>1</sup> PET-CT – Positronenemissionstomographie mit Computertomographie;

<sup>2</sup> EUS/EBUS – endobronchialer oder endoösophagealer Ultraschall mit Feinnadelbiopsie;

<sup>3</sup> CT – Computertomographie;

<sup>4</sup> MRT – Magnetresonanztomographie;

## 5.2 Klassifikation

### 5.2.1 Stadien

Die Klassifikation erfolgt auf der Basis der TNM und der UICC 7 Kriterien [10], siehe [Tabellen 4](#) und [5](#), im Stadium IIIA N2 zusätzlich nach Robinson siehe [Tabelle 6](#) [11].

Tabelle 4: Beschreibung der TNM Stadien nach IASLC Lung Cancer Staging Project [10]

Kategorie	Stadium	Kurzbeschreibung
	Tis	• Carcinoma in situ
T (Tumor)	T1	• größter Durchmesser < 3cm, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, Hauptbronchus nicht beteiligt
	• T1a	◦ größter Durchmesser < 2cm

Kategorie	Stadium	Kurzbeschreibung
-----------	---------	------------------

- |  |       |                                  |
|--|-------|----------------------------------|
|  | • T1b | ◦ größter Durchmesser > 2 < 3 cm |
|--|-------|----------------------------------|

- |    |   |
|----|---|
| T2 | • größter Durchmesser > 3 < 7 cm oder     |
|    | • Infiltration des Hauptbronchus oder     |
|    | • Infiltration der viszeralen Pleura oder |
|    | • tumorbedingte partielle Atelektase      |

- |     |                                  |
|-----|----------------------------------|
| T2a | ◦ größter Durchmesser > 3 < 5 cm |
|-----|----------------------------------|

- |     |                                  |
|-----|----------------------------------|
| T2b | ◦ größter Durchmesser > 5 < 7 cm |
|-----|----------------------------------|

- |    |  |
|----|--|
|    | • größter Durchmesser > 7 cm oder  |
|    | • Infiltration von Zwerchfell, N. phrenicus, mediastinaler Pleura oder parietalem Perikard |
| T3 | • Tumor im Hauptbronchus < 2 cm distal der Karina, aber ohne Beteiligung der Karina        |
|    | • Tumor-assoziierte komplette Atelektase oder obstruktive Pneumonie                        |
|    | • zusätzlicher Tumorknoten im selben Lungenlappen  |

- |    |  |
|----|--|
| T4 | • Tumor jeder Größe mit Infiltration von Mediastinum, Herz, großen Gefäßen, Trachea, N. recurrens, Ösophagus, Wirbelkörper oder Karina |
|    | • zusätzlicher Tumorknoten in einem anderen ipsilateralen Lungenlappen   |

N  
(Lymphknoten) N0

- |  |                               |
|--|-------------------------------|
|  | • keine Lymphknotenmetastasen |
|--|-------------------------------|

Kategorie	Stadium	Kurzbeschreibung
M (Metastase)	N1	<ul style="list-style-type: none"> <li>Metastase in ipsilateralen, peribronchialen und / oder ipsilateralen hilären Lymphknoten und / oder intrapulmonalen Lymphknoten</li> </ul>
	N2	<ul style="list-style-type: none"> <li>Metastase in ipsilateralen mediastinalen und / oder subkarinalen Lymphknoten</li> </ul>
	N3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Metastase in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen hilären, ipsi- oder kontralateral tief zervikalen, supraklavikulären Lymphknoten</li> </ul>
	M0	<ul style="list-style-type: none"> <li>keine Fernmetastasen</li> </ul>
	M1	<ul style="list-style-type: none"> <li>Fernmetastasen</li> </ul>
	M1a	<ul style="list-style-type: none"> <li>◦ separater Tumorknoten in einem kontralateralen Lungenlappen</li> </ul>
	M1b	<ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Pleura mit knotigem Befall</li> <li>◦ maligner Pleuraerguss</li> <li>◦ maligner Perikarderguss</li> <li>◦ Fernmetastasen</li> </ul>

Tabelle 5: Klassifikation der Tumorstadien nach UICC 7 [[10](#)]

Stadium	Primärtumor	Lymphknoten	Fernmetastasen
0	Tis	N0	M0
IA	T1a/b	N0	M0
IB	T2a	N0	M0

Stadium	Primärtumor	Lymphknoten	Fernmetastasen
IIA	T2b	N0	M0
	T1a/b	N1	M0
	T2a	N1	M0
IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1a/b	N2	M0
	T2 a/b	N2	M0
	T3	N1/2	M0
	T4	N0/1	M0
IIIB	T4	N2	M0
	jedes T	N3	M0
IV	jedes T	jedes N	M1a
	jedes T	jedes N	M1b

Tabelle 6: Subklassifikation des Stadiums IIIA N2 (nach Robinson) [[11](#)]

Stadium	Beschreibung
IIIA <sub>1</sub>	inzidentelle Lymphknotenmetastasen nach postoperativer Aufarbeitung im Präparat
IIIA <sub>2</sub>	intraoperativer Nachweis von Lymphknotenmetastasen in einer Lymphknotenstation

Stadium	Beschreibung
IIIA <sub>3</sub> *	präoperativer Nachweis von Lymphknotenmetastasen in einer oder mehreren Lymphknotenstationen (PET, Mediastinoskopie, Biopsie)
IIIA <sub>4</sub>	ausgedehnte („bulky“) 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

\*klinisch ist in diesem Stadium eine weitere Unterteilung in unilevel (U) und multilevel (M) sinnvoll

### 5.2.2 Histologie

Die histologische Klassifikation nach WHO / IARC unterteilt die Karzinome in

- Plattenepithelkarzinom
- Adenokarzinom
- großzelliges Karzinom
- adenosquamöses Karzinom
- sarkomatoides Karzinom
- kleinzelliges Karzinom
- Karzinoid
- Speicheldrüsentumor

Innerhalb dieser Gruppen werden unterschiedliche Kategorien mit Varianten differenziert [12]. Dies gilt vor allem für das Adenokarzinom, bei dem der lepidische Subtyp bis zur minimal-invasiven Form prognostisch relevant ist.

Hohe therapeutische Relevanz hat die Unterteilung der neuroendokrinen Tumore (NET) der Lunge. Deren Spektrum ist breit und reicht von den relativ indolenten Karzinoiden zu den aggressiven kleinzelligen Lungenkarzinomen (SCLC). Diese Tumoren werden in der Onkopedia Leitlinie [Lungenkarzinom, kleinzellig \(SCLC\)](#) behandelt.



## 5.3 Allgemeinzustand und Komorbidität

Die Therapieoptionen werden bei Patienten mit Lungenkarzinom oft durch reduzierten Allgemeinzustand sowie kardiovaskuläre, pulmonale oder andere, auch altersbedingte Komorbidität eingeschränkt. Dies betrifft sowohl die kurative als auch die palliative Therapie.

### 5.3.1 Klinische und funktionelle Operabilität

Wenn keine primären Kontraindikationen gegen eine Operation bestehen, sind vor allem die zu erwartende postoperative Lungenfunktion (siehe [Tabelle 7](#)) und das perioperative kardiovaskuläre Risiko zu berücksichtigen (siehe [Tabelle 8](#)). Ein differenzierter Algorithmus zur prätherapeutischen Fitness von Patienten mit Lungenkarzinom wurde von der European Respiratory Society (ERS) und der European Society of Thoracic Surgeons (ESTS) erarbeitet [[13](#)].

Tabelle 7: Untersuchungen zur Lungenfunktion [[6](#), [13](#)]

Untersuchung	Anmerkung
Spirometrie: FEV <sub>1</sub> <sup>1</sup> , TLCO <sup>2</sup>	Methode der ersten Wahl
Ganzkörperplethysmographie	bei Patienten mit erhöhtem funktionellen Risiko
arterielle Blutgase in Ruhe	bei Patienten mit erhöhtem funktionellen Risiko
Spiroergometrie	bei Patienten mit Einschränkung von FEV <sub>1</sub> und / oder Diffusionskapazität (TLCO)

<sup>1</sup> FEV<sub>1</sub> – forciertes expiratorisches 1-Sekunden-Volumen;

<sup>2</sup> TLCO – CO-Transferfaktor (CO-Diffusionskapazität);

Tabelle 8: Klinische Prädiktoren eines erhöhten, perioperativen, kardiovaskulären Risikos (nach American College of Cardiology (ACC) und American Heart Association (AHA)) [[14](#)]

Risiko	Parameter
hoch	• instabile koronare Herzkrankheit

Risiko	Parameter
mittel	<ul style="list-style-type: none"> <li>◦ kürzlicher Myokardinfarkt mit Hinweis auf relevantes Ischämischerisiko, basierend auf klinischen Symptomen oder nicht-invasiven Untersuchungen</li> <li>◦ instabile oder schwere Angina pectoris (Grad 3 oder 4)</li> <li>• dekompenzierte Herzinsuffizienz</li> <li>• signifikante Arrhythmien <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ AV Block II. oder III. Grades</li> <li>◦ symptomatische ventrikuläre Arrhythmien bei Herzinsuffizienz</li> <li>◦ supraventrikuläre Arrhythmien mit nicht kontrollierter Herzfrequenz</li> </ul> </li> <li>• schwere Herzklappenerkrankung</li> <li>• leichte Angina pectoris (Grad 1 oder 2)</li> <li>• vorhergehender Myokardinfarkt, basierend auf der Anamnese oder pathologischen Q Zacken</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• kompensierte Herzinsuffizienz oder Z. n. dekompenzierter Herzinsuffizienz</li> <li>• Diabetes mellitus</li> </ul>
gering	<ul style="list-style-type: none"> <li>• fortgeschrittenes Alter (&gt; 70 Jahre)</li> <li>• abnormes EKG (linksventrikuläre Hypertrophie, Linksschenkelblock, Kammerendteilveränderungen)</li> <li>• fehlender Sinusrhythmus bei normfrequenter Kammeraktion (z. B. Vorhofflimmern)</li> <li>• geringe Belastbarkeit</li> </ul>

## Parameter

### Risiko

- Z. n. Apoplex
- schlecht eingestellte arterielle Hypertonie

### 5.3.2 Geriatrisches Assessment

Zur objektiven Erfassung des Allgemeinzustands wird die Verwendung von Instrumenten des Geriatrischen Assessment empfohlen, siehe Wissensdatenbank [Geriatrisches Assessment](#). Besonders geeignet sind Tests zur Objektivierung von Mobilität und Komorbidität. Die Indikation zur Durchführung weiterer Tests orientiert sich am klinischen Eindruck und an der geplanten Behandlung.

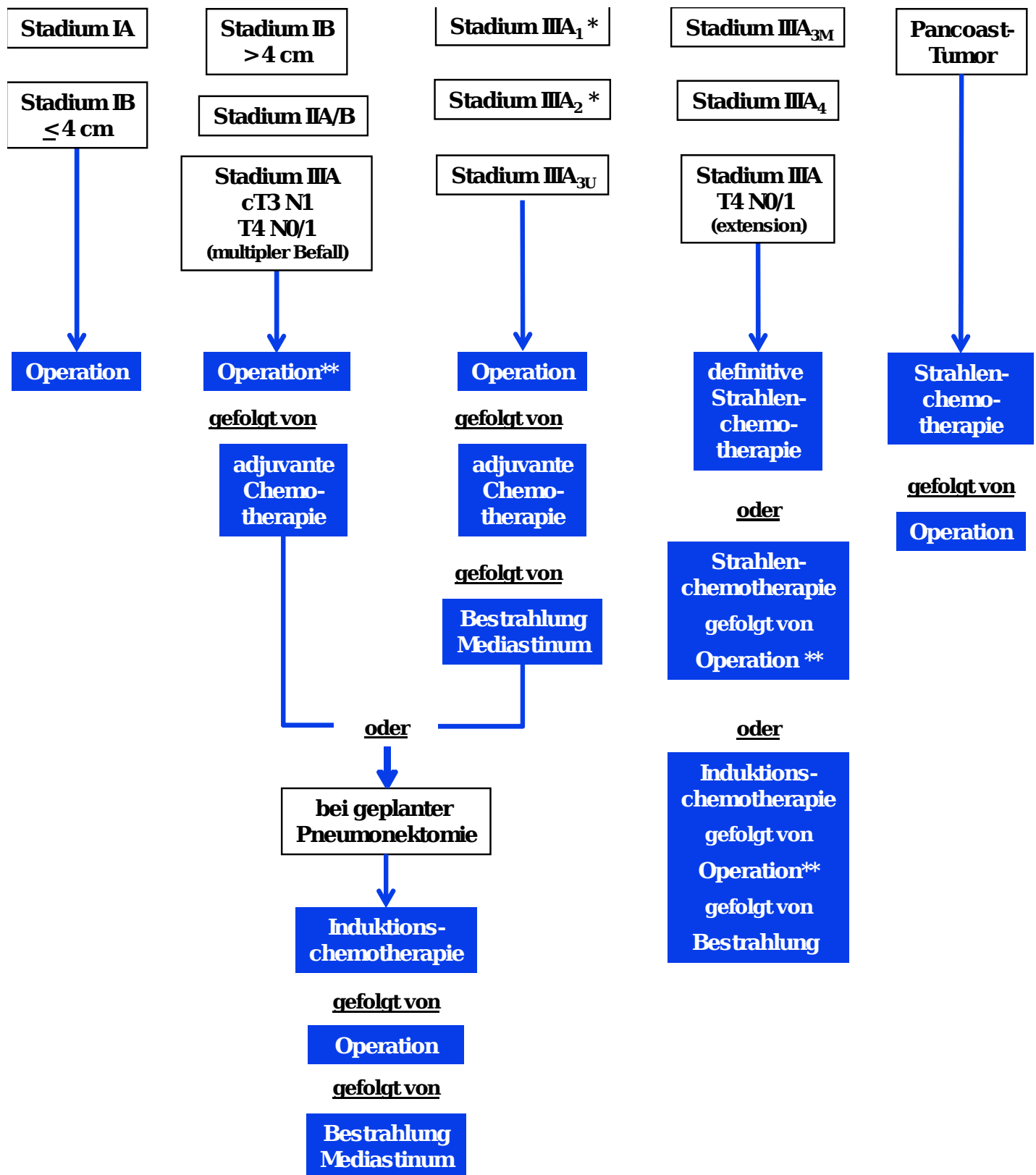
## 6 Therapie

### 6.1 Therapiestruktur

Die Behandlung erfolgt stadienabhängig [6, 15, 16], siehe [Abbildung 4](#). Basis der ersten Therapieentscheidung ist die klinische Stadieneinteilung unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes, der lungenfunktionellen Reserve und Komorbiditäten. Nach einer Operation wird die weitere Therapie durch die Ergebnisse der pathologischen Untersuchungen und des Lymphknotenstatus bestimmt. Nach einer primären systemischen Behandlung mit oder ohne Bestrahlung wird das weitere Vorgehen durch das Ansprechen auf die Therapie bestimmt.

Aufgabe interdisziplinärer Tumorkonferenzen ist die kritische Abwägung der differenzialtherapeutischen Optionen als Basis der ärztlichen Empfehlung. Die umfassende Information des Patienten ist Voraussetzung für seine autonome Entscheidung. Ein Algorithmus für die Primärtherapie ist in [Abbildung 5](#) dargestellt. Wenn immer möglich, sollen Patienten im Rahmen klinischer Studien behandelt werden.

Abbildung 4: Therapiestruktur für das Nicht-kleinzellige Lungenkarzinom (NSCLC)



kurative Therapie; palliative Therapie;

\* klinische Stadien;

\*\* individuelle Konzepte bei den Stadien IIIA cT3N1 und T4N0/1 in Abhängigkeit

von den benachbarten, infiltrierten Strukturen (z. B. Wirbelkörper, Mediastinum, große Gefäße)

Die Empfehlungen für die lokale Therapie mit kurativem Anspruch gelten für die gesamte Gruppe der nicht-kleinzelligen Lungenkarzinome. Bei der palliativen systemischen Therapie werden die Empfehlungen nach histologischen und genetischen Markern differenziert.

### **6.1.1 Stadium IA**

Die Operation ist die Therapie der Wahl, wenn keine Kontraindikationen vorliegen. Die postoperativen 5-Jahresüberlebensraten liegen für das Stadium IA bei 75-80% [10, 18]. Eine adjuvante Chemotherapie verbessert die 5-Jahresüberlebensrate nicht [16]. In der postoperativen Situation nach R0 Resektion hat die Strahlentherapie einen negativen Einfluss auf die Prognose und ist nicht indiziert. Die Strahlentherapie ist eine Alternative als primäre Therapiemaßnahme bei funktionell inoperablen Patienten. Mit stereotaktischen Methoden werden lokale Kontrollraten erzielt, die denen der Chirurgie gleichwertig sind. In einer neuen Übersicht an 176 Patienten im Stadium I und schwerer COPD GOLD III-IV lag die 3-Jahres-Überlebensrate nach stereotaktischer Bestrahlung bei 43-70%. Ergebnisse prospektiv randomisierter Studien stehen aus.

### **6.1.2 Stadium IB**

Die Operation ist die Therapie der Wahl, wenn keine Kontraindikationen vorliegen. Die postoperativen 5-Jahresüberlebensraten liegen für das Stadium bei 55 - 60 % [10, 18, 19, 20]. In der Metaanalyse führt die adjuvante Chemotherapie im Stadium IB zu einer Verbesserung der 5-Jahresüberlebensrate um absolut 1,8% [18].

Die aus den Daten abgeleiteten Empfehlungen verschiedener Leitlinien sind nicht einheitlich [6, 15, 17, 22]. Retrospektive Analysen deuten darauf hin, dass möglicherweise Patienten mit zusätzlichen Risikofaktoren (z. B. Tumorgroße  $\geq 4$  cm) in stärkerem Maße von einer adjuvanten Chemotherapie profitieren. Diese zusätzlichen Parameter sind nicht prospektiv validiert.

Als individuelles Konzept kann Patienten im Stadium IB mit einer Tumorgroße  $> 4$ cm eine adjuvante Chemotherapie angeboten werden. In diesem Zusammenhang ist besonders auf potentielle Kontraindikationen und Komorbiditäten zu achten. Empfehlungen zur Durchführung der adjuvanten Chemotherapie finden sich in [Kapitel 6.2.3.1](#) und in [Therapieprotokolle](#).

Eine Alternative zur adjuvanten ist die neoadjuvante Chemotherapie oder Induktionschemotherapie bei Patienten, die eine Tumorgroße  $> 4$  cm aufweisen, die Kandidaten für eine adjuvante Chemotherapie sind oder bei denen eine Pneumonektomie geplant ist, siehe [Kapitel 6.2.3.2](#)

Eine adjuvante Bestrahlung ist nur indiziert nach inkompletter Resektion, wenn eine Nachresektion nicht möglich ist. In der postoperativen Situation nach R0 Resektion hat sie einen negativen Einfluss auf die Prognose und ist nicht indiziert. Die Strahlentherapie ist eine Alternative als primäre Therapiemaßnahme bei inoperablen Patienten.

### **6.1.3 Stadium IIA und IIB**

Die Operation ist die Therapie der Wahl, wenn keine Kontraindikationen vorliegen. Die postoperativen 5-Jahresüberlebensraten liegen für das Stadium IIA zwischen 45 und 55%, für das Stadium IIB zwischen 35 und 45% [19, 20]. Nach einer R0 Resektion wird eine adjuvante Chemotherapie empfohlen. Sie führte in einer Metaanalyse von 34 Studien mit unterschiedlichen Chemotherapie-Protokollen zu einer Verbesserung der 5-Jahresüberlebensrate um 5% absolut [19]. In der Langzeit-Metaanalyse von mit Cisplatin / Vinorelbin behandelten Patienten der LACE Studie lag die 5-Jahresüberlebensrate um 11,6% höher als in der Kontrollgruppe [21].

Eine Alternative zur adjuvanten ist die neoadjuvante oder Induktionschemotherapie, siehe [Kapitel 6.2.3.1](#)

In der postoperativen Situation nach R0 Resektion hat die Strahlentherapie einen negativen Einfluss auf die Prognose und ist nicht indiziert. Die Strahlentherapie ist eine Alternative als primäre Therapiemaßnahme bei inoperablen Patienten. Sie kann auch indiziert sein in einer R1 oder R2 Situation, wenn eine erneute Operation nicht möglich ist.

### **6.1.4 Stadium III - Übersicht**

Das Stadium III umfasst eine heterogene Gruppe von Patienten, siehe [Tabelle 4](#). Die 5-Jahresüberlebensraten liegen für das Stadium IIIA zwischen 15 und 40%, für das Stadium IIIB zwischen 5 und 10% [19, 20]. Vor allem Ausmaß und Lokalisation der Lymphknotenmetastasen sind prognostisch relevant. Beim Lymphknotenstatus N2 des Stadiums IIIA ermöglicht die Subklassifikation nach Robinson eine am Rezidivrisiko adaptierte Therapie, siehe [Tabelle 5](#).

#### **6.1.4.1 Operable Stadien IIIA: Stadium IIIA (T3 N1, T4N0, T4 N1)**

Die Therapieempfehlungen für Patienten im klinischen Stadium T3 N1, T4 N0 und T4 N0/1 entsprechen denen für das Stadium IIB. Die Operation ist die Therapie der Wahl, wenn keine Kontraindikationen vorliegen. In der Regel sollten Patienten mit Infiltration von Thoraxwand (T3), Wirbelkörper, Trachea oder Bifurkation (T4 extension (T4 Ext)) zur Evaluation der Resektabilität einem erfahrenen Thoraxchirurgen vorgestellt werden. Bei Infiltration von Aorta oder Ösophagus (T4 extension (T4 Ext)) sind operative Verfahren eher zurückhaltend zu bewerten. Auch die Empfehlungen zum Vorgehen bei diesen Patienten soll in der interdisziplinären Konferenz besprochen werden. Bei einem durch Befall

mehrerer ipsilateraler Lungenlappen bedingtem T4-Stadium sollte eine Operation erwogen werden. Hierbei sollten lungenschonende Verfahren bevorzugt werden.

Nach einer R0 Resektion wird eine adjuvante Chemotherapie empfohlen. Empfehlungen zur Durchführung der adjuvanten Chemotherapie finden sich in [Kapitel 6.2.3.1](#) und in [Therapieprotokolle](#).

Eine Alternative zur adjuvanten ist die neoadjuvante oder Induktionschemotherapie, siehe [Kapitel 6.2.3.2](#)

Wenn Unklarheit besteht, ob primär eine R0 Resektion erreicht werden kann, stellt auch die präoperative Strahlenchemotherapie für selektionierte Patienten eine Option dar.

#### **6.1.4.2 Operable Stadien IIIA: Stadien IIIA<sub>1</sub>, IIIA<sub>2</sub> und IIIA<sub>3</sub> unilevel (IIIA<sub>3u</sub>)**

Bei Patienten in den Stadien IIIA<sub>1</sub> und IIIA<sub>2</sub> ist das Stadium N2 definitionsgemäß erst intraoperativ bzw. in der histologischen Aufarbeitung diagnostiziert worden. Bei diesen Patienten ist postoperativ eine adjuvante Chemotherapie indiziert. Sie führt in der Metaanalyse von unterschiedlich behandelten Patienten im Stadium IIIA zu einer Verbesserung der 5-Jahresüberlebensrate um 5% absolut [19], in der Langzeit-Analyse von mit Cisplatin / Vinorelbin adjuvant behandelten Patienten um 14,7% absolut [21]. In diese Gruppe gehören auch Patienten mit einem Stadium IIIA<sub>3</sub> N2 unilevel, d. h. Lymphknotenbefall an einer ipsilateral mediastinalen Lokalisation. Nach einer R0 Resektion wird eine adjuvante Chemotherapie empfohlen. Empfehlungen zur Durchführung der adjuvanten Chemotherapie finden sich in Kapitel Kapitel [6. 2. 3. 1.](#) und in [Medikamentöse Tumorthherapie – Protokolle](#).

Die mögliche Rolle einer zusätzlichen adjuvanten Strahlentherapie des Mediastinums ist nicht geklärt. Sie reduziert das lokale Rezidivrisiko. Ein signifikanter Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit ist nicht nachgewiesen. In der Regel wird die adjuvante Strahlentherapie bei N2 Situation im Anschluss an die adjuvante Chemotherapie bei Patienten unter 65 Jahren in gutem Allgemeinzustand angeboten. Nach einer R1-Resektion – ohne die Option einer Nachresektion – kann die Strahlentherapie auch als primäre adjuvante Therapie indiziert sein. Zusätzliche Entscheidungsfaktoren für die interdisziplinäre Tumorkonferenz sind die lokale Situation und der N-Status.

Eine Alternative zur adjuvanten ist die neoadjuvante oder Induktionschemotherapie, siehe Kapitel [6. 2. 3. 2.](#)

Die Strahlenchemotherapie ist eine Alternative als primäre Therapiemaßnahme bei inoperablen Patienten, siehe Kapitel [6. 2. 2. 2.](#)

#### 6.1.4.3 Stadium IIIA<sub>3</sub> multilevel ((IIIA<sub>3m</sub>))

Das optimale therapeutische Konzept bei diesen Patienten wird kontrovers diskutiert. Entscheidend ist die Frage, ob beim individuellen Patienten ein kurativer Therapieanspruch besteht. Das Vorgehen wird prätherapeutisch im Rahmen interdisziplinärer Tumorkonferenzen festgelegt. Optionen sind

- definitive Strahlenchemotherapie. Diese Therapiemodalität wird international als Standard angesehen. Der Wert einer konsolidierenden Chemotherapie nach Strahlenchemotherapie wurde bisher nicht belegt, siehe [Lungenkarzinom Studienergebnisse](#).
- primäre (neoadjuvante) Chemotherapie, gefolgt von Operation oder Bestrahlung. Die präoperative Chemotherapie führte in der Metaanalyse von 7 Studien zu einer Steigerung der 5-Jahresüberlebensrate um 6-7 % absolut gegenüber einer alleinigen Operation [23]. Ob eine anschließende Operation, eine Bestrahlung oder eine kombinierte Induktionschemo- und Strahlentherapie die beste Methode zur optimalen lokalen Tumorkontrolle ist, ist nicht geklärt. Diese Entscheidung wird wesentlich von der funktionellen Operabilität und dem Allgemeinzustand des Patienten bestimmt. Falls eine Operation durchgeführt wird, sollte sie als Lobektomie erfolgen. Die Pneumonektomie nach Induktionstherapie ist mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert.

#### 6.1.4.4 Stadium IIIA<sub>4</sub>, Stadium IIIB (alle T N3)

Empfohlen wird eine kombinierte Strahlenchemotherapie. Sie führte in der Metaanalyse von 9 Studien zu einer Steigerung der 2-Jahresüberlebensrate um 8% absolut gegenüber einer alleinigen Strahlentherapie [24]. Bei der Strahlenchemotherapie ist die kombinierte Behandlung einer sequenziellen Applikation überlegen. In Metaanalysen steigert sie die 2-Jahresüberlebensrate um 10% [24], die 5-Jahresüberlebensrate um 4,5% [25].

Die Chemotherapie zur Strahlentherapie kann niedrig dosiert, z.B. Cisplatin 30 mg/m<sup>2</sup> wöchentlich bzw. 6 mg/m<sup>2</sup> täglich, oder vieldosiert appliziert werden, siehe [Medikamentöse Tumorthherapie – Protokolle](#). Die Entscheidung sollte vom Allgemeinzustand sowie von der Größe des Strahlenfeldes abhängig gemacht werden. In einer kürzlich publizierten Studie bei japanischen Patienten > 70 Jahre führte die kombinierte Strahlenchemotherapie mit niedrigdosiertem Carboplatin zu einer Verlängerung der Überlebenszeit. Diese Daten stehen allerdings im Widerspruch zu älteren Studienergebnissen zum Einsatz von Carboplatin als Strahlensensitizer, siehe [Lungenkarzinom Studienergebnisse](#).

Eine konsolidierende Chemotherapie nach Strahlenchemotherapie kann derzeit außerhalb von Studien nicht empfohlen werden.



### **6.1.5Pancoast-Tumor**

Pancoast-Tumore (engl. Synonym: Superior Sulcus Tumor) sind eine distinkte Entität [26]. Charakteristisches Merkmal sind die Folgen des lokalen Wachstums, ausgehend von der Lungenspitze, mit Infiltration neuraler (Plexus brachialis, Ganglion stellatum) und / oder ossärer Strukturen (Rippen, Wirbelkörper). Entscheidend für die Therapieplanung ist die optimale lokale Bildgebung mittels MRT Thorax. Sie ist die Basis zur Beurteilung der Operabilität, insbesondere die Beziehung zum Plexus brachialis, ggf. zu den Neuroforamina oder den Wirbelkörpern.

Prospektiv randomisierte Studien zur Therapie von Pancoast-Tumoren fehlen. Die besten Ergebnisse werden durch eine primäre Induktionschemo- und Strahlentherapie erzielt, gefolgt von einer Operation in kurativer Intention. Die Prognose wird wesentlich vom primären Lymphknotenstatus und vom Erreichen einer R0 Resektion bestimmt.

Die Strahlentherapie wird mit 40 – 50 Gy, konventionell dosiert oder hyperfraktioniert akzeleriert, durchgeführt. Die Chemotherapie enthält Cisplatin plus Etoposid. Eine enge Abstimmung zwischen den konservativen Disziplinen und den operativen Disziplinen (Thoraxchirurgie und ggf. Neurochirurgie) ist entscheidend insbesondere zur Frage der Operabilität nach Induktions-Radio-Chemotherapie.

### **6.1.6Stadium IV**

35 – 40 % der Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom werden im Stadium IV diagnostiziert. Bei der Mehrzahl der Patienten ist der Therapieanspruch palliativ [6, 16, 27]. Ausnahme sind Patienten mit solitären Nebennieren-, ZNS- oder Lungenmetastasen, bei denen ein kurativer Therapieansatz in Frage kommt.

#### **6.1.6.1Stadium IV mit solitären Nebennieren-, ZNS- oder pulmonalen Metastasen**

Patienten mit einer solitären Nebennierenmetastase oder bis zu 3 solitären ZNS Metastasen, d. h. Patienten ohne extraadrenale bzw. extrazerebrale Metastasen, kann ein Therapiekonzept mit einem kurativen Ansatz angeboten werden. Voraussetzung hierzu ist eine lokal kurativ zu behandelnde Erkrankung, d.h. eine lokale Tumorausdehnung bis maximal IIIA3. Die Diagnostik soll mit einer adäquaten Bildgebung zum Ausschluss weiterer Metastasen erfolgen, siehe [Tabelle 3](#). Die Patienten sollten einer optimalen lokalen Therapie der solitären Metastasen zugeführt werden. Das bedeutet

- solitäre Nebennierenmetastase: Operation
- solitäre ZNS Metastasen (gesichert durch MRT Diagnostik): Operation + Ganzhirnbestrahlung oder Radiochirurgie + Ganzhirnbestrahlung

- Primärtumor: Operation

Die Applikation einer systemischen Therapie (Chemotherapie oder ggf. Therapie mit einem Kinaseinhibitor) in diesem Behandlungskonzept scheint Voraussetzung für eine langfristige Heilung zu sein, die Sequenz ist allerdings nicht prospektiv geprüft. Empfehlenswert ist die Applikation der systemischen Therapie vor Operation des Lungentumors zur Evaluation des Ansprechens des Primärtumors und zur Schaffung eines Zeitfensters zwischen den operativen Eingriffen. In diesem Zeitintervall kann auch überprüft werden, ob der Patient kurzfristig neue Metastasen entwickelt.

Bei isolierter pulmonaler (kontralateraler) Metastasierung sollte eine histologische Sicherung zum Ausschluss eines Zweitkarzinoms erfolgen. In dieser Situation ist gegebenenfalls ein kuratives Konzept möglich.

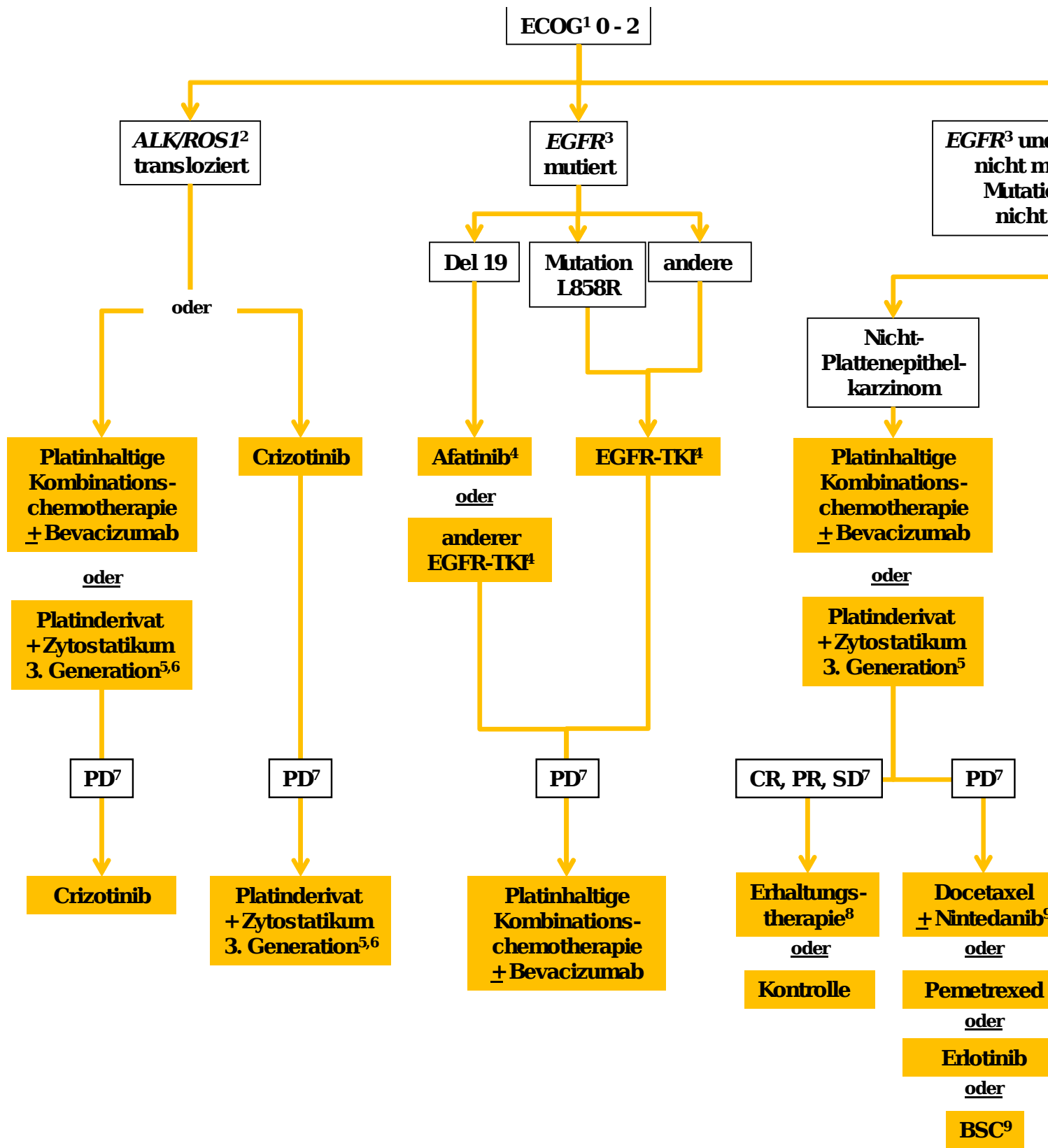
Inwieweit isolierte Knochenmetastasen eine ähnliche Biologie aufweisen wie isolierte Nebennieren- oder ZNS-Metastasen, ist derzeit durch größere Fallserien nicht gesichert.

#### **6.1.6.2 Stadium IV mit multiplen Metastasen**

Bei diesen Patienten ist das Therapieziel palliativ. Die mediane Überlebenszeit liegt zwischen 8 und 12 Monaten. Bei Patienten mit aktivierenden Exon 19- oder Exon 21- sowie sog. „seltenen (uncommon)“ *EGFR* Mutationen sowie mit *ALK*- und *ROS1*-Translokationen unter gezielter Therapie ist sie mit >30 Monaten deutlich länger. Palliative Therapie beinhaltet die Behandlung körperlicher und psychischer Beschwerden. Sie erfolgt interdisziplinär. Die Diagnostik erfolgt Symptom- und Therapie-orientiert, s. [Tabelle 2](#).

Über viele Jahre wurde die systemische Therapie bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom ausschließlich nach klinischen Kriterien wie Komorbidität und Allgemeinzustand durchgeführt. In den letzten 5 Jahren zeichnet sich die Möglichkeit einer zusätzlichen Differenzierung auf der Basis histologischer und genetischer Marker ab. Ein Algorithmus für die Erstlinientherapie ist in [Abbildung 5](#) dargestellt.

Abbildung 5: Algorithmus für die medikamentöse Erstlinientherapie in fortgeschrittenen Stadien



<sup>1</sup>Eastern Cooperative Oncology Group - Klassifikation des Allgemeinzustandes;

<sup>2</sup>ALK - Gen der Anaplastic Lymphoma Kinase;

<sup>3</sup>EGFR - Gen des Epidermal Growth Factor Receptor;

<sup>4</sup>Afatinib – Verlängerung der Überlebenszeit bei Patienten mit aktivierenden Exon 19-Deletionen;

<sup>5</sup>Zytostatika 3. Generation – Gemcitabin, Taxane, Vinorelbin;

<sup>6</sup>bevorzugt Pemetrexed beim ALK+ NSCLC;

<sup>7</sup>CR – komplette Remission, PR – partielle Remission, SD – stabile Erkrankung;

<sup>8</sup>Erhaltungstherapie – Bevacizumab bei Nicht-Plattenepithelkarzinom und nach Vorbehandlung mit Bevacizumab; Erlotinib unabhängig von Histologie und Vorbehandlung; Pemetrexed bei Adenokarzinom und nach Vorbehandlung mit Pemetrexed;

<sup>9</sup>nur bei Adenokarzinom;

<sup>10</sup>BSC – Best Supportive Care;

Die Therapie richtet sich nach dem Allgemeinzustand, der Vorbehandlung, der Symptomatik, spezifischer Komorbidität und der Patientenpräferenz. Die Auswahl der Substanzen wird bestimmt durch die histologische Klassifikation des Tumors sowie durch molekularpathologische Alterationen (molekular-stratifizierte Therapie). Die Erhebung des *EGFR*-Mutationsstatus, des *ALK*- und des *ROS1*-Translokationsstatus soll möglichst bei allen Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom unabhängig vom Raucherstatus sowie bei Nie- oder Leichter Rauchern (<10 Packyear und >15 Jahre Rauchstopp) mit Plattenepithelkarzinom vor Beginn der medikamentösen Erstlinientherapie erfolgen. Das Wissen um die therapeutischen Optionen ermöglicht ein optimales Patientenmanagement.

#### 6.1.6.2.1 Erstlinientherapie

Die Ergebnisse der randomisierten Studien lassen sich folgendermaßen zusammenfassen, siehe auch [Lungenkarzinom Studienergebnisse](#):

- Palliative Chemotherapie führt zur Symptomlinderung und einer geringen, statistisch signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit.
- Gezielte Therapie bei den genetisch definierten Subgruppen mit *EGFR*-aktivierenden Mutationen, *ALK*- oder *ROS1*- Translokationen führt zu hohen Remissionsraten und zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens. Der Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit konnte in den Zulassungsstudien aufgrund von Crossover-Effekten nicht belegt werden, retrospektive Kohortenanalysen in genetisch definierten Subgruppen zeigen jedoch eine substantiell verlängerte Überlebenszeit bei Behandlung dieser Patienten mit den spezifischen Kinaseinhibitoren im Vergleich zur Chemotherapie. Wegen der geringeren Nebenwirkungen, der besseren Symptomkontrolle, der höheren Ansprechraten, des längeren progressionsfreien Überlebens und der verbesserten Lebensqualität wird die molekular-stratifizierte Therapie mit Inhibitoren der *EGFR* Tyrosinkinase (Afatinib, Erlotinib, Gefitinib) bei Patienten mit einer *EGFR*-

aktivierenden Mutation empfohlen, siehe [Lungenkarzinom Studienergebnisse](#). In den LUX-Lung 3- und LUX-Lung 6- Studien wurde ein Überlebensvorteil von etwa 12 Monaten für Afatinib im Vergleich zu einer Chemotherapie (Pemetrexed und Cisplatin in der LUX-Lung 3, Gemcitabin und Cisplatin in der LUX-Lung 6) in der Subgruppe der Patienten mit aktivierenden Exon 19 Deletionen erreicht. Dieser Überlebensvorteil ließ sich auch nicht durch eine TKI Therapie nach initialer Chemotherapie kompensieren. Ergebnisse direkter vergleichender Studien mit Afatinib vs Erlotinib oder Gefitinib stehen aus.

- Bei Patienten mit einer *ALK*- Translokation ist eine Therapie mit Crizotinib indiziert. Sowohl in der Erst- als auch in der Zweitlinientherapie führt es zu einer signifikanten Erhöhung der Remissionsrate und zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens gegenüber Chemotherapie-haltigen Kontrollarmen, siehe [Lungenkarzinom Studienergebnisse](#) und [Lungenkarzinom Zulassungsstatus](#). Patienten mit *ROS1*-Translokation sollten ebenfalls mit Crizotinib behandelt werden.
- Bei Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinomen führt die Kombination von Bevacizumab mit Cisplatin / Pemetrexed, Cisplatin / Gemcitabin oder einer anderen platinhaltigen Zweierkombination im Vergleich mit der alleinigen Chemotherapie zu einer Steigerung der Remissionsraten, einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und in einigen Studien zu einer geringen, statistisch signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit. Pemetrexed hat eine besonders hohe Aktivität bei Patienten mit einer *ALK*-Translokation und ist das bevorzugte Zytostatikum für diese Patienten, wenn ein TKI nicht eingesetzt wird oder eingesetzt werden kann (z. B. Erstlinientherapie). Bei einer Erstlinientherapie mit Bevacizumab kann dieser Antikörper bis zum Progress weitergeführt werden.
- Kombinationschemotherapie mit zwei Zytostatika ist wirksamer als Monotherapie in Bezug auf die Remissionsrate, die progressionsfreie und die Gesamtüberlebenszeit. Die Remissionsraten liegen zwischen 15 und 30 %, die mittlere progressionsfreie Überlebenszeit zwischen 3 und 5 Monaten. Kombinationen sind mit einer höheren Therapie-assoziierten Toxizität belastet.
- Die meisten Erfahrungen liegen mit platinhaltigen Kombinationen vor. Mit Cisplatin werden signifikant höhere Remissionsraten als mit Carboplatin erreicht, in der Kombinationstherapie bei Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom auch eine längere Gesamtüberlebenszeit.
- Nicht-platinhaltige Kombinationen haben niedrigere Remissionsraten als platinhaltige Kombinationen.
- Bei stabiler Erkrankung (Stable Disease) sollte die platinhaltige Erstlinientherapie nach 4 Zyklen beendet werden.

- Bei Ansprechen sollten Kombinationstherapien nach 4-6 Zyklen beendet werden.
- Nach Erstlinientherapie kann unmittelbar anschließend eine Erhaltungstherapie mit ausgewählten Einzelsubstanzen durchgeführt werden. In einigen randomisierten Studien wurde die Überlebenszeit im Vergleich zu Kontrollen signifikant verlängert. Optionen sind
  - Switch Erhaltungstherapie (Switch Maintenance) mit Pemetrexed oder Erlotinib, insbesondere bei Patienten mit stabiler Erkrankung (stable disease)
  - kontinuierliche Gabe (Continuous Maintenance) mit Pemetrexed oder Bevacizumab
  - eine Doppel-Erhaltungstherapie, z. B. mit Pemetrexed und Bevacizumab ist derzeit kein Standard.
- Eine Alternative ist die Einleitung einer Zweitlinientherapie bei Progress. Notwendig ist eine engmaschige Kontrolle, z. B. in 6 wöchigen Abständen, um frühzeitig einen Progress zu diagnostizieren. Allerdings werden nur etwa 60% der Patienten, die eine Erstlinientherapie erhalten, mit einer Zweitlinientherapie behandelt.
- Bei älteren Patienten in gutem Allgemeinzustand sind die Ergebnisse einer Kombinationstherapie denen jüngerer Patienten gleich. Bei Patienten in reduziertem Allgemeinzustand werden eine Monotherapie, eine gut verträgliche Zweierkombination oder eine rein Symptom-orientierte Therapie empfohlen.

#### **6.1.6.2.2 Zweitlinientherapie**

Bei Patienten in gutem Allgemeinzustand kann eine Zweitlinientherapie zur Symptomlinderung und zur Verlängerung der Überlebenszeit führen. Neben dem Allgemeinzustand und der Symptomatik orientiert sich auch die Zweitlinientherapie an Histologie und molekularbiologischen Veränderungen.

Bei Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom wurde für Docetaxel, Erlotinib, sowie Pemetrexed in randomisierten Studien eine Verlängerung der Überlebenszeit gezeigt. Kombinationschemotherapien steigern die Remissionsraten, verlängern aber die Überlebenszeit nicht. Bei Patienten mit Adenokarzinom hat die Kombination von Docetaxel und dem Angiokinase-Inhibitor Nintedanib gegenüber einer Monotherapie mit Docetaxel zu einer signifikanten Verbesserung der Ansprechrate, des progressionsfreien Überlebens und der Gesamtüberlebenszeit geführt, siehe [Lungenkarzinom Studienergebnisse](#).

Aktuell wurde für Patienten mit Plattenepithelkarzinom in der Zweitlinientherapie erstmals die Wirksamkeit einer Immuntherapie gezeigt. Der PD1-Inhibitor Nivolumab führte gegenüber Docetaxel zu einer statistisch signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit, siehe [Lungenkarzinom Studienergebnisse](#) und [Lungenkarzinom Zulassung](#).

Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen sollten bei Resistenz gegen TKI rebiopsiert werden. Die Wirksamkeit der Behandlung mit einem anderen TKI der ersten oder zweiten Generation ist nicht gesichert. Bei Vorliegen einer EGFR T790M Resistenzmutation sollte der Einschluss in eine Studie mit einem T790M-spezifischen Drittgenerationsinhibitor angestrebt werden, siehe [Kapitel 10](#) Aktive Studien.

Bei Patienten mit ALK Mutationen führt die Zweitlinientherapie mit dem Tyrosinkinase-Inhibitor Crizotinib zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, verglichen mit Docetaxel oder Pemetrexed, siehe [Lungenkarzinom Studienergebnisse](#). In einer Kohortenstudie bei Patienten mit ROS1 Translokation sprachen 14/25 Patienten ebenfalls auf die Therapie mit Crizotinib an, siehe [Lungenkarzinom Studienergebnisse](#). Nach Erstlinientherapie mit Crizotinib führte der Zweitgenerations-ALK Inhibitor Ceritinib in einer Phase I- und einer Phase II-Studie zu einer Ansprechrates von 56,4% bzw. 37,1% und einer Dauer des Ansprechens von 8,3 bzw. 9,2 Monaten, siehe [Lungenkarzinom Studienergebnisse](#) und [Lungenkarzinom Zulassung](#). Bei Einleitung einer Chemotherapie wird eine Pemetrexed-haltige Kombination empfohlen.

## **6.2 Therapieoptionen**

### **6.2.1 Operation**

#### **6.2.1.1 Primärtumor**

Die Operation ist die Hauptmodalität bei kurativem Anspruch. Standard ist die Lobektomie [6, 13]. Eine Alternative zur offenen Lobektomie bei T1 und T2 Tumoren ist die minimal-invasive, videoassistierte thorakoskopische Operation (VATS). Sie ist potentiell mit geringeren pulmonalen Komplikationen assoziiert. Langzeitdaten vergleichender randomisierter Studien zum onkologischen Ergebnis der beiden Methoden stehen aus.

Weniger ausgedehnte Resektionen als eine Lobektomie wirken sich positiv auf die postoperative Lungenfunktion aus, sind aber mit einem erhöhten Rezidivrisiko belastet [6]. Sie werden im Stadium I bei Patienten mit Kontraindikationen gegen eine Lobektomie empfohlen.

Bei zentraler Tumorlokalisation ist, selten, eine Pneumonektomie indiziert. Die Letalität nach Pneumonektomie ist zwei- bis dreifach höher als nach Lobektomie aufgrund des größeren Lungenparenchymverlustes und einer immanenten Rechtsherzbelastung. Eine Möglichkeit, auch bei zentralem Tumorwachstum eine



radikale Resektion zu erzielen und die Pneumonektomie zu vermeiden, ist die Lobektomie mit Bronchus- und/oder Gefäßmanschettenresektion. Das operative Risiko entspricht in etwa dem einer einfachen Lobektomie.

#### **6.2.1.2 Lymphknoten**

Aufgabe einer Lymphknotenentfernung im Rahmen der Tumoroperation ist die Verbesserung der Prognose durch exakte Bestimmung des Tumorstadiums (N-Status) als Grundlage der stadienadaptierten postoperativen Therapie. Je nach Ausmaß der Lymphknotenentfernung wird unterschieden:

- Systematische Lymphknotendisektion: Dabei werden in vordefinierten Kompartimenten (interlobär, hilär und mediastinal) alle Lymphknotenstationen und die dort vorhandenen Lymphknoten komplett entfernt. Dieses Verfahren hat die höchste Sensitivität zur Diagnose eines vorhandenen Lymphknotenbefalls. Es wird als Standard empfohlen [6].
- Systematisches Lymphknotensampling: Hierbei werden aus den vordefinierten Lymphknotenstationen einzelne Lymphknoten entfernt.
- Punktueller Lymphknotensampling: Entfernung einzelner auffälliger Lymphknoten.

Eine Erhöhung der postoperativen Morbidität oder Letalität in Zusammenhang mit der Lymphknotendisektion ist nicht belegt. Auch bei PET - negativem Mediastinum werden abhängig von der Tumorlokalisierung und -größe in 10-16% tumorbefallene Lymphknoten bei einer systematischen intraoperativen Lymphknotendisektion detektiert.

#### **6.2.2 Strahlentherapie**

##### **6.2.2.1 Alleinige Strahlentherapie**

Bestrahlung ist eine effektive Therapie beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom. Sie ist indiziert bei nicht-operablen Patienten in den Stadien I und II. Optionen sind

- hyperfraktioniert (CHART)
- konventionell fraktioniert mit  $\geq 60$  Gy
- stereotaktisch

Beim operierten Patienten ist eine Bestrahlung indiziert nach inkompletter Resektion. In der postoperativen Situation nach R0 Resektion bei N0 oder N1 Status hat sie einen ungünstigen Einfluss auf die Prognose und ist nicht indiziert,



siehe [Lungenkarzinom Studienergebnisse](#). Bei N2 oder N3 Situation führt die postoperative Strahlentherapie zu einer Verbesserung der lokalen Kontrolle.

Die prophylaktische Schädelbestrahlung von Patienten im Stadium III reduziert die Inzidenz von Hirnmetastasen, hat aber keinen Einfluss auf die krankheitsfreie und die Gesamtüberlebensrate nach 1 Jahr, siehe [Lungenkarzinom Studienergebnisse](#).

Eine kritische Nebenwirkung ist die Strahlenpneumonitis. Symptomatisch wird sie bei 5-15% der Patienten. Zeitpunkt des Auftretens und Schweregrad sind abhängig von der Gesamtdosis, dem Volumen des Bestrahlungsfeldes, der Fraktionierung, zeitgleich gegebener Chemotherapie und weiteren individuellen Faktoren [31]. Krankheitszeichen reichen von Hustenreiz bis zu respiratorischer Insuffizienz. Der akuten Pneumonitis folgt oft der Übergang in eine pulmonale Fibrose. Sie kann innerhalb von 6-24 Monaten nach Ende der Bestrahlung auftreten. Zur Diagnostik der Strahlenpneumonitis ist das Thorax CT geeignet, siehe [Kapitel 8](#) Nachsorge. Die funktionelle Einschränkung wird mittels Lungenfunktionstestung einschl. Diffusionskapazität erfasst und quantifiziert.

#### **6.2.2.2 Kombinierte Strahlenchemotherapie**

Die Kombination von Strahlentherapie mit der medikamentösen Tumorthherapie ist effektiver als die Strahlentherapie allein [21, 22]. Effektive Medikamente und Kombinationen für die Radiochemotherapie sind

- Cisplatin / Etoposid
- Cisplatin / Vinorelbin
- Cisplatin Monotherapie
- Carboplatin Monotherapie bei älteren Patienten
- Carboplatin / Paclitaxel

Empfohlene Dosierungen sind unter [Medikamentöse Tumorthherapie – Protokolle](#) zusammengefasst. Mangels vergleichender Studien ist kein allgemeingültiger Standard definiert. Monochemotherapie oder niedrigere Dosierungen reduzieren die Wirksamkeit. Die Wahl der Medikamente richtet sich nach der Komorbidität der Patienten. Taxan-haltige Kombinationen sind mit einer erhöhten Toxizität assoziiert.

## **6.2.3 Medikamentöse Therapie**

### **6.2.3.1 Adjuvante Chemotherapie**

Zahlreiche randomisierte Studien wurden in den vergangenen 35 Jahren zur Verbesserung der Überlebensraten nach chirurgischer Resektion durchgeführt. Einschlusskriterien, Zusammensetzung der Patientenkollektive, Therapieschemata und Nachbeobachtungszeiten variieren, siehe [Studienergebnisse Lungenkarzinom](#). Aus den Ergebnissen der einzelnen Studien, aus Metaanalysen und aus Subgruppenanalysen können folgende Schlussfolgerungen gezogen werden:

- Adjuvante Chemotherapie führt zu einer signifikanten Steigerung der 5-Jahresüberlebensraten bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom der Stadien II – III nach einer R0 Resektion, sowie im Stadium IB bei Tumoren > 4 cm.
- Der Vorteil einer adjuvanten Chemotherapie ist nicht auf bestimmte Altersgruppen beschränkt. Es liegen jedoch keine ausreichenden Daten für Patienten > 75 Jahre vor.
- Die adjuvante Chemotherapie sollte 4 – 8 Wochen nach der Operation beginnen. Ein Vorteil ist nur belegt, wenn die Chemotherapie innerhalb von 60 Tagen nach der Operation begonnen wird.
- Die adjuvante Chemotherapie sollte aus einer Cisplatin-haltigen Kombination bestehen. Der Wert von Carboplatin ist nicht ausreichend belegt.
- Die meisten Daten liegen für die Kombination von Cisplatin und Vinorelbin vor, gegeben über 4 Behandlungskurse. Abhängig von Komorbidität, Nebenwirkungen und Zulassungsstatus können andere Cisplatin-haltige Kombinationen gewählt werden, siehe [Medikamentöse Tumorthherapie - Protokolle](#).

### **6.2.3.2 Primäre Chemotherapie bei kurativer Intention (Induktionschemotherapie)**

Zwei randomisierte, im Jahr 1994 publizierte Studien suggerierten einen Überlebensvorteil für präoperative Chemotherapie bei Patienten im Stadium IIIA. Die Mehrzahl der nachfolgenden Studien mit größeren Patientenzahlen und auch in den klinischen Stadien I und II konnte den Effekt eines Downstaging, nicht aber den Überlebensvorteil bestätigen. Auch in Abwägung der zwischenzeitlich generierten Daten zur postoperativen Chemotherapie ist die präoperative Chemotherapie eine Option im Stadium IIIA<sub>3</sub> sowie in speziellen Fällen auch in den Stadien IB-III<sub>A1-2</sub>, siehe [Abbildung 4](#). Bei Patienten in kurativ operablen Stadien, für die eine Pneumonektomie als kurative Maßnahme in der interdisziplinären prätherapeutischen Konferenz geplant wird, kann alternativ

eine Induktions- anstelle einer postoperativ adjuvanten Chemotherapie erwogen werden. Argumente sind:

- Randomisierte Studien und Metaanalysen zeigen keinen Unterschied zwischen der prä- der postoperativen Chemotherapie, siehe [Lungenkarzinom Studienergebnisse](#).
- Die Therapieadhärenz ist präoperativ höher als postoperativ.
- Die postoperative Chemotherapie nach Pneumonektomie ist mit einer deutlich niedrigeren Therapieadhärenz assoziiert, und weist eine deutlich höhere Morbiditätsrate auf als nach Lobektomie.
- Der Stellenwert der molekular-gezielten Medikamente ist bei kurativen, perioperativen Therapiekonzepten nicht gesichert.

Daher kann eine Induktions-Chemotherapie als Alternative insbesondere bei Patienten mit großem Tumolvolumen und dem Ziel einer präoperativen Tumorverkleinerung angeboten werden.

Effektive Kombinationen medikamentöser Tumorthherapie für die Induktionsmodalität sind

- Cisplatin / Docetaxel
- Cisplatin / Gemcitabin
- Cisplatin / Pemetrexed
- Cisplatin / Vinorelbin
- Carboplatin / Paclitaxel

Empfohlene Dosierungen sind unter [Lungenkarzinom Therapieprotokolle](#) zusammengefasst. Die Wahl der Medikamente richtet sich nach der Komorbidität der Patienten. In der Regel werden 3 Zyklen der Induktions-Chemotherapie appliziert und die Operation etwa 4 Wochen nach Tag 1 des 3. Zyklus der Chemotherapie geplant. Molekular-gezielte Therapien (Kinase-Inhibitoren und Antikörper) ersetzen zum heutigen Zeitpunkt die peroperative Chemotherapie bei Patienten mit kurativem Therapieansatz nicht. Solche Therapieansätze sollten innerhalb von klinischen Studien zur Anwendung kommen.

#### **6.2.3.3 Substanzen (in alphabetischer Reihenfolge)**

Medikamentöse Tumorthherapie wird beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom eingesetzt in der primären (neoadjuvanten) und der adjuvanten Situation, in Kombination mit Strahlentherapie und in der Palliation, siehe [Abbildungen 4](#) und

5. Weitere Informationen finden sich im Anhang [Lungenkarzinom Zulassungsstatus](#).

#### **6.2.3.3.1 Afatinib**

Afatinib ist ein oraler Blocker der ErbB Tyrosinkinase. In der Zulassungsstudie bei Patienten mit Adenokarzinom und aktivierenden EGFR-Mutationen in der Erstlinientherapie führte Afatinib zu einer signifikanten Steigerung der Remissionsrate, zur signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und zu besserer Verträglichkeit im Vergleich zur Chemotherapie mit Cisplatin/Pemetrexed. Dieselben Ergebnisse wurden auch im Vergleich mit Cisplatin/Gemcitabin erzielt, siehe Lungenkarzinom Studienergebnisse. In den LUX-Lung 3- und LUX-Lung 6- Studien wurde ein Überlebensvorteil von etwa 12 Monaten für Afatinib im Vergleich zu einer Chemotherapie (Pemetrexed und Cisplatin in der LUX-Lung 3, Gemcitabin und Cisplatin in der LUX-Lung 6) in der Subgruppe der Patienten mit aktivierenden Exon 19 Deletionen erreicht. Die Nebenwirkungen von Afatinib sind Substanzklasseneffekte. Die am stärksten belastende Nebenwirkung ist Diarrhoe (Grad 3/4: 14,4%). Weitere Nebenwirkungen im Grad 3/4, die bei mehr als 5% der Patienten auftreten, waren Hautexanthem/Akne (16,2%), Stomatitis/Mukositis (11,4%) und Nagelveränderungen (8,7%). Die Diarrhoe ist belastend, aber beherrschbar.

#### **6.2.3.3.2 Bevacizumab**

Bevacizumab ist ein monoklonaler, antiangiogenetisch wirksamer Antikörper. In der Erstlinientherapie von Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinomen führt Bevacizumab in Kombination mit Platin-haltiger Kombinationschemotherapie zu einer Steigerung der Remissionsraten und zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens. Die Überlebenszeit wurde in einer Studie mit Carboplatin und Paclitaxel statistisch signifikant um 2 Monate verlängert, siehe [Studienergebnisse Lungenkarzinom](#). Nachdem in einer frühen Phase II Studie schwere Hämoptysen bei Plattenepithelkarzinomen auftraten, wurden diese Patienten von den Zulassungsstudien ausgeschlossen. Schwere Nebenwirkungen (Grad 3/4) in den Zulassungsstudien waren: Blutung (4 %), Hypertonie (5 - 9 %), Asthenie (15 - 17 %), Fatigue (5 %), Proteinurie (1 - 4 %) und Neutropenie in Kombination mit Chemotherapie.

#### **6.2.3.3.3 Carboplatin**

Carboplatin ist ein Platinderivat. Es hat ein günstigeres Nebenwirkungsspektrum als Cisplatin, ist allerdings auch weniger effektiv. Die Remissionsraten sind signifikant niedriger, die Überlebenszeit in einigen Studien ebenfalls, aber nicht durchgehend, siehe [Studienergebnisse Lungenkarzinom](#). Spezifische schwere Nebenwirkungen sind Hämatotoxizität (Thrombozytopenie, Anämie, Neutropenie), Übelkeit und Erbrechen, Neurotoxizität.

#### 6.2.3.3.4Ceritinib

Ceritinib ist ein Zweitgenerations-ALK Inhibitor mit einer höheren Spezifität für die ALK-Kinase. Ceritinib führte in einer Phase I- und einer Phase II-Studie zur Zweitlinientherapie nach Crizotinib zu einer Ansprechrates von 56,4% bzw. 37,1% und einer Dauer des Ansprechens von 8,3 bzw. 9,2 Monaten. Schwere Nebenwirkungen von Ceritinib sind Hepatotoxizität, gastrointestinale Toxizität, Verlängerung der QT-Zeit und Bradykardie. Weitere Nebenwirkungen sind Diarrhoe, Übelkeit/Erbrechen, Fatigue, erhöhte Transaminasen, abdominelle Schmerzen und Appetitlosigkeit.

#### 6.2.3.3.5Cisplatin

Platinderivate gehören zu den wirksamsten Einzelsubstanzen. In Kombination mit anderen Zytostatika ist Cisplatin Bestandteil des medikamentösen Standards in der primären (neoadjuvanten), adjuvanten und in der palliativen Therapie sowie in Kombination mit Strahlentherapie. In der palliativen Therapie erreicht Cisplatin in Kombination mit Taxanen, Gemcitabin, Vinorelbin oder Pemetrexed Remissionsraten von 15 – 30 % und eine mittlere progressionsfreie Überlebenszeit von 3 – 5 Monaten. Spezifische schwere Nebenwirkungen (Grad 3/4) sind Übelkeit und Erbrechen, Nephrotoxizität, Polyneuropathie, Ototoxizität, Hämatotoxizität, Elektrolytverschiebungen, Kardiotoxizität und Diarrhoe.

#### 6.2.3.3.6Crizotinib

Translokationen mit Beteiligung des ALK Gens treten bei etwa 4% der Patienten mit NSCLC auf. Häufigster Translokationspartner ist EML4. Der Nachweis von ALK-Translokationen ist assoziiert mit Nicht-Rauchen, Adenokarzinom, jüngerem Lebensalter und dem fehlenden Nachweis von aktivierenden EGFR Mutationen, allerdings können auch andere Patientengruppen betroffen sein. Crizotinib ist ein oraler Inhibitor der Phosphorylierung von Tyrosinkinasen wie ALK, MET oder ROS1. In der Zulassungsstudie bei Patienten mit ALK Mutationen in der Zweitlinientherapie führte Crizotinib zu höherer Ansprechrates, besserer Symptomkontrolle, längerem progressionsfreiem Überleben und besserer Lebensqualität als die Kontrollgruppe unter Chemotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed. Aktuelle vorgestellte Daten der PROFILE 1014 Studie zeigten eine signifikant erhöhte Ansprechrates und ein signifikant erhöhtes medianes PFS von Crizotinib gegenüber einer Chemotherapie mit Pemetrexed und Cisplatin bei ALK translozierten Patienten in der Erstlinientherapie, siehe [Lungenkarzinom Studienergebnisse](#). Daher kann Crizotinib für ALK translozierte Patienten in der Erstlinientherapie empfohlen werden, derzeit ist der Zulassungsstatus allerdings auf die Zweitlinientherapie begrenzt. Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4, die bei mehr als 5% der mit Crizotinib behandelten Patienten auftraten, waren Transaminasenanstieg (15,7%), Neutropenie (13,3%) und Lungenembolie (5,3%). Charakteristische Nebenwirkungen von Crizotinib sind Sehstörungen und Geschmacksveränderungen.

Crizotinib ist auch bei Patienten mit *ROS1*-Translokation aktiv und führt bei über 90% der Patienten zu einer Remission.

#### **6.2.3.3.7 Docetaxel**

Docetaxel gehört zu den Taxanen. Taxane sind wirksame Kombinationspartner der Platinderivate in der primären (neoadjuvanten), adjuvanten und in der palliativen Therapie sowie in Kombination mit Strahlentherapie. Sie können aber auch in nicht Platin-haltigen Kombinationen, z. B. mit Gemcitabin, eingesetzt werden, siehe [Therapieprotokolle](#). Für die Zweitlinienmonotherapie ist Docetaxel effektiver als Vinorelbin oder Ifosfamid. In der ECOG Studie zum Vergleich von vier Platin-haltigen Kombinationstherapien traten die folgenden schweren Nebenwirkungen (CTCAE Grad 3/4) bei Cisplatin/Docetaxel auf: Neutropenie (69%), febrile Neutropenie (11%), Anämie (15%), Thrombozytopenie (3%), Erbrechen (21%), Diarrhoe (10%), Nephrotoxizität (3%) und Neuropathie (5%) und Fatigue (16%). Weitere Nebenwirkungen sind Odeme, Alopezie, Onychodystrophie und allergische Reaktionen.

#### **6.2.3.3.8 Erlotinib**

5-15 % der Patienten mit NSCLC in Europa und den USA haben aktivierende Mutationen des EGF Rezeptors, gehäuft beim Adenokarzinom. Erlotinib und Gefitinib sind orale Inhibitoren der EGFR-Tyrosinkinase. Ihre Wirksamkeit wurde zunächst in der Zweitlinientherapie von Patienten mit Nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom gezeigt, siehe [Studienergebnisse Lungenkarzinom](#). Später wurde deutlich, dass vor allem Patienten mit aktivierenden Deletionen in Exon 19 oder der L858R Mutation im Exon 21 des EGF Rezeptors profitieren. Die Remissionsraten liegen für Patienten mit einer EGFR Mutation bei 70%, die Krankheitskontrolle (Disease Control Rate) bei 90%. Im randomisierten Vergleich bei Kaukasiern mit aktivierenden *EGFR*-Mutationen waren Remissionsraten und progressionsfreies Überleben signifikant besser als im Chemotherapie-Arm. Erlotinib ist auch wirksam in der Erhaltung nach Erstlinientherapie. Charakteristische Nebenwirkung ist ein Akne-artiger Hautausschlag (Rash). Er tritt bei 60% der Patienten auf, im Schweregrad 3/4 bei 9%. Weitere schwere Nebenwirkungen (Grad 3/4), die in großen randomisierten Studien auftraten, waren Diarrhoe (4 %), Anorexie (1-9 %) und Fatigue. Ergebnisse zum direkten Vergleich von Gefitinib und Erlotinib liegen nicht vor.

#### **6.2.3.3.9 Etoposid**

Etoposid ist ein Topoisomerase II Inhibitor. Etoposid ist ein wirksamer, früher häufig eingesetzter Kombinationspartner von Cisplatin in der primären (neoadjuvanten), adjuvanten und in der palliativen Therapie, auch in der Strahlenchemotherapie. In den Studien zur adjuvanten Chemotherapie war es einer der am häufigsten gewählten Kombinationspartner von Cisplatin. In der

palliativen Erstlinientherapie traten die folgenden schweren Nebenwirkungen (Grad 3/4) bei Cisplatin/Etoposid auf: Neutropenie (76%), Anämie (11%), Thrombozytopenie (8%) und Erbrechen (12%).

#### 6.2.3.3.10 Gefitinib

5 – 15 % der Patienten mit NSCLC in Europa und den USA haben aktivierende Mutationen des EGF Rezeptors, gehäuft beim Adenokarzinom. Erlotinib und Gefitinib sind orale Inhibitoren der Tyrosinkinase-Aktivität des EGF-Rezeptors (EGFR). Ihre Wirksamkeit wurde zunächst in der Zweitlinientherapie von Patienten mit Nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom gezeigt, siehe [Studienergebnisse Lungenkarzinom](#). Später wurde deutlich, dass vor allem Patienten mit aktivierenden Deletionen in Exon 19 oder der L858R Mutation im Exon 21 des EGF Rezeptors profitieren. Die Remissionsraten liegen für Patienten mit einer EGFR Mutation bei 70%, die Krankheitskontrolle (Disease Control Rate) bei 90%. Gefitinib ist über alle Therapielinien bei Vorliegen aktivierender *EGFR* Mutationen wirksam. Charakteristische Nebenwirkung ist ein Akne-artiger Hautausschlag (Rash). Er tritt bei 66 % der Patienten auf, im Schweregrad 3/4 bei 3 %. Weitere schwere Nebenwirkungen (Grad 3/4), die in großen randomisierten Studien auftraten, waren Diarrhoe (4%), Anorexie (1-5%) und Anämie (2%). Ergebnisse zum direkten Vergleich von Gefitinib und Erlotinib liegen nicht vor.

#### 6.2.3.3.11 Gemcitabin

Gemcitabin ist ein Pyrimidin-Analogon und gehört mit den Taxanen, Vinorelbin, Irinotecan und Pemetrexed zu den sogenannten Drittgenerationszytostatika. Gemcitabin ist ein wirksamer Kombinationspartner der Platinderivate in der primären (neoadjuvanten), adjuvanten und in der palliativen Therapie. In der palliativen Platin-haltigen Kombinationstherapie ist es äquieffektiv zu den Taxanen, kann aber auch in nicht Platin-haltiger Therapie eingesetzt werden, siehe [Medikamentöse Tumorthherapie - Protokolle](#). In der ECOG Studie zum Vergleich von vier Platin-haltigen Kombinationstherapien traten die folgenden schweren Nebenwirkungen (Grad 3/4) bei Cisplatin/Gemcitabin auf: Neutropenie (63%), febrile Neutropenie (4%), Anämie (28%), Thrombozytopenie (50%), Erbrechen (35%), Nephrotoxizität (9%), Neuropathie (9%) und Fatigue (17%). In einer aktuellen Metaanalyse ergaben sich Hinweise auf vermehrte, schwere Hämorrhagien bei Einsatz von Gemcitabin in der palliativen Therapie (Hu, 2013).

#### 6.2.3.3.12 Ifosfamid

Ifosfamid gehört zu den Alkylanzien. Es wurde in frühen Studien in Kombination mit Cisplatin, auch als Dreifachkombination mit Mitomycin eingesetzt. Ifosfamid ist heute ein Reservemedikament. Schwere



Nebenwirkungen (Grad 3/4) sind Hämatotoxizität, Nephrotoxizität, hämorrhagische Zystitis und Enzephalopathie.

#### **6.2.3.3.13 Mitomycin**

Mitomycin ist ein zytostatisch wirkendes Antibiotikum. Es wurde in frühen Studien in Dreifachkombination mit Cisplatin und Ifosfamid oder einem Vincaalkaloid wie Vindesin eingesetzt. Mitomycin ist heute ein Reservemedikament, insbesondere bei Progress innerhalb des Bestrahlungsfeldes. Schwere Nebenwirkung (Grad 3/4), die bei mehr als 5% der Patienten auftraten, war Thrombozytopenie. Seltene kritische Komplikationen ist hämolytisch-urämisches Syndrom und Lungenfibrose.

#### **6.2.3.3.14 Nintedanib**

Nintedanib ist ein oraler VEGFR und FGFR Inhibitor. In einer Phase III Studie wurde die Kombination von Docetaxel + Nintedanib versus einer Monochemotherapie mit Docetaxel in der Zweitlinie des NSCLC untersucht. Die Subgruppe von Patienten mit Adenokarzinom hatte eine höhere Ansprechrate, eine Verlängerung des medianen progressionsfreien Überlebens und eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens um 2,3 Monate, siehe [Studienergebnisse Lungenkarzinom](#). Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4, die bei mehr als 5% der Patienten in der Kombination Nintedanib auftraten, waren Diarrhoe (6,6%) und reversible Erhöhungen der Transaminasen (7,8%).

#### **6.2.3.3.15 Nivolumab**

Nivolumab gehört zu einer neuen Gruppe von Medikamenten der Immuntherapie. Das körpereigene Immunsystem kann durch eine Netzwerkregulation die Überreaktion aktivierter T Zellen blockieren. Dies geschieht durch Aktivierung des Programmed Cell Death 1 (PD-1) Rezeptors. Diese natürliche Blockade verhindert eine effektive Reaktion des Immunsystems auf maligne Zellen. Nivolumab ist ein monoklonaler Anti-PD-1 Antikörper. Er blockiert die Apoptose aktivierter T-Zellen und verstärkt die autologe Immunreaktion. In einer randomisierten Studie führte er bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom in der Zweitlinientherapie zu einer statistisch signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit gegenüber Docetaxel, siehe [Studienergebnisse Lungenkarzinom](#) und [Zulassung Lungenkarzinom](#). Nivolumab kann schwere Autoimmunreaktionen in Lunge, Darm Leber, Nieren und endokrinen Organen induzieren. Weitere Nebenwirkungen sind Fatigue, Dyspnoe, Myalgie, Arthralgie, Appetilosigkeit, Husten, Übelkeit und Obstipation.



#### 6.2.3.3.16 Paclitaxel

Paclitaxel gehört zu den Taxanen. Taxane sind wirksame Kombinationspartner der Platinderivate in der primären (neoadjuvanten), adjuvanten und in der palliativen Therapie sowie in Kombination mit Strahlentherapie. Sie können aber auch in nicht Platin-haltigen Kombinationen, z. B. mit Gemcitabin, eingesetzt werden, siehe [Medikamentöse Tumorthherapie - Protokolle](#). In der ECOG Studie zum Vergleich von vier Platin-haltigen Kombinationstherapien traten die folgenden schweren Nebenwirkungen (Grad 3 / 4) bei Cisplatin/Paclitaxel auf: Neutropenie (65%), febrile Neutropenie (16%), Anämie (13%), Thrombozytopenie (6%), Erbrechen (24%), Diarrhoe (7%), Nephrotoxizität (3%), Neuropathie (5%) und Fatigue (14%). Weitere Nebenwirkungen sind Ödeme, Alopezie, Onychodystrophie und allergische Reaktionen.

#### 6.2.3.3.17 Pemetrexed

Pemetrexed ist ein Inhibitor verschiedener Folinsäure-abhängiger Enzyme. In der Erstlinientherapie von Patienten mit Adenokarzinom oder mit großzelligem Karzinom ist es ein wirksamerer Kombinationspartner von Cisplatin als Gemcitabin, siehe [Studienergebnisse Lungenkarzinom](#). Bei Patienten mit Adenokarzinom, die unter einer Platin-haltigen Erstlinientherapie nicht progredient waren, führte eine intermittierende (switch maintenance) und eine kontinuierliche (continuous maintenance) Erhaltungstherapie mit Pemetrexed zu einer statistisch signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit. Nachdem in der Zulassungsstudie zu Crizotinib der Kontrollarm mit Pemetrexed eine höhere Effektivität als mit Docetaxel zeigte, ist Pemetrexed das bevorzugte Zytostatikum bei der Behandlung von ALK+ Tumoren in der Erstlinientherapie. Schwere Nebenwirkungen (Grad 3/4), die in den Zulassungsstudien auftraten, waren: Fatigue (5 %), Neutropenie (3-5 %), Anämie (2-4 %), Infektionen / febrile Neutropenie (2 %), Thrombozytopenie (2 %) und Anorexie (2 %).

#### 6.2.3.3.18 Vinorelbin / Vinca-Alkaloide

Vinorelbin ist ein semisynthetisches Derivat des Vinca-Alkaloids Vinblastin. Vinca-Alkaloide sind wirksame Kombinationspartner der Platinderivate in der primären (neoadjuvanten), adjuvanten und in der palliativen Therapie sowie in Kombination mit Strahlentherapie. In der palliativen Monotherapie erreicht es Remissionsraten von 10 %, siehe [Medikamentöse Tumorthherapie - Protokolle](#). Vinorelbin kann oral oder intravenös appliziert werden. In den Studien zur adjuvanten Chemotherapie war es einer der am häufigsten gewählten Kombinationspartner von Cisplatin. In der LACE Studie zur Effektivität adjuvanter Chemotherapie traten die folgenden schweren Nebenwirkungen (Grad 3 / 4) bei Cisplatin/Vinorelbin auf: Neutropenie (80%), febrile Neutropenie (9%), Thrombozytopenie (3%), Übelkeit/Erbrechen (20%), Obstipation (4%), Nephrotoxizität (1%) und Neuropathie (3%).

## **6.3 Besondere Situationen**

### **6.3.1 Bronchus- und Trachealstenose**

Endoluminales Tumorwachstum oder externe Kompression können in der Trachea und den zentralen Bronchien zu Blutungen, Dyspnoe und / oder Retentionssymptomen führen. Je nach Befund sind tumorabtragende Methoden wie die Nd-YAG-Laser, Argon-Beamer- oder Kryotherapie, oder prothetische Methoden (endoluminale Stents) zur kurzfristigen Symptomlinderung geeignet.

Die Implantation eines endoluminalen Stents ist zur kurzfristigen Symptomlinderung geeignet.

Die Stentimplantation kann mit anderen physikalischen Verfahren wie der endoskopischen Lasertherapie oder der endoluminalen Brachytherapie kombiniert werden. Ziel ist die Verlängerung der Zeit bis zum Symptomrezidiv.

Ergebnisse randomisierter Studien zum Vergleich der lokalen Therapieverfahren liegen nicht vor.

### **6.3.2 Maligner Pleuraerguss**

Ein- oder beidseitiger maligner Pleuraerguss ist eine häufige Komplikation bei Patienten mit fortgeschrittenem Lungenkarzinom. Voraussetzungen für eine lokale Therapie sind

- symptomatischer, maligner Erguss und
- expansionsfähige Lunge und
- Nicht-Ansprechen auf eine systemische medikamentöse Therapie oder
- Kontraindikationen gegen eine systemische medikamentöse Therapie.

Basierend auf einer Metaanalyse von 36 randomisierten Studien mit insgesamt 1499 Patienten hat sich die thorakoskopische Talkumpleurodese als Standard etabliert [28]. Aktuellere Studien zeigen, dass auch andere Konzepte wie die Talkumapplikation über einen Katheter, die Instillation anderer chemischer Substanzen wie Iodverbindungen oder die langfristige Insertion getunnelter Pleuradrainagen (Indwelling Pleural Catheter) vergleichbare Resultate in der Symptomlinderung erzielen können. Ergebnisse großer randomisierter Studien zur Etablierung eines neuen Standards stehen aus.

### **6.3.3 Knochenmetastasen**

Zur Therapie von Patienten mit Knochenmetastasen stehen lokale und systemische Maßnahmen zur Verfügung. Bei Schmerzsymptomatik oder

Frakturgefährdung ist die Bestrahlung die Therapie der Wahl. Sie kann hypofraktioniert unter fortlaufender Systemtherapie erfolgen. Eine zusätzliche Option ist die operative Versorgung bei pathologischen Frakturen, instabilen Wirbelkörperfrakturen oder als Entlastung bei spinaler Kompression.

Systemische Maßnahmen sind die kausale Therapie und die Gabe von Knochen-modifizierenden Substanzen (Bisphosphonate, RANKL Antikörper). Knochen-modifizierende Substanzen können das Risiko von Skelett-Komplikationen bei ossärer Metastasierung solider Tumore reduzieren. In der Subgruppenanalyse einer multizentrischen Studie zum Vergleich von Zoledronat und Denosumab bei soliden Tumoren zeigten Patienten mit NSCLC unter Denosumab keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf Skelett-bezogene Ereignisse, aber eine signifikant längere Überlebenszeit [29].

Bisphosphonate sind zusätzlich indiziert bei Hyperkalzämie.

### **6.3.4 Hirnmetastasen**

Erste Maßnahme bei symptomatischer Metastasierung ist die Gabe von Steroiden zur Reduktion des perifokalen Ödems. Bei isolierten, resektablen Hirnmetastasen werden die lokale chirurgische Therapie oder die gezielte lokale Bestrahlung (Gamma-Knife, Cyber-Knife, stereotaktische Bestrahlung) empfohlen. Bei Patienten mit  $\leq 3$  Hirnmetastasen besteht ein kurativer Therapieansatz in Kombination mit einer optimalen Lokaltherapie des Lungentumors, siehe [Abbildung 4](#) und [Kapitel 6.1.6.1](#).

### **6.3.5 Isolierte Lebermetastasen**

Isolierte Lebermetastasen sind bei NSCLC-Patienten selten. Deshalb steht die systemische Therapie im Vordergrund. Der Nutzen einer lokoregionalen Therapie von Lebermetastasen ist bei Lungenkarzinom-Patienten nicht nachgewiesen.

### **6.3.6 Isolierte Nebennierenmetastasen**

Patienten mit isolierten Nebennierenmetastasen sind eine distinkte Gruppe. Mit Resektion der Nebennierenmetastase sowie optimaler lokaler Therapie des Primärtumors besteht ein kurativer Ansatz, siehe [Abbildung 4](#) und [Kapitel 6.1.6.1](#). Der Nutzen einer lokoregionalen Therapie von Nebennierenmetastasen ist bei Lungenkarzinom-Patienten in retrospektiven Analysen nachgewiesen, Ergebnisse prospektiver Studien liegen nicht vor.

## **7 Rehabilitation**

Operation, Strahlentherapie, medikamentöse Tumorthherapie und Komorbidität können bei Patienten mit Nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom zu Therapiefolgestörungen unterschiedlichen Schweregrades führen. Sie können

durch gezielte rehabilitative Maßnahmen im somatischen und psychosozialen Bereich gelindert werden.

Die Patienten sollen über die Möglichkeiten ambulanter und stationärer Rehabilitationsmaßnahmen sowie weiterer Ansprüche, die sich aus dem Sozialrecht ergeben, frühzeitig informiert werden. Hinsichtlich der Rehabilitationsklinik sollen die Wünsche der Patienten berücksichtigt werden (§9 SGB IX). Dennoch sollte eine Empfehlung für eine Klinik mit onkologischem Schwerpunkt abgegeben werden, um einen optimalen Rehabilitationserfolg zu gewährleisten.

## 8Nachsorge

Ziele der Nachsorge sind die frühzeitige Diagnose eines Rezidivs mit dem Ziel der Verlängerung der Überlebenszeit / Erhöhung der Heilungschance, die Erkennung von Nebenwirkungen der Therapie und Vorsorge. Bei Patienten mit Lungenkarzinom ist der Wert einer intensiven, strukturierten Nachsorge in Bezug auf eine Verlängerung der Überlebenszeit nicht gesichert. Nach kurativer Therapie ist Ziel der Nachsorge auch die frühzeitige Diagnostik eines Zweittumors. Bei einigen Patienten mit Rezidiv oder einem Zweitkarzinom besteht ein kuratives Potenzial [30]. Empfehlungen für eine strukturierte Nachsorge nach Therapie in kurativer Intention sind in [Tabelle 9](#) zusammengefasst.

Tabelle 9: Strukturierte Nachsorge nach kurativer Therapie

Untersuchung	Monate							
	3	6	12	18	24	36	48	60
Anamnese, körperliche Untersuchung	X	X X	X	X	X	X	X	X
CT Thorax	X	X X	X	X	X	X	X	X
Lungenfunktion	X	X (X)	(X)	(X)				

(X) nach Strahlentherapie;

Bei Patienten nach alleiniger Strahlentherapie oder nach Strahlenchemotherapie soll die Überprüfung der Lungenfunktion bis zum Ende des Pneumonitis-Risikos fortgeführt werden.

Bei Patienten in der palliativen Situation besteht in der Nachsorge nach medikamentöser Erstlinientherapie die Möglichkeit der frühzeitigen Einleitung einer Zweitlinientherapie bei Krankheitsprogress. Die S3 Leitlinie empfiehlt im Expertenkonsens die Verkürzung der dreimonatigen auf kürzere, 6-8 wöchentliche Intervalle [30]. Daten prospektiver Studien zum optimalen Nachsorge-Intervall bei Einsatz der aktuellen Therapieoptionen liegen bisher nicht vor.

## 9Literatur (Komplettierung nach Erstellung der Konsensversion)

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2005 - 2006, Häufigkeiten und Trends: Niere, 6. Auflage 2010; 80 - 83. <http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/Atlas/Inzidenz/atlas.html>
2. Statistik Austria; [http://www.statistik.at/web\\_de/statistiken/gesundheit/krebserkrankungen/luftroehre\\_bronchien\\_lunge/index.html](http://www.statistik.at/web_de/statistiken/gesundheit/krebserkrankungen/luftroehre_bronchien_lunge/index.html)
3. [http://www.kinderkrebsregister.ch/fileadmin/KKR08/uploads/pdf/2011\\_BfS\\_Krebs\\_in\\_der\\_Schweiz\\_d.pdf](http://www.kinderkrebsregister.ch/fileadmin/KKR08/uploads/pdf/2011_BfS_Krebs_in_der_Schweiz_d.pdf)
4. <http://www.gesetze-im-internet.de/bkv/BJNR262300997.html>
5. <http://www.who.int/fctc/en/>
6. Interdisziplinäre S3-Leitlinie: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, 020-007, 2010, <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/020-007.html>
7. Szabo E, Mao JT, Lam S et al.: Chemoprevention of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer. 3<sup>rd</sup> ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 143(5 Suppl):e40S-60S. [DOI:10.1378/chest.12-2348](https://doi.org/10.1378/chest.12-2348)
8. Eberhardt W, Geißler M, Hoffmann H, Thomas M: Lungenkarzinom, in: Krebsfrüherkennung in Deutschland 2014 Evidenz – aktueller Stand – Perspektiven, Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO, Band 4:28-40, 2014. [https://www.dgho.de/informationen/gesundheitspolitische-schriftenreihe/140507-Krebsfrueerkennung\\_in\\_Deutschland\\_2014-WEB-FINAL.pdf](https://www.dgho.de/informationen/gesundheitspolitische-schriftenreihe/140507-Krebsfrueerkennung_in_Deutschland_2014-WEB-FINAL.pdf)
9. Spiro SG, Gould MK, Colice GL: Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes. ACCP Evidenced-based clinical practice guidelines (2<sup>nd</sup> edition). Chest 143:149S-160S, 2007. [DOI:10.1378/chest.07-1358](https://doi.org/10.1378/chest.07-1358)

10. Rami-Porta R, Bolejack V, Goldstraw P: The new tumor, node and metastasis staging system. *Semin Respir Crit Care Med* 32:44-51, 2011. [DOI:10.1055/s-0031-1272868](https://doi.org/10.1055/s-0031-1272868)
11. Robinson LA, Ruckdeschel JC, Wagner Jr H et al.: Treatment of non-small cell lung cancer-stage IIIA. *Chest* 132:243S-265S, 2007. [DOI:10.1378/chest.07-1379](https://doi.org/10.1378/chest.07-1379)
12. Travis WD: Pathology of Lung Cancer. *Clin Chest Med* 32:669-692, 2011. [DOI:10.1016/j.ccm.2011.08.005](https://doi.org/10.1016/j.ccm.2011.08.005)
13. Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT et al.: ERS/ESTS guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). *Eur Respir J* 34:17-41, 2009. [DOI:10.1183/09031936.00184308](https://doi.org/10.1183/09031936.00184308)
14. Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM et al.: Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation* 100:1043-1049, 1999. [PMID:10477528](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10477528/)
15. Vansteenkiste J, De Ruysscher D, Eberhardt WE et al.: Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 24 Suppl 6:vi89-98, 2013. [DOI:10.1093/annonc/mdt241](https://doi.org/10.1093/annonc/mdt241)
16. Reck M, Popat S, Reinmuth N et al.: Metastatic non-small-cell lung cancer NSCLC: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 25 Suppl3:iii27-39, 2014. [DOI:10.1093/annonc/mdl199](https://doi.org/10.1093/annonc/mdl199)
17. Ettinger DS, Wood DE et al.: Non-small lung cancer, 5.2015, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, 2015. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nscl.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf)
18. Mountain CF: Revisions in the International system for staging lung cancer. *Chest* 111:1710-1717, 1997. [PMID:9187198](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9187198/)
19. NSCLC Meta-analyses Collaborative Group. *Lancet* 375:1267-1277, 2010. [PMID:20338627](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20338627/)
20. Goldstraw P, Ball D, Jett JR et al.: Non-small-cell lung cancer. *Lancet* 378:1727-1740, 2011. [DOI:10.1016/S0140-6736\(10\)62101-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)62101-0)
21. Douillard JY, Tribodet H, Aubert D et al.: Cisplatin and vinorelbine for completely resected non-small cell lung cancer. Subgroup analysis of the lung adjuvant cisplatin evaluation. *J Thorac Oncol* 5:220-228, 2010. [PMID:20027124](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20027124/)

22. Pisters KM, Evans WK, Azzoli CG et al.: Cancer Care Ontario and American Society of Clinical Oncology adjuvant chemotherapy and adjuvant radiation therapy for stages I-IIIa resectable non small-cell lung cancer guideline. J Clin Oncol 25:5506-5518, 2007. DOI: [DOI:10.1200/JCO.2007.14.1226](https://doi.org/10.1200/JCO.2007.14.1226)
23. Burdett S, Stewart L, Rydzewska L: Chemotherapy and surgery versus surgery alone in non-small cell lung cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2007, Issue 3. DOI: [DOI:10.1002/14651858.CD006157.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD006157.pub2)
24. O'Rourke N, Roqué i Figuls M, Farré Bernadó N et al.: Concomitant chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2010, Issue 6. DOI: [DOI:10.1002/14651858.CD002140.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD002140.pub3)
25. Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E et al.: Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 28: 2181-2190, 2010. DOI: [DOI:10.1200/JCO.2009.26.2543](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.26.2543)
26. Rusch V: Management of Pancoast tumours. Lancet Oncol 7:995-1005, 2006. PMID: [17138221](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17138221/)
27. Azzoli CG, Temin S, Aliff T et al.: 2011 Focused update of 2009 American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline update on chemotherapy for stage IV non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 29:3825-3831, 2011. DOI: [DOI:10.1200/JCO.2010.34.2774](https://doi.org/10.1200/JCO.2010.34.2774)
28. Shaw PHS, Agharwal R: Pleurodesis for malignant pleural effusions. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2004, Issue 1. DOI: [DOI:10.1002/14651858.CD002916.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD002916.pub2)
29. Henry DH, Costa L, Goldwasser F et al.: Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. J Clin Oncol 29: 1125-1132, 2011. DOI: [DOI:10.1200/JCO.2010.31.3304](https://doi.org/10.1200/JCO.2010.31.3304)
30. Colt HG, Murgu SD, Korst RJ et al.: Follow-up and surveillance of the patient with lung cancer after curative-intent therapy: diagnosis and management of lung cancer, 3<sup>rd</sup> ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 143(5 Suppl):e437S-454S, 2013. DOI: [DOI:10.1378/chest.12-2365](https://doi.org/10.1378/chest.12-2365)
31. Williams JP: Assessment of radiation-induced lung disease. Clin Adv Hematol Oncol 9:160-162, 2011. PMID: [22173607](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22173607/)



## **10Aktive Studien**

## **11Therapieprotokolle**

## **12Studienergebnisse**

## **13Zulassungsstatus**

## **14Links**

Berufliche Exposition <http://www.thieme-connect.de/ejournals/html/10.1055/s-0029-1243897>

## **15Anschriften der Autoren**

### **Prof. Dr. med. Frank Griesinger**

Pius Hospital Oldenburg  
Klinik für Hämatologie und Onkologie  
im Klinikzentrum  
Georgenstr. 12  
26121Oldenburg  
Tel: 0441 2291610  
Fax: 0441 2291607  
[frank.griesinger@pius-hospital.de](mailto:frank.griesinger@pius-hospital.de)

### **Dr. med. Wilfried Eberhardt**

Universitätsklinikum Essen  
Westdeutsches Tumorzentrum  
Innere Klinik und Poliklinik  
Hufelandstr. 55  
45147Essen  
Tel: 0201 723-2168  
Fax: 0201 723-2168  
[wilfried.eberhardt@uni-essen.de](mailto:wilfried.eberhardt@uni-essen.de)

### **Dr. med. Martin Früh**

Kantonsspital St. Gallen  
Departement Innere Medizin  
Fachbereich Onkologie/Hämatologie  
CH-9007St. Gallen  
Tel: 0041 71 4941068  
[martin.frueh@kssg.ch](mailto:martin.frueh@kssg.ch)

### **PD Dr. med. Oliver Gautschi**

Luzerner Kantonsspital  
Medizinische Onkologie  
CH-6000Luzern



Tel: 0041 41 2055860

[oliver.gautschi@luks.ch](mailto:oliver.gautschi@luks.ch)

**Prof. Dr. med. Wolfgang Hilbe**

Universität Innsbruck

Klinik für Innere Medizin V

Hämatologie und Onkologie

Anichstraße 35

A-6020Innsbruck

Tel: 0043 512 504-26310

[Wolfgang.Hilbe@i-med.ac.at](mailto:Wolfgang.Hilbe@i-med.ac.at)

**Prof. Dr. med. Hans Hoffmann**

Thoraxklinik am

Universitätsklinikum Heidelberg

Chirurgische Abteilung

Amalienstr. 5

69126Heidelberg

Tel: 06221 396-1104

[hans.hoffmann@thoraxklinik-heidelberg.de](mailto:hans.hoffmann@thoraxklinik-heidelberg.de)

**Univ.-Prof. Dr. Robert Pirker**

Medizinische Universität Wien

Universitätsklinik für Innere Medizin I

Klinische Abteilung für Onkologie

Währinger Gürtel 18-20

A-1090Wien

Tel: 0043 1 40400 4428

[robert.pirker@meduniwien.ac.at](mailto:robert.pirker@meduniwien.ac.at)

**PD Dr. med. Christoph Pöttgen**

Universitätsklinikum Essen

Westdeutsches Tumorzentrum

Klinik für Strahlentherapie

Hufelandstr. 55

45147Essen

Tel: 0201 723-2056

[Christoph.Poettgen@uk-essen.de](mailto:Christoph.Poettgen@uk-essen.de)

**Dr. Ron Pritzkuleit**

Institut für Krebs Epidemiologie

Krebsregister Schleswig-Holstein

Ratzeburger Allee 160

23538Lübeck

Tel: 0451 500-5446

[ron.pritzkuleit@krebsregister-sh.de](mailto:ron.pritzkuleit@krebsregister-sh.de)

**PD Dr. med. Jan Stöhlmacher-Williams**

Praxis für individualisierte

Krebstherapie

Maximilianstr. 28d

53111Bonn

Tel: 0228 9696867-0

Fax: 0228 9696867-42

[info@individuelle-krebsberatung.de](mailto:info@individuelle-krebsberatung.de)

**Prof. Dr. med. Michael Thomas**

Thoraxklinik am Universitätsklinikum Heidelberg

Internistische Onkologie der Thoraxtumoren

Amalienstr. 5

69126Heidelberg

Tel: 06221 396-400 oder -401

Fax: 06221 396-402

[michael.thomas@med.uni-heidelberg.de](mailto:michael.thomas@med.uni-heidelberg.de)

**Prof. Dr. med. Dieter Ukena**

Klinikum Bremen-Ost gGmbH

Klinik für Pneumologie und Beatmungsmedizin

Interdisziplinäres Lungenzentrum

Züricher Str. 40

28235Bremen

Tel: 0421 4081800

Fax: 0421 4082801

[dieter.ukena@klinikum-bremen-ost.de](mailto:dieter.ukena@klinikum-bremen-ost.de)

**Prof. Dr. med. Bernhard Josef Wörmann**

Amb. Gesundheitszentrum d. Charité

Campus Virchow-Klinikum

Med. Klinik m.S. Hämatol. & Onkol.

Augustenburger Platz 1

13344Berlin

Tel: 030 450553219

[bernhard.woermann@charite.de](mailto:bernhard.woermann@charite.de)

**Prof. Dr. med. Martin Wolf**

Klinikum Kassel

Medizinische Klinik IV

Hämatologie/Onkologie/Immunologie

Mönchebergstr. 41-43

34125Kassel

Tel: 0561 980-3046

Fax: 0561 980-6984

[mwolf@klinikum-kassel.de](mailto:mwolf@klinikum-kassel.de)

## **16Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten**

nach den Regeln der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und den Empfehlungen der AWMF (Version vom 23. April 2010) sowie internationalen Empfehlungen